

**ANOMALIES
CONGÉNITALES**

OCTOBRE 2018

ÉTUDES ET ENQUÊTES

INVESTIGATION D'UN AGRÉGAT
SPATIO-TEMPOREL DE MALFORMATIONS
CONGÉNITALES DANS UNE COMMUNE
DE LOIRE-ATLANTIQUE

RÉGION
PAYS DE LA LOIRE

Auteurs

Ronan Ollivier¹, Bertrand Isidor², Lisa King¹

1. Santé publique France, Directions des régions, Cire des Pays de la Loire

2. CHU de Nantes, Service de génétique médicale

Sommaire

1. INTRODUCTION	2
1.1 Signalement	2
1.2 Agénésies transverses des membres supérieurs (ATMS)	2
1.3 Objectifs du rapport	2
2. MÉTHODES	3
2.1 Définition de cas	3
2.2 Estimation des rapports d'incidence	3
2.3 Estimation du nombre de communes où une situation similaire était susceptible de se produire	3
2.4 Recherche de facteurs de risque communs aux cas.....	3
3. RÉSULTATS	4
3.1 Description et validation des cas	4
3.2 Calcul de l'excès de cas	4
3.3 Recherche d'un facteur commun aux cas.....	5
4. DISCUSSION ET CONCLUSION	6
Références bibliographiques	7

1. INTRODUCTION

1.1 Signalement

Le 5 février 2013, un médecin rééducateur du CHU de Nantes signalait à la plate-forme de veille et d'alerte de l'ARS des Pays de la Loire trois cas groupés d'anomalies congénitales à type de réduction d'un membre supérieur chez des enfants fréquentant une même école maternelle d'une commune au nord-est de Nantes en Loire-Atlantique.

1.2 Agénésies transverses des membres supérieurs (ATMS)

Les membres supérieurs et inférieurs se forment à partir du mésoderme de la plaque latérale. Les 4^{ème} et 5^{ème} semaines après la conception sont des étapes clé dans le développement des bourgeons des membres et des mains. Cette période semble être la plus sensible vis-à-vis des facteurs tératogènes pour ces parties du corps humain.

Il existe une classification des malformations congénitales de la réduction des membres qui distingue, les défauts terminaux transverses, les défauts proximaux intercalaires, les défauts longitudinaux, les divisions mains-pieds, les défauts de réduction multiples.

Les causes des malformations congénitales des membres sont regroupées en trois catégories :

1. Les anomalies de développement intrinsèque des membres : les réductions de membres particulièrement celles impliquant le radius ou le pouce ont été associées avec des anomalies chromosomiques [1].
2. L'exposition à des facteurs extérieurs : parmi ces causes on trouve des médicaments comme la thalidomide, des gestes techniques médicaux comme les choriocentèses précoces [2].
3. Les contraintes physiques sur le développement des membres comme les brides amniotiques [3-5].

Plusieurs articles traitent de la relation entre facteurs extérieurs et survenue de malformations congénitales. La proximité de zones agricoles, l'exposition aux pesticides [6, 7] ont été suspectés comme facteur de risque. La profession des parents est aussi prise en compte dans les facteurs de risque [8-10]. La prise de médicaments et en particulier de psychotropes pendant la grossesse [11] ou de contraceptifs oraux [12, 13] en début de grossesse ou de misoprostol [14] ont pu être mis en relation avec la survenue de malformations par réduction des membres.

1.3 Objectifs du rapport

Suite au signalement, une investigation a été initiée qui avait pour objectifs de valider le signal, d'établir dans quelle mesure ce regroupement de cas de malformations dans cette commune pouvait être dû au hasard et de rechercher d'éventuelles hypothèses sur l'origine des malformations.

2. MÉTHODES

2.1 Définition de cas

Un cas correspondait à un enfant né entre 2007 et 2011 dans la commune de signalement et dont la gestation de la mère s'était déroulée sur la même commune. Il présentait une réduction du membre supérieur de type transverse isolée c'est-à-dire sans lien avec une anomalie chromosomique. Les cas ont été validés sur la base d'un questionnaire construit à partir du formulaire de déclaration de malformation utilisé par le REMERA (Registre des Malformations en Rhône-Alpes) téléchargeable sur le site internet du registre [15]. Il était demandé aux parents de consulter auprès du service de génétique médicale du CHU de Nantes pour confirmer le diagnostic.

2.2 Estimation des rapports d'incidence

Le nombre de cas observés a été comparé à un nombre attendu de cas calculés à partir des prévalences des réductions des membres transverses publié par Santé publique France. Les anomalies réductionnelles transverses des membres supérieurs isolées ont une prévalence en France de 1,7 pour 10 000 naissances (exploitation Santé publique France, données non publiées, à partir des données des 6 registres français, période 2009-2014).

Les données démographiques étaient issues du site de l'Insee [16]. Cette commune comptait 2000 habitants environ en 2011 avec approximativement 40 naissances domiciliées par an entre 1999 et 2009. Nous avons supposé que la survenue de cas de malformation suivait une loi de Poisson. La période d'étude choisie allait de 2007 à 2011. Cette période correspondait aux données disponibles pour la plupart des registres. Par ailleurs, cette période contenait les années de naissance des cas.

La comparaison des nombres observés et attendus a été réalisée de deux manières : utilisation de la loi de Poisson sous Excel et approximation normale de Byar [17]. Le ratio cas observés sur cas attendus a été calculé avec un intervalle de confiance obtenu selon la méthode de Byar [17].

2.3 Estimation du nombre de communes où une situation similaire était susceptible de se produire

En se basant sur le guide pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses en particulier l'annexe 7 [18], nous avons calculé la probabilité d'observer un regroupement de cas de cette malformation en France pour des communes ayant une population comprise entre 1000 et 3000 habitants ou ayant un nombre de naissances compris entre 20 et 100.

2.4 Recherche de facteurs de risque communs aux cas

Les facteurs de risque recherchés correspondaient à ceux énumérés dans le questionnaire utilisé par le REMERA.

En termes d'exposition environnementale, les bases BASIAS [19], BASOL [20], ARIA [21] ainsi que les sites de la préfecture concernant les nuisances et les risques ont été consultés.

3. RÉSULTATS

3.1 Description et validation des cas

Au total deux cas ont été investigués lors d'un entretien téléphonique sur la base du questionnaire REMERA. Les parents du 3^{ème} cas né en 2007 n'ont pas pu être interrogés. Les trois cas ont également été examinés au service de génétique médicale du CHU de Nantes pour une confirmation clinique.

L'âge des mères se situait entre 26 et 36 ans en sachant qu'il était inconnu pour l'une d'entre elles. Aucun antécédent familial n'était relevé pour les deux familles interrogées. L'une des grossesses avait eu lieu suite à une fécondation in-vitro.

Deux enfants étaient nés à 32 semaines, le troisième à 38 semaines. Les trois naissances se sont étalées au cours des années 2007 et 2008. Le temps entre la première et la deuxième naissance était de 12 mois. Celui entre la deuxième et la troisième était de 10 mois. La période sensible était pour la première grossesse entre le 12 juin et le 25 juin 2006, pour la deuxième grossesse entre le 16 juillet et le 29 juillet 2007 et pour la troisième grossesse entre le 5 mai et le 18 mai 2008.

Pour deux enfants, une agénésie complète de la main a été diagnostiquée à droite pour l'un, à gauche pour l'autre. Pour le troisième enfant, il s'agissait d'une aplasie distale transverse des 2^{èmes}, 3^{ème} phalanges du 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} doigts de la main gauche. Pour ce troisième enfant il existait une autre malformation à type de coalescence des petites lèvres au niveau des organes génitaux.

Les trois cas présentaient tous une malformation du type ATMS isolée sans lien avec une maladie chromosomique. Ils ont ainsi été considérés comme appartenant à un même agrégat spatio-temporel.

3.2 Calcul de l'excès de cas

Le nombre attendu de malformations dans la commune était de 0,03 entre 2007 et 2011. Le ratio nombre de cas observés sur nombre de cas attendus était à 87,8. La comparaison des effectifs observés par rapport aux effectifs attendus en utilisant une distribution de Poisson montrait un p statistiquement significatif à $5,5 \cdot 10^{-8}$. Le p calculé avec une approximation normale était aussi statistiquement significatif à 0,0001. L'intervalle de confiance du ratio cas observés sur cas attendus était compris entre 17 et 256.

Par ailleurs, le nombre de communes comparables en termes de nombre de naissances ou en nombre d'habitants a été estimé à 10 000. Avec un taux de prévalence à 1,7 pour 10 000 naissances, aucune commune n'était susceptible de présenter trois cas de malformations de type défaut transverse terminal par le seul fait du hasard sur la période étudiée (Tableau 1).

I TABLEAU 1 I

Probabilité d'observer un agrégat spatio-temporel de malformations de type défaut transverse terminal en France dans une commune de 1000 à 3000 habitants ou ayant eu entre 20 et 100 naissances entre 2007 et 2011

Nombre de cas (N)	Probabilité d'observer N cas regroupés (Distribution de Poisson)	Nombre de communes avec N cas par le fait du hasard	Ratio d'incidence*
0	0.966407	9664	0.0
1	0.033022	330	29.3
2	0.000564	6	58.5
3	0.000006	0	87.8

*Rapport observés / attendus pour le signalement considéré sur la commune

3.3 Recherche d'un facteur commun aux cas

Les professions des pères ou mères n'exposaient pas à des toxiques particuliers. Les professions des mères, connues pour deux d'entre elles étaient agent administratif pour l'une, mère au foyer pour l'autre. Aucune des trois n'avait pris de médicaments spécifiques au cours de la grossesse. Une avait pris du Spasfon[®] et du Doliprane[®]. L'autre avait pris des médicaments antiallergiques type Avamys[®] nasal, Opticron[®] et Loratidine[®]. Une seule mère sur les trois avait l'habitude de fumer.

Le village comprenant des habitations individuelles sous forme de lotissements, était entouré de parcelles agricoles servant à la culture ou à l'élevage. Aucune plainte concernant l'épandage de produits phytosanitaires à proximité des habitations n'a été relevée au cours des entretiens.

Un parent signalait l'existence de deux usines SEVESO à une dizaine de kilomètres de la commune de résidence. Le site de la DREAL¹ fournissant une information sur les sites classés SEVESO ne faisait pas état d'incidents ou d'accidents pour ces deux usines. L'interrogation de la base de données ARIA (Retour d'expérience sur accident technologique) ne listait aucun accident technologique pour les deux communes où étaient situées ces usines entre 2006 et 2008. La base BASIAS ne relevait que deux sites susceptibles de polluer les sols : un établissement de réparation de machines agricoles et une ancienne station-service. L'interrogation de la base BASOL ne ramenait aucun résultat pour la commune et celles alentour.

1. Direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement

4. DISCUSSION ET CONCLUSION

Cette investigation a mis en évidence une situation d'excès d'agénésies transverses du membre supérieur dans la commune de signalement pour la période 2007-2008. La comparaison des nombres de cas observés et attendus orientait vers la singularité ou le caractère inhabituel de cet évènement de santé.

Il se posait la question de l'homogénéité clinique des trois cas avec l'un d'entre eux qui présentait un profil clinique différent des deux autres en raison de la présence d'une autre malformation. Néanmoins, les trois cas ont bien été diagnostiqués comme des ATMS par le clinicien généticien du CHU de Nantes et ont ainsi été retenus dans l'analyse de cluster. De plus les trois enfants sont nés à des intervalles presque équivalents entre 2007 et 2008 ce qui est un argument en faveur de leur appartenance à un même cluster temporel. En outre, même avec un agrégat de deux cas le ratio d'incidence était à 58 avec un intervalle de confiance entre 7 et 211 toujours statistiquement significatif.

Aucun facteur de risque commun aux cas n'a été mis en évidence par cette investigation.

A ce jour en 2018, aucun cas nouveau n'a été signalé à l'ARS des Pays de la Loire ou le service de génétique médicale depuis 2014 chez des résidents de cette commune. Mais il est à noter que la région ne dispose pas de registre de malformations ce qui ne permet pas de garantir une vision exhaustive de la situation.

La survenue de trois cas d'ATMS dans un même village sur les années 2007 et 2008 représentait un évènement sanitaire inhabituel. Toutefois, aucune hypothèse d'exposition commune n'a pu être documentée. Dès lors, et en se référant au guide d'investigation des clusters de malformations congénitales de l'État de Californie [22], la réalisation d'une étude épidémiologique complémentaire locale n'était pas justifiée. Une attention toute particulière, en lien avec le CHU de Nantes est maintenue pour identifier d'éventuel nouveau cas.

Références bibliographiques

- [1] Greenhalgh KL, Howell RT, Bottani A, Ancliff PJ, *et al.* Thrombocytopenia-absent radius syndrome: a clinical genetic study. *Journal of Medical Genetics*. 2002;39:876-881.
- [2] Firth HV, Huson SM, Boyd PA, Chamberlain PF, *et al.* Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorionic villus sampling. *The Lancet*. 1994;343:1069-1071.
- [3] Levy PA. Amniotic Bands. *Pediatrics in Review*. 1998;19:249-249.
- [4] Moerman P, Fryns JP, Vandenberghe K et Lauweryns JM. Constrictive amniotic bands, amniotic adhesions, and limb-body wall complex: Discrete disruption sequences with pathogenetic overlap. *American Journal of Medical Genetics*. 1992;42:470-479.
- [5] McGuirk CK, Westgate MN et Holmes LB. Limb Deficiencies in Newborn Infants. *Pediatrics*. 2001;108:e64-e64.
- [6] Schwartz DA et LoGerfo JP. Congenital limb reduction defects in the agricultural setting. *Am J Public Health*. 1988;78:654-658.
- [7] Nurminen T. Maternal pesticide exposure and pregnancy outcome. *J Occup Environ.Med*. 1995;37:935-940.
- [8] Desrosiers TA, Herring AH, Shapira SK, Hooiveld M, *et al.* Paternal occupation and birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Occupational and Environmental Medicine*. 2012;69:534-542.
- [9] Chia SE et Shi LM. Review of recent epidemiological studies on paternal occupations and birth defects. *Occupational and Environmental Medicine*. 2002;59:149-155.
- [10] Regidor E, Ronda E, Garcia AM et Dominguez V. Paternal exposure to agricultural pesticides and cause specific fetal death. *Occupational and Environmental Medicine*. 2004;61:334-339.
- [11] Iqbal MM, Aneja A, Rahman A, Megna J, *et al.* The potential risks of commonly prescribed antipsychotics: during pregnancy and lactation. *Psychiatry (Edgmont.)*. 2005;2:36-44.
- [12] Janerich DT, Piper JM et Glebatis DM. Oral contraceptives and congenital limb-reduction defects. *N.Engl.J Med*. 1974;291:697-700.
- [13] Källén B, Rahmani TM et Winberg J. Infants with congenital limb reduction registered in the Swedish Register of Congenital Malformations. *Teratology*. 1984;29:73-85.
- [14] Orioli IM et Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2000;107:519-523.
- [15] REMERA - Registre des malformations en Rhône-Alpes [En ligne]. Lyon. [modifié le ; cité le 16/04/2014 2014]. Disponible: <https://www.remera.fr/>
- [16] Insee - Population - Naissances par commune, département et région de 2003 à 2012 - Naissances par commune, département et région de 2003 à 2012 [En ligne]. : . [modifié le ; cité le 16/04/2014]. Disponible: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893255>
- [17] Breslow NE et Day NE. Rates and rate standardization. *Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies*. International Agency for research on cancer éd. Lyon : 1987.

- [18] Germonneau P, Tillaut H et Gomes Do Espirito Santo E. Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. Saint Maurice: Institut de Veille Sanitaire ; 2005. 1-75 p.
- [19] Inventaire historique des sites industriels et activités en service (BASIAS) [En ligne]. : Ministère de la transition écologique et solidaire. [modifié le ; cité le 01/09/2018]. Disponible: <http://www.georisques.gouv.fr/dossiers/inventaire-historique-des-sites-industriels-et-activites-de-service-basias/>
- [20] Pollution des sols BASOL [En ligne]. : Ministère de la transition écologique et solidaire. [modifié le ; cité le 01/09/2018]. Disponible: <https://basol.developpement-durable.gouv.fr/>
- [21] La référence du retour d'expérience sur accidents technologique (ARIA) [En ligne]. : Gouvernement français. [modifié le ; cité le 2018]. Disponible: <https://www.aria.developpement-durable.gouv.fr/le-barpi/la-base-de-donnees-aria/>
- [22] White Wynne J, Harris J, Bentley S et Stierman L. Investigating Birth Defects Clusters: A Systematic Approach. California Department of Health Services; 1999. 1-20 p.

Citation suggérée : Investigation d'un agrégat spatio-temporel de malformations congénitales dans une commune de Loire-Atlantique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2018. 8 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 2609-2714 / ISBN-NET 979-10-289-0487-6/ RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DÉPÔT LÉGAL : OCTOBRE 2018