

Monsieur François DE RUGY

Ministre d'Etat,
Ministre de la Transition écologique et solidaire
246 Boulevard Saint Germain
75007 PARIS

Madame Agnès BUZYN

Ministre des Solidarités et de la Santé
14 Avenue Duquesne
75350 PARIS Cedex 07

Monsieur Didier GUILLAUME

Ministre de l'Agriculture et de l'Alimentation
78 rue de Varenne
75349 PARIS 07 SP

Le 1^{er} février 2019

Objet : Point d'étape au 31 janvier 2019 de la saisine sur les agénésies transverses des membres supérieurs du 29 octobre 2018

Monsieur le Ministre d'Etat, Ministre de la Transition écologique et Solidaire,
Madame la Ministre des Solidarités et de la Santé,
Monsieur le Ministre de l'Agriculture et de l'Alimentation,

Nous vous prions de trouver ci-après les éléments de restitution intermédiaire relatifs à votre saisine conjointe en date du 29 octobre 2018, nous demandant de nous associer pour proposer et conduire des investigations complémentaires à visée étiologique, en approfondissant la question des expositions environnementales, pour tenter d'identifier les causes des cas groupés d'agénésie transverse des membres supérieurs (ATMS) répertoriés dans plusieurs régions françaises.

Comme vous nous l'avez demandé, ce travail dont l'objectif est d'explorer toutes les données et hypothèses susceptibles d'apporter des éclairages sur la prévalence et l'origine de ces ATMS, est conduit conjointement par nos deux agences en nous appuyant sur un dispositif d'expertise collective permettant d'assurer la plus grande transparence et indépendance, et en sollicitant la contribution des parties prenantes au sein d'un comité d'orientation et de suivi.

Les travaux qui seront menés auront notamment pour objet de :

- Préciser la prévalence et la distribution dans le temps et l'espace des réductions de membres sur le territoire français ;
- Renforcer la surveillance des malformations congénitales ;
- Décrire et hiérarchiser les hypothèses étiologiques en lien avec les réductions de membres, et notamment le rôle des expositions environnementales, sans en exclure aucune a priori ;

- Élaborer et mettre en œuvre un plan d'investigations de ces hypothèses, tant par les connaissances scientifiques que par le recueil de données de terrain ;
- Assurer le dialogue tout au long du processus d'expertise avec les parties prenantes.

La coordination et le secrétariat des deux comités mis en place, le Comité d'experts scientifiques (CES) et le Comité d'orientation et de suivi (COS), sont assurés conjointement par nos deux agences.

1. Mise en place du comité d'experts scientifiques (CES)

Un appel à candidatures a été lancé en date du 28 novembre 2018 en vue de la constitution d'un Comité d'experts sur les agénésies transverses des membres supérieurs (ATMS).

Un délai a été nécessaire pour rassembler l'ensemble des compétences scientifiques pour mener l'expertise avec les spécialités suivantes :

- Génétique humaine et animale ;
- Cliniques (Obstétrique ; Pédiatrie/périnatalité ; Diagnostic/conseil prénatal, prise en charge des malformations et affections congénitales ; Embryologie humaine et animale ; Toxicologie (reproduction du développement (humain et animal), pour les différents facteurs de danger (produits chimiques, agents physiques, rayonnements ionisants, agents pathogènes) ;
- Pharmacologie ;
- Epidémiologie (en santé humaine et en santé animale) ;
- Infectiologie/virologie ;
- Expologie environnementale et professionnelle ;
- Biostatistique (notamment détection temporo-spatiale, fouilles de données...) ;
- Sciences humaines et sociales et Ethique.

Après analyse des candidatures et des déclarations publiques d'intérêt de chaque candidat, le comité a été constitué en date du 30/01/19. Il sera présidé par le Professeur Alexandra Benachi, professeur universitaire et praticien hospitalier en gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction à l'Hôpital Antoine Béchère à Clamart et également chercheur rattaché à l'Inserm U 1169 Thérapie génique, génétique, épigénétique en neurologie, endocrinologie. Il est composé de 20 personnalités scientifiques couvrant l'ensemble des disciplines scientifiques utiles à ces investigations et tiendra sa première réunion au mois de mars 2019.

Le comité d'experts scientifiques a pour missions de rendre les conclusions, avis et recommandations qu'il juge nécessaires pour répondre à la saisine, en :

- identifiant les questions et hypothèses qu'il est pertinent d'investiguer et les analyses à conduire. Il prendra également en compte, dans un second temps, les attentes plus larges dans le champ des malformations congénitales pouvant notamment émaner des travaux du comité d'orientation et de suivi ;
- proposant une interprétation des données épidémiologiques et des résultats des travaux conduits ainsi que les approches méthodologiques à développer (procédures de détection, d'investigation, notamment environnementale...) à partir notamment de la revue de la littérature et des investigations complémentaires conduites par SpFrance, l'Anses et leurs partenaires (registres...).

Le comité pourra procéder à des auditions de toute personne physique ou morale dont les connaissances, informations détenues, et expériences sont considérées comme nécessaires à la réalisation de l'expertise, en particulier pour ce qui concerne la faisabilité et l'opérationnalité des recommandations proposées.

Dans l'exercice de sa mission, le comité s'appuiera sur les travaux menés notamment par SpFrance, l'Anses, ou les registres de malformations congénitales dans leurs domaines de compétences respectifs et sur la revue de la littérature. Il mènera également ses travaux et réflexions en s'appuyant sur les échanges qui seront organisés avec le comité d'orientation et de suivi et les questions soulevées par ce dernier.

La revue de littérature aura notamment pour objectif de préciser les facteurs de risque, toutes hypothèses confondues, qui pourraient être à l'origine d'ATMS, avec une attention particulière au croisement entre ces facteurs de risque et les fenêtres d'exposition gestationnelles critiques pour le développement fœtal et plus particulièrement le développement des membres. Cette revue et les réflexions menées au sein du comité d'experts devront permettre la sélection et la hiérarchisation des hypothèses concernant les facteurs de risque environnementaux et professionnels, ainsi que la méthode à mettre en œuvre pour les prendre en compte dans les investigations complémentaires.

Les observations réalisées sur différentes espèces de mammifères d'élevage potentiellement indicatrices (sentinelles), en fonction de la fenêtre gestationnelle qui leur est propre, pourrait permettre d'évaluer plus finement le risque lié à des expositions dans cette période et le possible impact des expositions in utero à des agents toxiques lors de moments clés du développement fœtal.

Le comité d'experts scientifiques est mis en place pour la durée nécessaire à la bonne fin de sa mission. Les travaux du comité s'inscrivent dans le respect des principes législatifs et réglementaires de l'expertise sanitaire et en particulier les modalités de travail fixées par la charte de l'expertise approuvée par le décret 2013-413 du 21 mai 2013. La coordination et le secrétariat scientifique de ce comité sont assurés par Santé publique France avec le soutien de l'Anses.

2. Mise en place d'un comité d'orientation et de suivi (COS)

Parallèlement au Comité d'experts scientifiques, un Comité d'orientation et de suivi (COS) impliquant des représentants de l'ensemble des parties prenantes a été constitué.

Présidé par Daniel Benamouzig, sociologue au CNRS Sciences-Po, Centre de sociologie des organisations, le comité rassemblera environ quinze représentants de différentes catégories des parties prenantes. Sa composition est la suivante :

- 5 représentants des familles
- 4 représentants d'associations (de défense de l'environnement, de familles d'enfants atteints de malformation, d'accompagnement de personnes en situation de handicap)
- 2 professionnels du domaine médical ayant une expérience dans l'accompagnement des familles
- 3 représentants des registres (Remera, Bretagne, Auvergne)
- 1 représentant d'agence régionale de santé
- 1 personnalité qualifiée du domaine de sciences sociales

Le comité d'orientation et de suivi sera réuni à intervalle régulier tout au long de la conduite de l'expertise et des travaux menés sous la supervision du CES. Il aura vocation à se réunir au moins trois fois au cours de l'année 2019 et ultérieurement en fonction des besoins.

De par sa composition ce comité nourrira les échanges entre les représentants de familles touchées par des ATMS, les différents acteurs de la société civile et les scientifiques et institutions qui portent les investigations et l'expertise. Il devra permettre l'expression des parties prenantes sur leurs attentes et questionnements, l'interprétation et le rendu des résultats, et l'accompagnement des familles touchées.

L'objectif est de créer un espace d'échange d'information et de dialogue avec le CES en vue de rassembler et formuler des interrogations et/ou des propositions relatives :

- au recensement des malformations congénitales ainsi qu'aux méthodes et moyens mis en œuvre pour les détecter,
- aux hypothèses formulées - ou à explorer - visant à déterminer les origines de ces malformations,
- à l'interprétation des connaissances rassemblées,
- aux perspectives et enseignements à tirer du travail d'expertise,

et de répondre à toute autre question que souhaiterait soulever les parties prenantes.

Le comité d'orientation et de suivi sera tenu informé et régulièrement consulté au cours de l'avancée des travaux afin que ses attentes et propositions puissent être intégrées dans la réflexion sur les expertises conduites.

La coordination et le secrétariat de ce comité sont assurés par l'Anses avec le soutien de SpF.

La liste des membres du COS a été finalisée le 30 janvier 2019 et la première réunion du COS est programmée le 21 février 2019.

3. Premières actions engagées par l'Anses et Santé Publique France

Sans attendre la mise en place opérationnelle de ces deux comités, des travaux ont été engagés par Santé Publique France et l'Anses qui serviront de base aux travaux du CES.

a) Revues bibliographiques

Une revue de la littérature existante est menée afin d'actualiser et d'approfondir la recherche bibliographique préalablement effectuée dans le cadre de la surveillance et des investigations réalisées dans l'Ain, le Morbihan et la Loire-Atlantique. Ce travail d'analyse de la littérature a été scindé en quatre axes, ayant chacun un objectif spécifique :

- disposer de données actualisées sur la situation épidémiologique des réductions de membre dans d'autres pays européens et internationaux, afin d'effectuer une comparaison avec la situation française ;
- identifier toutes les publications rapportant d'autres agrégats spatio-temporels d'agénésie des membres ayant pu être observés et investigués dans d'autres pays ;
- faire un état des lieux des méthodes d'investigation des clusters et des méthodes statistiques utilisées dans ce contexte ;
- rechercher et identifier des facteurs de risque, ou toute hypothèse relative à ces facteurs de risques, liés à la survenue d'une réduction de membre, pour pouvoir évaluer la plausibilité de leur implication (et éventuellement identifier de nouvelles pistes étiologiques) dans la présence de la malformation.

Ce travail d'analyse approfondie de la littérature mobilise plusieurs partenaires. Santé publique France et l'Anses investiguent avec un regard croisé les liens entre réduction de membre et les expositions. L'ANSM a également été sollicitée pour apporter son expertise sur le versant pharmacologique de cette recherche. Concernant les expositions environnementales, les expertises sur les rayonnements ionisants pourront également être mobilisées auprès de l'IRSN.

Tant la méthode que les premiers résultats issus des différentes étapes de cette revue de littérature, s'intéressant à un très large ensemble de facteurs de risque potentiels, seront soumis au CES puis présentés au COS.

b) Compléments des investigations locales

Les investigations complémentaires des cas groupés identifiés dans les trois départements sont en cours, afin de rechercher l'existence de cas supplémentaires d'agénésie aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

Investigations locales complémentaires en santé humaine

La recherche et les investigations engagées pour identifier des cas suspects supplémentaires dans l'Ain, le Morbihan et la Loire-Atlantique s'appuient notamment sur les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Ces données nécessitent le retour aux dossiers médicaux et une expertise médicale pour la validation des cas qui sont en cours.

Parallèlement à la recherche de nouveaux cas possibles sur ces territoires, des investigations complémentaires ont été menées auprès de certaines familles en Bretagne.

Investigations locales complémentaires en santé animale

La plateforme d'épidémiologie en santé animale (Plateforme ESA) conduit une première analyse des données disponibles sur les agénésies des membres (absence de membre ou membre atrophié) chez les bovins nés en France sur la période 2007-2018, par l'examen des données issues : de l'Observatoire national des anomalies bovines (Onab) ; du dispositif de surveillance de la maladie de Schmallenberg ; de la base de données du site Vétofocus ; des bases de données des centres anti-poisons vétérinaires (CAPAE ouest et CNITV) et du centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (toutes espèces confondues).

c) Analyse de l'évolution spatio-temporelle des ATMS dans les zones des registres

Une analyse des données des registres est en cours pour décrire la prévalence et les évolutions de dix indicateurs :

- les réductions de membres (supérieurs et/ou inférieurs) qui est l'indicateur retenu par Eurocat et l'ICBDSR,
- les agénésies transverses des membres (supérieurs et/ou inférieurs), et
- les agénésies transverses des membres isolées (supérieurs et/ou inférieurs).

Concernant les agénésies transverses de membre supérieur isolées, les résultats des analyses des données de cinq registres ne mettent pas en évidence de tendance à la hausse sur la période d'étude, avec une prévalence de 1,1 pour 10 000 en 2009 et 1,3 pour 10 000 en 2016.

d) Développements méthodologiques

Actualisation du guide d'investigation des clusters

Un groupe de travail est constitué au sein de SpF pour réviser les étapes guide d'invitation des clusters élaboré en 2005 à partir du guide des Center for Diseases Control (U.S.A.) et notamment confronter les méthodes d'analyse des clusters et excès de cas, en particulier lorsque les événements sont rares.

Détection des agénésies des membres à partir des données hospitalières

Les estimations de prévalence en France sont actuellement effectuées à partir des données transmises par les registres qui couvrent 19% des naissances. Etendre la surveillance des anomalies congénitales à l'ensemble du territoire national, pourrait s'appuyer sur l'utilisation des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Un travail est en cours afin d'évaluer la qualité de cette base avant de l'utiliser pour produire des estimations nationales et régionales dans les zones non couvertes par les registres.

e) Renforcement du dispositif de surveillance des malformations congénitales par les registres

Fédération des registres des anomalies congénitales

Actuellement, les registres ont chacun leurs bases de données et produisent chacun des indicateurs de surveillance sur un rythme annuel. Une base de données commune permettrait des analyses globales et réactive des données et leur mise à disposition pour la recherche.

C'est pourquoi a été actée la création d'une fédération des registres d'anomalies congénitales, sur le modèle du réseau Francim pour les registres de cancer et l'identification d'une infrastructure qui portera et hébergera les données, avec un niveau de protection et de sécurisation des données répondant au cahier des charge fixé par le RGPD.

Création d'un 7ème registre des anomalies congénitales

La création d'un nouveau registre a été proposée en 2018¹ afin de renforcer la surveillance des anomalies congénitales en lien avec les expositions environnementales. Ce nouveau registre doit permettre une augmentation du niveau de couverture nationale et des estimations de fréquences plus précises. Il apportera également un gain de puissance statistique pour investiguer de nouvelles questions de recherche, en particulier dans le champ environnemental.

La création de ce nouveau registre fera l'objet d'un appel à candidature prochainement.

f) Mise en place d'une enquête exploratoire auprès des professionnels de santé pour le signalement des enfants nés avec une agénésie des membres

Une enquête épidémiologique incluant de manière prospective les enfants porteurs d'agénésie transverse des membres, au moment où ils sont diagnostiqués, est en cours d'élaboration. Cette enquête repose sur une remontée des cas d'agénésie identifiés par les professionnels de santé œuvrant autour de la mère et du nouveau-né.

Ces professionnels seraient amenés à signaler, sans que cela soit obligatoire, sur une période donnée, tous les cas d'enfants porteurs d'agénésie qu'ils ont nouvellement diagnostiqués ou pris en charge. A la suite de ce signalement, les familles seront ensuite recontactées, afin de mener une investigation approfondie sur leurs expositions avant et pendant la grossesse.

¹ (rapport « Proposition de réponse à la demande ministérielle de création d'un dispositif national de veille et de surveillance des anomalies congénitales en lien avec les expositions médicamenteuses et environnementales <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/>»).

Cette enquête revêt une importance particulière parmi les outils épidémiologiques mis en œuvre pour répondre à la saisine. Elle permettra de revenir auprès des familles d'enfant porteur d'agénésie transverse des membres, sur tout le territoire national, dans un délai de temps le plus court possible, entre la période de la grossesse à risque pour la survenue de la malformation, et l'investigation. Ce délai de temps limité a pour objectif de diminuer le risque de biais de mémorisation. Les familles seront interrogées sur un très large éventail de facteurs de risque, déterminés à partir d'hypothèses générées par les éléments les plus récents de la littérature, et validées par le comité d'experts. Ce signalement des cas d'enfant porteurs d'agénésie transverse des membres par les professionnels de santé, permettra en outre de compléter les données descriptives épidémiologiques concernant cette malformation, apportées par les registres et le PMSI.

Enfin, les échanges que Santé publique France a pu avoir avec les familles (restitution dans le Morbihan à Guidel avec débat public et en Loire-Atlantique) et les associations concernées par les agénésies des membres, telle que l'ASSEDEA², ont mis en lumière le manque de connaissances sur l'organisation des soins et la nécessité d'être mieux accompagné dans la prise en charge de l'enfant porteur d'une agénésie et de sa famille. A ce titre, il apparaît donc particulièrement important d'ajouter à cette enquête un objectif d'évaluation de l'impact psychologique et social de la survenue de la malformation, ainsi que, dans la mesure du possible, les modalités de sa prise en charge.

L'ampleur des travaux, eu égard à la complexité des questions posées et à l'exigence de les confronter à l'expertise collective, nécessite du temps et une méthodologie rigoureuse.

Les axes de travail et les premiers résultats seront soumis à l'examen du comité d'experts scientifiques qui, après échanges avec le comité d'orientation et de suivi, sera amené à proposer la mise en place d'études complémentaires, notamment concernant les expositions aux facteurs environnementaux.

L'état d'avancement des travaux, les premiers résultats disponibles ainsi que les avis et recommandations de l'expertise collective seront restitués dans le rapport dont la publication est demandée pour juin 2019. Ce rapport devra également dresser le bilan des études, enquêtes et mesures à mener pour poursuivre et systématiser les investigations sur le long terme.

Nous vous prions d'agréer, Madame et Messieurs les Ministres, l'expression de notre haute considération.



François Bourdillon,
Directeur général de Santé Publique France



Dr Roger Genet,
Directeur général de l'Anses

² L'ASSEDEA est une association qui a pour objectif d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de malformation.