

Quand un agrégat de malformations rencontre une agence de santé publique : une impression de déjà-vu ?

EMMANUELLE AMAR
Directrice REMERA
Registre des
malformations en Rhône-
Alpes
7, rue Sainte-Catherine
69001 Lyon
France
<emmanuelle.amar@
remera.fr>

Tirés à part :
E. Amar

Le registre REMERA recense et documente en temps réel et de façon systématique tous les cas de malformations identifiés en période anténatale et postnatale dans quatre départements français : le Rhône, la Loire, l'Isère et l'Ain. Un des buts de cette surveillance est d'étudier les variations temporo-spatiales de l'incidence des malformations afin de détecter et signaler le plus tôt possible une augmentation inattendue.

En France, la surveillance épidémiologique des malformations, via les registres, couvre moins de 20 % du territoire. Elle est financée par les agences et instituts nationaux – Santé Publique France (SP France), Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), Agences régionales de santé (ARS) et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) – et les régions. La sécurité sanitaire est la rançon de cet effort : si le nombre de cas observé par le registre est supérieur au nombre attendu et que la possibilité d'une fluctuation aléatoire du taux d'incidence a été éliminée, des investigations doivent être menées. Et une réponse donnée à ceux qui s'interrogent. C'est la règle. Cela ne signifie pas que la cause de cette augmentation va être trouvée mais, comme dans une enquête policière, des portes vont pouvoir être fermées. Dans l'immense majorité des cas, on observe un retour à la normale ou on trouve une explication à cette hausse à première vue suspecte. Dans ce cas, on explique, on répond aux populations inquiètes et les peurs sont apaisées. Cela arrive très souvent, en milieu professionnel surtout, car les mères communiquent directement entre elles et leurs craintes se nourrissent du sentiment d'injustice d'avoir peut-être été exposées malgré elles à une substance toxique pour leur enfant. Et cela ne nous a jamais été reproché par les autorités sanitaires : nous avons fait notre travail, nous avons écouté, informé, rendu compte et traduit les données du registre en un message intelligible. Nous avons rassuré. Nous avons bien fait.

Mais il arrive, très rarement heureusement, que rien ne vienne expliquer un excès de cas de malformations observé dans un lieu et une période donnés. Après avoir signalé cette augmentation anormale aux autorités sanitaires, nous nous mettons à discuter du bien-fondé d'une recherche forcément complexe, à penser des hypothèses, à penser au type d'étude qui serait le plus adapté à la question que l'on se pose et qui se pose aux professionnels de santé, aux parents et, parfois, aux élus. Dans le même temps nous allons écouter les parents et ils vont comprendre que nous ne savons pas encore mais que nous cherchons. Bref nous allons faire ce que nous avons appris et qui nous passionne, c'est-à-dire notre métier.

En voici un exemple :

En décembre 2010, le registre REMERA est contacté par la Cire (Cellule interrégionale d'épidémiologie), à la suite d'un signalement effectué par un médecin généraliste de l'Ain, de deux naissances distinctes, à six mois d'intervalle, d'enfants porteurs d'une agénésie transverse isolée du membre supérieur (ATIMS). Les mères de

Pour citer cet article : Amar E. Quand un agrégat de malformations rencontre une agence de santé publique : une impression de déjà-vu ? *Environ Risque Sante* 2016 ; 15 : 465-468. doi : 10.1684/ers.2016.0922

ces enfants résident à proximité l'une de l'autre dans l'Ain. Une des mères affirme connaître la mère d'un autre bébé né avec la même malformation trois mois après le sien, dans la même maternité. À cette époque, le registre REMERA ne couvre pas le département de l'Ain. Une collaboration démarre cependant entre REMERA et la Cire dans le but d'identifier tous les cas et de s'assurer que l'alerte est fondée. Les conclusions de ce travail préliminaire vont dans le sens d'une poursuite des investigations mais l'alerte n'est pas suivie de décision. En 2014, REMERA est informé de l'existence d'un probable agrégat spatio-temporel d'ATIMS en Pays de la Loire avec la naissance en 2007 et 2008 de trois enfants, résidant dans un même village de moins de 2 000 habitants. Puis en 2015, des parents signalent un autre agrégat potentiel, avec trois enfants porteurs d'ATIMS nés de mères résidant dans une même commune du Morbihan. La concomitance de la survenue de trois agrégats spatio-temporels, ou *clusters*, avec des types de malformations strictement identiques, sur une même période et à trois endroits différents, interroge en elle-même : cela n'a jamais été observé dans l'histoire des *clusters* de malformations, hormis pour les phocomélies dues au thalidomide en 1962.

À partir de 2011, le département de l'Ain est intégré dans la couverture géographique du registre REMERA. Il est donc possible de suivre en temps réel toutes les naissances, vivantes ou non, d'enfants porteurs de malformations sur ce territoire très rural et peu habité. Quatre autres naissances d'enfants porteurs d'ATIMS sont alors et au fil du temps dénombrées, portant à sept le nombre d'enfants nés avec la même malformation dans une toute petite région située à la limite de la Bresse, du Buguey et de la Dombes. Cette malformation est rare, sa prévalence varie dans le monde entre 1,2 à 1,8 pour 10 000 naissances.

L'étude de cet agrégat par le registre va permettre de déterminer qu'il existe bien une zone géographique de 17,6 km de rayon qui accumule dans le temps, depuis 2009, un nombre de cas significativement élevé d'ATIMS. Cet agrégat est centré sur la commune de Druillat et la probabilité qu'il soit dû au hasard est infime.

Dans le même temps, six mères sont interrogées au moyen d'un questionnaire « grossesse et environnement », mais aucune hypothèse n'émerge à l'issue des entretiens sur un possible facteur causal.

À leur tour, les services vétérinaires signalent un nombre anormalement élevé de naissances de veaux sans côtes et sans queue dans l'épicentre du *cluster*.

L'association Assédéa des parents d'enfants porteurs d'agénésie de membres propose un soutien logistique à l'étude de cet agrégat. Tout cela est décrit dans une présentation orale faite en 2014 à SP France, puis dans un rapport remis en 2015.

Les parents et les équipes médicales de l'Ain et du Rhône sont dans l'attente sinon d'une explication, en tout cas d'une prise en compte de leurs interrogations. On imagine aisément l'angoisse et la culpabilité des mères qui se demandent ce qui a pu provoquer chez leur enfant une amputation d'avant-bras ou de main. Certaines d'entre elles se connaissent et si les écoles sont communales, tous ces enfants sont amenés à se retrouver plus tard dans le même établissement secondaire rural. À ces questions, REMERA ne peut donner d'explication. Nous tempérons, nous expliquons ce que nous allons chercher, que nous espérons une réponse des autorités sanitaires qui ont été alertées par la Cire en 2011 et à nouveau par REMERA en 2014.

C'est alors que le scandale du Dépakine[®] éclate et dans son sillage, la presse va s'intéresser aux autres signalements d'augmentations inexplicables d'anomalies congénitales. Les mêmes causes produisant les mêmes effets, il s'agit d'anticiper et donc de prévenir un autre désastre. Un article du *Monde* [1], paru le 28 septembre 2016, évoque notamment l'agrégat de malformations de l'Ain. Au registre, nous nous autorisons une nouvelle fois à croire que des décisions vont être prises pour tenter de comprendre ce qui se passe dans l'Ain. Nous nous autorisons aussi à imaginer que les capacités du registre à collecter des données et à être réactif seront reconnues, copiées, dupliquées dans d'autres régions. Car paradoxalement, au cours de l'histoire, ce sont bien les scandales et les catastrophes sanitaires qui ont contribué à dessiner et construire la politique de sécurité sanitaire et justement, des déclarations ont été faites par la ministre de la Santé, Marisol Touraine : on nous fait confiance.

Trêve d'optimisme ! À l'heure où j'écris ces lignes, SP France ne veut pas reconnaître l'existence d'un *cluster* d'agénésies dans l'Ain mais admet du bout des lèvres qu'un problème peut exister.

Dans ces conditions, quels efforts faut-il déployer pour qu'en présence de nombreuses et troublantes coïncidences telles que la concomitance de trois signalements d'agrégats de malformations identiques, une concentration des naissances sur des petites zones rurales et des anomalies congénitales chez des veaux, le traitement de cette information par les autorités sanitaires ne suive pas celui réservé aux signalements du Distilbène[®] et du Dépakine[®] ?

Or les catastrophes sanitaires de Minamata, du Thalidomide puis du Distilbène[®] et du Dépakine[®] en Europe ont montré que les agents tératogènes ont des conséquences dramatiques chez les enfants exposés *in utero* et que la survenue de malformations peut constituer un marqueur de toxique de l'environnement. À la différence du cancer en effet, pour lequel l'imputabilité d'une substance est difficile à affirmer en raison des longs délais qui peuvent s'écouler entre l'exposition et le diagnostic, les malformations ont le plus souvent une fenêtre d'exposition aux tératogènes très courte – quelques semaines – avec un calendrier de développement connu. De plus, leur diagnostic est immédiat et relativement facile à poser – très peu de faux positifs. C'est donc à partir de ce double constat et pour se mettre à l'abri d'une nouvelle catastrophe sanitaire que l'on a décidé très tôt en Rhône-Alpes de se doter d'un système fiable, réactif et efficace, capable de repérer et signaler rapidement une augmentation anormale de l'incidence d'une ou plusieurs malformations : le registre.

Mais si nul n'ignore que la détection précoce d'un événement de santé limite son risque d'aggravation et de propagation, on oublie parfois qu'il n'est pas tout de s'appuyer sur un dispositif de surveillance, il faut aussi prévoir les conséquences de sa mise en œuvre. Car rappelons-le : la surveillance n'est que le préalable de l'action. Mesurer la température ne la fait pas baisser.

Aussi, le risque premier de tout dispositif de surveillance mal utilisé – ou de mauvaise qualité – est de produire un sentiment de fausse sécurité. Ensuite, lorsque l'événement sanitaire que l'on voulait justement prévenir – ou plutôt contenir – se produit puis s'aggrave puisqu'il n'a pas donné lieu à une décision de santé publique, on assiste à une défiance vis-à-vis de ceux-là mêmes qui étaient chargés de la surveillance et de la protection sanitaire de la population. Cette défiance secondaire à l'impétie d'un système de surveillance est un poison car elle ouvre la porte à la suspicion vis-à-vis de toutes les mesures de prévention et de santé publique.

L'affaire du Dépakine[®] a ainsi parfaitement illustré non pas l'inutilité, mais bien l'inutilisation du registre : jamais les données recueillies et interprétées par le registre REMERA n'ont été utilisées par les autorités sanitaires, ni rendues à ceux qui en avaient besoin. Le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales qui a fait suite à la plainte des familles d'enfants exposés *in utero* au valproate de sodium a bien pointé ces défaillances. Par la suite, la ministre Marisol Touraine s'est engagée sur des mesures courageuses et ambitieuses : la surveillance des malformations allait être renforcée tant dans ses capacités que dans sa couverture géographique, prévue pour s'élargir au niveau « national ». Et l'on s'est pris à croire que des leçons allaient être tirées de cette désastreuse affaire. C'est plus que douteux.

L'histoire de ce *cluster* renvoie essentiellement à la question de l'intégrité scientifique et de la démocratie sanitaire. Si l'intégrité scientifique « embrasse une vue globale du comportement du scientifique vis-à-vis des pressions sociales et politiques auxquelles il pourrait être soumis » [2], on constate qu'il aura fallu les diverses pressions de la Direction générale de la santé, du journal *Le Monde* et toute l'insistance de REMERA, malgré sa dépendance financière envers SP France, pour que les alertes sur ce *cluster* commencent à être prises en compte par SP France. Que faire du doute qui s'installe alors sur l'intégrité scientifique de nos institutions ? Dans son rapport [2] remis le 29 juin dernier au secrétaire d'État chargé de l'enseignement et de la recherche, le Pr. Pierre Corvol suggère de « créer un bureau, une cellule, un office, l'OFIS (Office français d'intégrité scientifique), structure transversale, indépendante, gérant les questions d'intégrité scientifique (expertise, observatoire, lien institutionnel, etc.) ».

Quant à la démocratie sanitaire, qui consiste en « une démarche qui vise à associer les différents acteurs du système de santé à l'élaboration et la mise en œuvre de la politique de santé » [3] elle pourrait s'illustrer par la restitution effective des données de surveillance des registres à ceux qui en ont besoin. N'oublions pas que nous collectons et analysons les données qui nous sont confiées par les parents à qui nous devons rendre compte. L'histoire récente a rappelé qu'à l'origine des scandales sanitaires, du sang contaminé au Dépakine[®], se trouve toujours un défaut d'information et de transparence sur les données de santé et l'usage qui en est fait. Le moins que l'on puisse dire est que notre système de surveillance a été défaillant et qu'il est temps d'en tirer les conséquences. ■

Remerciements et autres mentions

Financement : aucun ; **liens d'intérêts** : Directrice de REMERA.

L'éditorial n'engage que son auteur.

Références

1. Santi P. Malformations congénitales : d'étranges coïncidences. Sciences et Médecine. *Le Monde* : 2016.
2. Corvol P. *Bilan et propositions de mise en œuvre de la charte nationale d'intégrité scientifique*. 2016. http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Actus/84/2/Rapport_Corvol_29-06-2016_601842.pdf.
3. Castaing C. *La démocratie sanitaire : mythe ou réalité ?* LEH - Hors collection, 2014.
4. Gremy F. *Sang contaminé : les renoncements et l'impérite de l'État dans le domaine de la santé publique, une longue tradition*. Santé publique, 2002.