



Complément au rapport du comité d'experts scientifiques sur les Agénésies Transverses des Membres Supérieurs (ATMS), faisant suite à son premier rapport publié le 11 juillet 2019

**Saisine n° 2018-SA-0242 « Demande d'avis relatif à l'existence de cas groupés
d'agénésie transverse des membres supérieurs dans des zones géographiques
restreintes de trois départements (Ain, Morbihan et Loire-Atlantique) »**

Rapport du comité d'experts

20 mai 2021

Résumé

Suite au signalement entre 2010 et 2015 de regroupements de cas d'enfants porteurs d'agénésies transverses des membres supérieurs (ATMS) dans 3 départements, l'Ain, la Loire-Atlantique et le Morbihan, les Ministères des Solidarités et de la Santé, de la Transition Écologique et Solidaire, de l'Agriculture et de l'Alimentation ont saisi Santé publique France et l'Anses. Cette saisine demandait aux agences de conduire des investigations complémentaires concernant ces regroupements de cas (aussi appelés agrégats ou clusters) et de réaliser une revue de la littérature visant à identifier et hiérarchiser les facteurs de risque d'ATMS, notamment environnementaux. Ces travaux devaient être conduits dans le cadre d'une expertise collective. Le Comité d'Experts Scientifique (CES) constitué à cette fin, de manière à garantir l'indépendance et la transparence de l'expertise, a ainsi publié un premier rapport en juillet 2019. Dans ce rapport, il recommandait notamment la réalisation d'investigations supplémentaires concernant le cluster confirmé d'une commune du Morbihan afin de mieux caractériser les expositions pendant la grossesse des mères des enfants concernés. Le CES recommandait également la ré-analyse de la suspicion de cluster dans une commune de Loire Atlantique, quand seraient terminés les processus d'identification des cas d'ATMS potentiels dans ce département et de validation du diagnostic par des experts généticiens.

Ce rapport complémentaire fait donc suite à celui publié en juillet 2019. Le CES s'y prononce également sur la pertinence de poursuivre les travaux de revue de littérature envisagés. Pour émettre son expertise, le CES s'est appuyé sur les travaux complémentaires des deux agences sanitaires dans le champ de leurs missions respectives.

Concernant la caractérisation des expositions pendant la grossesse des mères du cluster d'une commune du Morbihan, aucune exposition à un facteur de risque commun aux cas n'a pu être identifiée. Aucune surexposition n'a été identifiée en termes de risque collectifs et environnementaux à partir de l'exploration des bases de données disponibles, des enquêtes auprès des exploitants des parcelles proches des résidences de mères et des questionnaires individuels. Ainsi, en termes de prévention et de gestion des risques environnementaux, aucune mesure complémentaire n'est recommandée au niveau populationnel. En termes de risques individuels, certains comportements à risque potentiel pendant la grossesse ont été identifiés chez certains des cas, mais pas la totalité, comme la consommation de tabac ou l'utilisation de produits phytopharmaceutiques à usage domestique potentiellement toxiques en sachant que les éléments les plus probants dans la littérature concernent le tabagisme. Le CES recommande ainsi de poursuivre, par précaution et car les effets potentiels s'étendent à d'autres événements de santé, les actions de prévention des comportements à risque pendant la grossesse.

Concernant la ré-analyse de la suspicion de cluster d'ATMS en Loire-Atlantique, les travaux ont confirmé le diagnostic d'ATMS pour deux cas sur les trois initialement signalés. Le CES a confirmé l'existence d'un cluster statistiquement significatif, composé de ces 2 cas, nés la même année, dans la même commune de Loire-Atlantique. Compte tenu d'abord du faible nombre de cas inclus dans ce cluster, avec en outre des limites posées par une recherche rétrospective, et de l'absence de mise en évidence d'une exposition commune pour le cluster d'ATMS d'une commune du Morbihan, le CES ne recommande pas la réalisation d'investigations supplémentaires visant à caractériser plus finement et rétrospectivement l'exposition à des facteurs de risque pendant la grossesse des mères de ces deux enfants.

Concernant la revue de littérature, l'analyse d'une partie des travaux publiés a mis en évidence une hétérogénéité de la définition d'ATMS entre publications, regroupant ainsi parfois sous la même appellation « ATMS » des situations cliniques et physiopathologiques variées. Ainsi, compte tenu de ce biais méthodologique majeur, le CES ne recommande pas de poursuivre

cette revue dans un objectif de hiérarchisation des facteurs de risque d'ATMS. Le CES recommande en revanche une analyse méthodologique des travaux existants, afin de produire un ensemble de recommandations visant à améliorer la qualité des études investiguant les facteurs de risque de malformations rares et complexes telles que les ATMS.

Conformément à la charte de l'expertise sanitaire, le rapport fait état de l'avis divergent (avis minoritaire) d'un membre du CES. Dans son avis, cet expert recommande la réalisation d'un ensemble d'investigations supplémentaires auprès des cas confirmés d'ATMS isolée du cluster du Morbihan, ainsi qu'auprès des deux cas confirmés d'ATMS du cluster de Loire-Atlantique. Cet expert propose également un ensemble d'analyses et de recherches à réaliser auprès des cas d'ATMS nés en Bretagne, ainsi que sur l'ensemble du territoire. Les autres experts du CES ont souhaité répondre point par point à ces différentes recommandations, ces réponses sont présentées à la suite de cet avis minoritaire.

Ce complément de rapport du CES sur les ATMS souligne les difficultés à mettre en évidence une exposition commune dans les agrégats d'évènements de santé aussi rares que sont les ATMS. Ils mettent également en lumière les limites liées au processus d'identification de cas lorsque cette recherche est réalisée plusieurs années après la naissance des enfants. Le CES rappelle qu'il est maintenant nécessaire de renforcer le dispositif de surveillance des anomalies congénitales en France (création d'un septième registre de surveillance des anomalies congénitales, mise en place d'un dispositif national de surveillance multi-source) et d'améliorer la connaissance de leurs facteurs de risque afin de mettre en place des actions de prévention ciblées.

Sommaire

Résumé	2
Sommaire	4
1 Préambule	9
1.1 Contexte et objet du complément de rapport	9
1.2 Construction de l'avis d'experts selon la charte de l'expertise sanitaire	10
1.2.1 Modalités de travail du comité d'experts	10
1.2.2 Expression d'un avis minoritaire	10
1.3 Confidentialité et respect de la vie privée des personnes concernées	11
2 Caractérisation des expositions à des facteurs de risque environnementaux et non environnementaux des mères du cluster confirmé d'ATMS du Morbihan	13
2.1 Contexte	13
2.2 Résultats : caractérisation des facteurs de risque environnementaux (SpFrance/Anses-DRAAF-DGAL)	17
2.2.1 Pollution atmosphérique	17
2.2.2 Qualité de l'eau potable (SpFrance)	19
2.2.3 Exposition aux produits phytopharmaceutiques	22
2.3 Résultats : Proximité des résidences et caractérisation des expositions à des facteurs de risque environnementaux et non environnementaux	25
2.4 Avis du Comité d'Experts Scientifiques	28
3. Ré-analyse de la suspicion de cluster d'ATMS dans une commune de Loire-Atlantique	29
3.1 Réception du signal	29
3.2 Traitement du signal par la Cellule Régionale de Santé publique France en Loire-Atlantique (2013-2018)	29
3.2.1 Validation des cas	29
3.2.2 Analyse statistique	29
3.2.3 Recherche d'une éventuelle exposition commune	30
3.2.4 Conclusion du rapport d'investigation	30
3.2.5 Avis du Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS : juillet 2019	30

3.3 Réévaluation de la situation épidémiologique locale (2019-2020)	31
3.3.1 Objectifs	31
3.3.2 Méthodes	31
3.3.3 Résultats	36
3.3.4 Discussion	41
3.4 Avis du Comité d'Experts Scientifiques	43
4. Revue de littérature sur les facteurs de risque d'ATMS	44
4.1 État d'avancement	44
4.2 Avis du CES sur la réalisation d'une revue de littérature ayant pour objectif d'identifier et hiérarchiser les facteurs de risque d'ATMS	44
4.3 Avis du Comité d'Experts Scientifiques	47
5. Synthèse des recommandations du CES	48
6. Conclusion	51
7. Expression d'un avis minoritaire et réponses des autres membres du CES	52
7.1 Avis minoritaire du Docteur Michel Mench, membre du CES	52
7.2 Réponses des autres membres du CES à l'avis minoritaire du Docteur Mench	55
7.2.1 Investigations réalisées pour les cas résidant dans la Commune 1 et la Commune 2 du Morbihan	55
7.2.2 Investigations pour les deux cas d'enfants porteurs d'ATMS, nés dans la Commune 3, inclus dans un cluster statistiquement significatif	60
7.2.3 Investigations pour les cas d'ATMS nés en Bretagne	61
7.2.4 Propositions d'investigations et de recherches concernant les cas d'ATMS sur l'ensemble du territoire	62
8. Bibliographie	65
9. Annexes	67
9.1 Saisine	67
9.2 Décret n°2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire	69
9.3 Constitution du comité d'experts scientifiques sur les ATMS	73
9.4 Documents transmis aux experts par les agences sanitaires	75
9.4.1 Documents de travail	75

9.4.2 Liste des communications orales présentées au Comité d'Expertise Scientifique sur les ATMS le 7 mai 2020	75
9.5 Formulaire de consentement à la publication d'information à caractère personnel et/ou couverte par le secret médical dans le cadre de la diffusion du rapport	77
9.6 Conseil n°20210778 du 11 février 2021 de la Commission d'Accès aux Documents Administratifs	80
9.7 Méthodologie pour les analyses complémentaires menées par SpFrance sur les facteurs de risque environnementaux	82
9.7.1 Identification des facteurs de risque à étudier	82
9.7.2 Données	82
9.7.3 Estimation des expositions et construction des indicateurs	82
9.7.4 Analyses géographiques	82
9.8 Méthodologie de l'enquête de la DRAAF auprès des exploitants agricoles sur les traitements phytopharmaceutiques utilisés	85
9.9 Méthodologie de la recherche des essais réalisés en plein champs avec des produits phytopharmaceutiques	86
9.10 Méthodologie pour les analyses complémentaires menées par Santé publique France sur les facteurs de risque non-environnementaux	87
9.10.1 Population d'étude	87
9.10.2 Source des données	87
9.10.3 Identification des facteurs de risque à étudier	87
9.11 Plateformes PREVENIR (PREvention Environnement Reproduction)	91
Remerciements	93

Abréviations

ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
ADN	Acide désoxyribonucléique
ANMV	Agence Nationale des Médicaments Vétérinaires
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
Artemis	Aquitaine, Reproduction, Enfance, Maternité et Impact Santé-environnement
ATMS	Agénésie Transverse du Membre Supérieur
Basias	Base de données (Inventaire historique) des sites industriels et activités de service
Basol	Base de données sur les sites et sols pollués
BDSP	Banque de Données en Santé Publique
BNEVP	Brigade nationale d'enquêtes vétérinaires et phytosanitaires
CADA	Commission d'Accès aux Documents Administratifs
CCAM	Classification Commune des Actes médicaux
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
CES	Comité d'Experts Scientifiques
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIM	Classification Internationale des Maladies
CIRE	Cellule d'Intervention en Région
CLP	Classification, Labelling, packaging (règlement Européen)
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
COS	Comité d'Oriention et de Suivi
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRM	Centre de Référence Maladie Rare
DGAL	Direction Générale de l'Alimentation
DGS	Direction Générale de la santé
DMNTT	Direction des Maladies non-Transmissibles et Traumatisme
Eurocat	European Registries of Congenital Anomalies
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IRESET	Institut de recherche en santé, environnement et travail
IRSN	Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
MCO	Médecine-Chirurgie-Obstétrique
MeSH	Medical Subject Headings
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAC	Politique Agricole Commune
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
Remera	Registre des Malformations en Rhône-Alpes
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
RPG	Registre Parcellaire Graphique
SNDS	Système National des Données de Santé
Sniiram	Système National d'Informations Inter-Régimes d'Assurance Maladie
SpFrance	Santé publique France
UDI	Unité de Distribution
UMR	Unité Mixte de Recherche

Présentation du Comité d'Experts scientifiques

Les experts membres du comité d'experts scientifiques sur les ATMS ont tous été nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

Présidente

Alexandra BENACHI Professeure des Universités – Praticien Hospitalier, Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Antoine Béclère, Clamart, France

Membres

Sylvie BABAJKO Directrice de recherche, Inserm UMRS 1138, Paris, France
 Tiphaine BARJAT-RAIA Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Saint-Etienne, France

Claire BENETEAU Praticien Hospitalier, Service de génétique médicale, Laboratoire de génétique chromosomique, CHU de Nantes, France

Jérémie BOTTON Épidémiologiste pharmacien, Epi-Phare ANSM-CNAM, Saint-Denis, France

Naïma BRENNETOT Psychologue clinicienne, Centre de référence des malformations des membres chez l'enfant, Hôpitaux de Saint-Maurice, France

Fleur DELVA Médecin de santé publique, Centre Artemis, CHU de Bordeaux, France

Christophe DEMATTEI Ingénieur biostatisticien/méthodologiste, Département de biostatistiques, épidémiologie clinique, santé publique et information médicale, CHU de Nîmes, France

Ester GARNE Paediatric Department, Hospital Lillebaelt, Kolding, Danemark
 Georges HADDAD Service Maternité, Centre hospitalier Simone Veil, Blois, France
 Mounia H. HOCINE Laboratoire MESuRS, Conservatoire national des Arts et Métiers, Paris, France

Isabelle LACROIX Praticien Hospitalier, Service de pharmacologie médicale et clinique, CHU de Toulouse, France

Klervi LEURAUD Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants, IRSN, Paris, France

Sylvie MANOUVRIER Professeure des Universités – Praticien Hospitalier, Clinique de Génétique Médicale Guy Fontaine, Hôpital Jeanne de Flandres, CHRU de Lille, France

Michel MENCH Directeur de recherches, UMR Biogeco, INRA 1202, Pessac, France

Joan K. MORRIS Population Health Research Institute, Saint-George's, University of London, Royaume-Uni

Sophie PATRIER-SALLEBERT Praticien Hospitalier, Service d'anatomie-pathologie, CHU Charles Nicolle, Rouen, France

Claire PHILIPPAT Institute for advanced biosciences, UGA, Inserm U1209, CNRS UMR5309, Grenoble, France

Arnaud SARTELET Vétérinaire, ECBHM, Université de Liège, Belgique
 Alain VERLOES Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Département de génétique médicale, Hôpital Robert Debré, Paris, France

1 Préambule

1.1 Contexte et objet du complément de rapport

En date du 29 octobre 2018, les agences Santé publique France et l'Anses ont été saisies sur le sujet des agénésies transverses du membre supérieur (ATMS) par les Ministères des Solidarités et de la Santé, de la Transition Écologique et Solidaire, de l'Agriculture et de l'Alimentation (Saisine Cab/GE/D-18-027011, présentée en Annexe 9.1).

Cette saisine avait deux objectifs :

- 1) réaliser des investigations complémentaires concernant trois regroupements de cas d'enfants porteurs d'ATMS, signalés dans les départements de l'Ain, du Morbihan, et de Loire-Atlantique ;
- 2) réaliser une revue de la littérature des facteurs de risque des ATMS, notamment environnementaux, et leur hiérarchisation. À cette fin, il était demandé que SpFrance et l'Anses s'appuient sur une expertise collective externe.

Le comité d'experts scientifiques pluridisciplinaire (CES) constitué à cet effet a rendu une expertise indépendante, sous la forme d'un premier rapport dont les conclusions ont été restituées auprès des familles lors du Comité d'Orientation et de Suivi (COS)¹ sur les ATMS le 11 juillet 2019, puis publiquement lors d'une conférence de presse par la présidente, la Professeure Alexandra Benachi, le 12 juillet 2019. Dans ce premier rapport, l'avis du CES portait notamment sur la ré-analyse des 3 suspicions d'agrégats spatio-temporels de cas d'ATMS, situés dans les départements du Morbihan, de l'Ain et de la Loire-Atlantique.

Le CES a ainsi recommandé que des investigations supplémentaires soient réalisées afin de caractériser l'exposition à des facteurs de risque environnementaux et non environnementaux, en période péri-conceptionnelle et pendant la grossesse, des mères du cluster confirmé d'ATMS d'une commune du Morbihan. En l'absence de registre en Loire-Atlantique, le CES attendait les résultats du processus d'identification des cas suspects d'ATMS dans ce département et d'expertise clinique des dossiers recueillis, avant de procéder à la ré-analyse statistique de cette suspicion de cluster. Le CES a également émis plusieurs recommandations parmi lesquelles le renforcement de la surveillance des malformations congénitales et l'amélioration de la connaissance des facteurs de risque, de la prise en charge, de l'accompagnement des familles et du suivi des enfants porteurs d'une ATMS. Ces recommandations ont été déclinées dans une feuille de route de la Direction générale de la santé, publiée le 15 juin 2020 sur le site internet du Ministère des Solidarités et de la Santé².

Le CES s'est à nouveau réuni le 7 mai 2020 afin d'analyser les résultats des travaux supplémentaires demandés. Ce complément de rapport fait suite au premier rapport publié en juillet 2019, et permet de clôturer la première question de la saisine, relative à la recherche d'éventuelles expositions environnementales communes entre ces cas groupés. Le CES s'est

¹ Le Comité d'Orientation et de Suivi (COS), impliquant les représentants de l'ensemble des parties prenantes concernées a été constitué le 30 janvier 2019. Il était présidé par le Dr Daniel Benamouzig, sociologue, Directeur de recherche au CNRS. Ce comité avait pour vocation d'une part de nourrir les échanges entre les représentants des familles touchées par les ATMS, différents acteurs de la société civile et des scientifiques et institutions qui portent les investigations et l'expertise et d'autre part d'aborder la question de l'accompagnement des familles touchées.

² Cette feuille de route est consultable à l'adresse suivante : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-des-populations/enfants/article/agenesies-transverses-des-membres-superieurs>

également prononcé sur la pertinence de poursuivre les travaux de revue de la littérature, visant à identifier et hiérarchiser les facteurs de risque d'ATMS.

1.2 Construction de l'avis d'experts selon la charte de l'expertise sanitaire

1.2.1 Modalités de travail du comité d'experts

Comme prévu par la charte de l'expertise sanitaire³ (article L.1452-2 du code de la santé publique), présentée à l'annexe 9.2, un comité d'expertise pluridisciplinaire indépendant a été constitué, après une sélection des professionnels ayant répondu à un appel à candidatures (Annexe 9.3). Ces activités d'expertise sanitaire ont pour objectif « d'éclairer le décideur et d'étayer sa prise de décision en santé et en sécurité sanitaire en fournissant une interprétation, un avis ou une recommandation aussi objectivement fondés que possible, élaborés à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de démonstrations argumentées sur des critères explicites, accompagnées d'un jugement professionnel fondé sur l'expérience des experts » (Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire).

Pour fonder leurs avis et recommandations, les experts ont pu avoir accès aux documents demandés ainsi qu'à des auditions de professionnels s'ils le souhaitaient.

Le comité d'experts s'est réuni trois fois entre mars et juin 2019 afin de produire un premier rapport en juillet 2019 et une fois au mois de mai 2020 pour finaliser son expertise rendue dans ce complément de rapport. Les travaux du CES se sont appuyés sur différentes sources d'informations :

- les travaux des deux agences sanitaires dans le champ de leurs missions respectives : Anses et Santé publique France. La liste des documents restituant ces travaux fournis aux experts est présentée en Annexe 9.4 ;
- les travaux propres du CES (ré-analyse du cluster de Loire-Atlantique à partir de la synthèse de l'expertise clinique collective, étude de simulation sur les erreurs d'estimation de risque, en fonction des biais de classement d'ATMS, pour la revue bibliographique).

1.2.2 Expression d'un avis minoritaire

La charte de l'expertise sanitaire prévoit qu'au sein de « l'interprétation, l'avis, la recommandation ou le rapport produit par l'expertise [...], il soit également fait état des avis divergents ou minoritaires ». L'avis minoritaire d'un expert, le Docteur Michel Mench, est ainsi présenté au Chapitre 7, ainsi que les réponses qu'ont souhaité apporter les autres membres du CES à cet avis minoritaire.

³ La charte de l'expertise sanitaire, selon le décret n°2013-413 du 21 mai 2013, « précise les modalités de choix des experts, le processus d'expertise et ses rapports avec le pouvoir de décision, la notion de lien d'intérêts, les cas de conflits d'intérêts et les modalités de gestion d'éventuels conflits et les cas exceptionnels dans lesquels il peut être tenu compte des travaux réalisés par des experts présentant un conflit d'intérêt ». Ce décret est consultable sur le site de Légifrance : <http://www.legifrance.gouv.fr>

1.3 Confidentialité et respect de la vie privée des personnes concernées

Le CES a eu accès aux données pseudonymisées⁴, issues des enquêtes réalisées par les cellules régionales auprès des parents lors du signalement, ainsi que dans certains cas, aux dossiers médicaux recueillis auprès des professionnels de santé ou auprès des familles concernées dans le cadre des investigations complémentaires.

Le recueil de ces données a été réalisé dans le cadre des missions de Santé publique France, pour la mise en œuvre d'investigations épidémiologiques en réponse aux alertes sanitaires locales puis dans le cadre de la saisine.

Ces investigations reposent sur des traitements de données à caractère personnel, c'est-à-dire des opérations de collecte, de conservation, de transmission et d'analyses de données permettant d'identifier directement ou indirectement une personne physique. Santé publique France dispose ainsi, depuis 2011, d'une autorisation n°341194V32 délivrée par la Commission nationale informatique et libertés, autorité nationale veillant au respect de la réglementation relative au traitement de données à caractère personnel, lui permettant de réaliser des investigations en urgence, pour répondre à une alerte sanitaire, notamment dans le cas de clusters.

Les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre, relatifs aux investigations menées en urgence pour répondre à une alerte sanitaire, sont fondés sur l'intérêt public et à ce titre, ne nécessitent pas pour leur mise en œuvre le recueil du consentement préalable des personnes concernées. Dans ce cadre et par principe, Santé publique France s'engage auprès des personnes participant aux investigations à ne publier des résultats que sous une forme anonyme, c'est-à-dire sous une forme qui exclura toute donnée à caractère personnel et donc toute identification directe ou indirecte des personnes physiques concernées par les investigations.

Lors du processus de finalisation de ce complément de rapport en octobre 2020, dans une optique de restitution et de diffusion publique, des interrogations ont été soulevées quant à un risque de ré-identification des familles et des enfants, compte-tenu du contexte particulier des clusters avec un faible nombre de cas, résidant au sein de communes avec un faible nombre d'habitants, et dans le cadre d'un évènement de santé rare et par nature identifiant. Ainsi, le détail des informations relatives aux expositions des familles contenu dans ce rapport présentait, dans ce contexte particulier, un risque pour le respect des obligations relatives à la protection des données à caractère personnel et plus largement au secret médical et à la protection de la vie privée des personnes concernées, qui s'imposent aux agences de sécurité sanitaire.

La publication de résultats comportant des données à caractère personnel impose de recueillir le consentement préalable des personnes concernées. C'est pourquoi, en novembre 2020, un entretien personnalisé a été proposé à chacune des familles concernées par les investigations, afin de leur exposer la nature des informations les concernant et la manière dont celles-ci étaient formulées dans la version du rapport du mois de septembre 2020. Ces entretiens individuels réunissant les familles concernées, deux professionnels de Santé publique France et deux professionnels de l'Anses⁵, ont été organisés entre le 6 et le 20 novembre 2020. Lors de ces entretiens, la démarche pour recueillir leur consentement écrit nécessaire à la restitution orale de l'expertise aux familles et à la diffusion du rapport en l'état était présentée.

⁴ Les données pseudonymisées sont des données qui permettent une identification indirecte des personnes physiques. Ce sont des données à caractère personnel qui sont, protégées par la Loi Informatique et libertés et le Règlement Intérieur sur la Protection des Données (RGPD).

⁵ Trois des professionnels des deux agences sanitaires ayant échangé avec les familles sont médecins de Santé publique.

A la suite de ces entretiens, les formulaires de consentement (présentés en Annexe 9.5) ont été adressés aux 7 familles, par mail ou par voie postale, le 26 novembre 2020. Ce même jour, afin de leur permettre de remplir ce formulaire de la manière la plus éclairée possible, un tableau récapitulatif des données les concernant, présentées dans le complément de rapport, et la manière dont celles-ci étaient formulées, leur a également été adressé par mail, via un système sécurisé et crypté.

Entre les mois de décembre 2020 et janvier 2021, six familles sur les sept concernées par les investigations ont renvoyé leurs formulaires de consentement relatif à la restitution et la diffusion des informations les concernant, avec un degré variable d'acceptation des données qu'elles acceptaient de voir communiquer. Certaines familles ont exprimé un consentement sans réserve, d'autres un consentement concernant uniquement certaines données, voir pour certaines un refus de restitution et de diffusion de l'intégralité des données les concernant.

Santé publique France a saisi le 3 février 2021 la Commission d'Accès aux Documents Administratifs (CADA) sur le format adéquat du contenu de ce complément de rapport pour permettre sa restitution et sa diffusion, conformément aux dispositions du code des relations entre le public et l'administration et des retours exprimés dans les formulaires de consentement. Plusieurs options ont été envisagées pour la publication du rapport :

- Option 1 : masquer les informations pour lesquelles les familles n'auraient pas donné leur consentement, explicitement ou n'auraient pas envoyé leur consentement ;
- Option 2 : agréger l'ensemble des résultats et informations de manière très générique, en excluant toute possibilité qu'un lien soit possible avec les familles ;
- Option 3 : exclure du rapport l'ensemble des informations nécessitant le consentement, soit la quasi-totalité des résultats et ne laisser que la méthodologie, les conclusions et recommandations.

Le conseil de la CADA n°202 10 778, présenté en Annexe 9.6 a été réceptionné en date du 17 mars 2021, après examen de la saisine lors de la séance du 11 février 2021. Dans ce conseil, la CADA notait que « la commission estime (...) que la réglementation actuelle n'autorise la publication du rapport complémentaire que vous lui avez soumis qu'après **occultation ou retrait de ses développements relatifs aux examens des situations individuelles** des familles concernées et à leurs résultats, **ce qui correspond à la troisième option que vous envisagez** ».

Le CES sur les ATMS a ainsi pris en compte les conseils émis par la CADA pour rendre les conclusions de son expertise dans un complément de rapport pouvant être restitué aux familles et diffusé.

2 Caractérisation des expositions à des facteurs de risque environnementaux et non environnementaux des mères du cluster confirmé d'ATMS du Morbihan

2.1 Contexte

Suite à la ré-analyse du cluster d'ATMS dans le Morbihan réalisée par le Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS, en juillet 2019 (Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS, 2019), Santé publique France et l'Anses ont mené des investigations complémentaires concernant ces cas d'ATMS isolée, confirmées cliniquement, dont l'excès de cas groupés a été validé statistiquement ; puis ont transmis la totalité des données recueillies aux experts du CES sous forme pseudonymisée.

Population d'étude

La liste des cas investigués initialement par la cellule régionale SpFrance (anciennement Cire) en 2016 et présenté dans le rapport public de 2018 comprenait 4 cas dans une commune du Morbihan. Un de ces cas a été exclu du cluster suite aux travaux du groupe d'expertise clinique collective (Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS, 2019), car il n'avait pas été confirmé cliniquement comme étant une ATMS. La présente investigation concerne d'une part **les 3 cas confirmés de l'agrégat de cette commune du Morbihan. Pour des raisons de confidentialité et de respect de la vie privée des personnes concernées, cette commune sera appelée dans ce chapitre « Commune 1 »**. Par ailleurs, en réponse à une demande des parties prenantes lors de la réunion du COS⁶ du 11 juillet 2019, **Santé publique France a également investigué un quatrième cas**, identifié après le signalement initial de la Commune 1. Ce cas était né sur la même période que les cas de la Commune 1, et sa mère résidait pendant sa grossesse **dans une autre commune**, située à une vingtaine de kilomètres de la Commune 1, et alimenté par le même réseau d'eau potable. Tout au long de ce chapitre, cette autre commune sera appelée « Commune 2 ». Le diagnostic d'ATMS pour ce cas avait été confirmé lors de la phase d'expertise clinique collective, décrite dans le rapport du CES publié au mois de juillet 2019.

Méthodes

Les équipes de **Santé publique France** ont tout d'abord été en charge de mener des analyses complémentaires visant à caractériser l'environnement résidentiel des mères pendant la grossesse et à identifier d'éventuelles sources d'exposition à des facteurs de risque environnementaux, individuels et collectifs potentiels. Les éléments attendus par le CES pour mener son expertise étaient une description la plus exhaustive possible des expositions à des polluants de l'environnement. **L'objectif final était un objectif de gestion et de prévention, visant, si des nuisances environnementales collectives étaient identifiées, à pouvoir déclencher, si nécessaire, des mesures de gestion complémentaires (respect de la réglementation, mesurages environnementaux).**

⁶ COS : Comité d'Orientation et de Suivi sur les ATMS.

Les facteurs de risque environnementaux à investiguer ont été identifiés sur la base des trois sources ci-dessous :

- facteurs suggérés dans la revue pilote de la littérature (Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS, 2019, p.86) ;
- facteurs suggérés dans les hypothèses citoyennes (Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS, 2019, p.104 et Annexe 21) ;
- suggestions du rapport du groupe de travail constitué par le REMERA (Gnansia et al. 2019).

Les méthodes utilisées sont détaillées en Annexe 9.7.

L'Anses avait en charge d'enquêter sur les produits phytopharmaceutiques (PPP) potentiellement utilisés à proximité des résidences des mères en période péri-conceptionnelle et au cours du premier trimestre de grossesse dans le cadre des productions agricoles ou éventuellement d'essais de produits réalisés en plein champ.

Pour ce faire, l'Anses a demandé à la DRAAF (Direction Régionale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt) de la région Bretagne, par courrier en date du 5 juin 2019, de diligenter une enquête auprès des exploitants dans la proximité immédiate des maisons où logeaient les familles concernées sur la Commune 1. Il s'agissait de collecter les données concernant les traitements phytosanitaires réalisés par les exploitants agricoles dans un rayon de 200 mètres autour des résidences (rayon élargi à 300 mètres dans un deuxième temps) pendant les 3 mois avant la grossesse et le premier trimestre de grossesse.

En ce qui concerne les essais de traitements phytosanitaires réalisés en plein champ avec des PPP, l'Anses a sollicité la DGAL (Direction Générale de l'Alimentation) par courrier en date du 5 juin 2019 afin de réaliser une extraction à partir de la base de données des essais COLEOR⁷.

Les méthodologies de ces deux enquêtes sont détaillées en Annexes 9.8 et 9.9.

Afin d'appréhender de la manière la plus complète possible les différents facteurs de risque potentiels, individuels et collectifs, auxquels ont été exposés les 4 mères d'enfants porteurs d'ATMS de la Commune 1 et de la Commune 2 du Morbihan, les équipes de Santé publique France ont également recherché les expositions à d'autres **potentiels facteurs de risque individuels** (caractéristiques sociodémographiques, antécédents familiaux de malformations congénitales ou d'anomalies génétiques ou chromosomiques, antécédents obstétricaux et déroulement de la grossesse, expositions médicamenteuses des mères au cours du mois précédant la grossesse et pendant la grossesse, expositions au tabac, à l'alcool et à des stupéfiants). La méthodologie utilisée pour ces recherches est détaillée en Annexe 9.10.

Le tableau 1 présenté ci-après synthétise les expositions recherchées par chacune des deux agences sanitaires et les sources de données mobilisées pour la réalisation de ces investigations.

⁷ L'application COLEOR était une application de la DGAL pour la déclaration des essais officiellement reconnus, qui a été arrêtée en 2015.

Tableau 1. Expositions recherchées lors des grossesses des mères des 4 enfants par Santé publique France et l'Anses et sources de données mobilisées pour la réalisation de ces investigations. Complément au rapport du CES sur les ATMS publié le 11 juillet 2019, comité d'experts scientifiques, France, 2021

Responsable	Expositions recherchées	Sources de données
SpFrance	Expositions potentielles : <ul style="list-style-type: none"> à des polluants environnementaux à des facteurs de risque non environnementaux 	<p>Facteurs de risque individuels environnementaux</p> <ul style="list-style-type: none"> Nouvelle analyse du questionnaire détaillé administré par la Cellule Régionale et le registre <i>Exposition à des rayonnements ionisants à visée médicale, utilisation de peintures (solvants, COV, ...), usage de désinfectants, désodorisants d'intérieur, exposition à des produits chimiques via des loisirs, expositions professionnelles des parents et des grands-parents, consommation d'eau du robinet / de puits / en bouteille</i>
		<p>Environnement résidentiel / proximité à des sources potentielles d'exposition</p> <ul style="list-style-type: none"> Bases de données environnementales <i>Exposition à la pollution atmosphérique, à de l'uranium, au radon, proximité de routes, d'installations nucléaires, de radars d'aéroports, d'antennes relais, lignes à haute tension, à un bassin minier / de mines, à des papeteries et imprimeries, carrières, décharges / incinérateurs, zones industrielle / ICPE / SEVESO / IREP / ETS, des activités agricoles, exposition au bruit, à des contaminants de l'eau de boisson, exposition à des Dioxines, PCB libérés lors d'incendies, proximité à des accidents industriels / environnementaux</i>
		<p>Facteurs de risque individuels non environnementaux</p> <ul style="list-style-type: none"> Nouvelle analyse du questionnaire détaillé administré par la Cellule Régionale et le Registre <i>Age maternel, niveau d'étude, activité professionnelle durant la grossesse, antécédents parentaux et familiaux de malformations congénitales ou d'anomalies génétiques ou chromosomiques, antécédents obstétricaux, déroulement de la grossesse, expositions médicamenteuses et cosmétiques au cours de la grossesse, exposition au tabac, à l'alcool, à des stupéfiants au cours de la grossesse.</i>
Anses	Produits phytopharmaceutiques potentiellement utilisés à proximité des résidences des mères	<p>Identification des parcelles et produits potentiellement utilisés</p> <p>→ Enquête DRAAF auprès des exploitants des parcelles à proximité des zones de résidence (<300m) par des inspectrices assermentées</p> <p>Essais réalisés en plein champ avec des produits phytopharmaceutiques à proximité de la Commune 1 pendant la fenêtre à risque de formation des membres</p> <p>→ Extraction de la base de données COLEOR DGAL (évaluation des essais réalisés sur 2 années correspondant à la période à risque)</p>

Les agences sanitaires ont remis au CES une description détaillée de l'ensemble des expositions pendant chacune des grossesses des mères des 4 enfants, après pseudonymisation des données, *via* un rapport confidentiel transmis le 10 avril 2020⁸ et lors d'une présentation en séance plénière du CES du 7 mai 2020. La liste des expositions recherchées pour chaque mère correspond à celle indiquée dans le tableau 1. En raison du faible nombre de cas sur lesquels étaient menés ces travaux, aucune analyse statistique à visée étiologique ne peut être envisageable. Seuls des résultats descriptifs ont pu être interprétés dans ce contexte et ont permis ainsi de :

- **caractériser l'environnement résidentiel des mères pendant la grossesse et à identifier d'éventuelles sources d'exposition à des facteurs de risque environnementaux potentiels ;**
 - **rechercher une exposition commune chez les 4 mères à un potentiel facteur de risque d'ATMS ;**
 - **caractériser les expositions des différentes mères à un ensemble de facteurs de risque pendant leur grossesse, afin d'encourager la poursuite des actions de prévention pendant la grossesse.**
-

⁸ Les descriptions détaillées transmises aux membres du CES étaient constituées de :

- **Exposition aux facteurs de risque environnementaux et caractérisation de l'environnement résidentiel pendant la grossesse des mères d'enfants porteurs d'ATMS du cluster confirmé de la Commune 1 et du cas de la Commune 2 du Morbihan.** Document de travail de Santé publique France à destination du Comité d'Expertise Scientifique sur les ATMS, transmis le 10 avril 2020.
- **Caractéristiques sociodémographiques, antécédents familiaux, médicaux, obstétricaux, exposition médicamenteuse et mode de vie des mères d'enfants porteurs d'ATMS du cluster confirmé de la Commune 1 et du cas de la Commune 2 du Morbihan.** Document de travail de Santé publique France à destination du Comité d'Expertise Scientifique sur les ATMS, transmis le 10 avril 2020.
- **Note SRAL d'enquête auprès des exploitants dans la proximité immédiate des maisons où logeaient les familles dont les enfants sont atteints d'agénésie transverse d'un membre supérieur sur la Commune 1 du Morbihan.** Direction Régionale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt pour l'ANSES. Note transmise au Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS le 30 avril 2020.

2.2 Résultats : caractérisation des facteurs de risque environnementaux (SpFrance/Anses-DRAAF-DGAL)

Seuls les résultats à l'échelle de la commune, tels que les indicateurs de qualité de l'air et de l'eau, sont présentés ici (Cf. Section 1.3 : Confidentialité et respect de la vie privée des personnes investiguées).

2.2.1 Pollution atmosphérique

Les résultats de la modélisation Gazel-Air des concentrations atmosphériques, disponibles pour les années 2007-2008, sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Concentrations atmosphériques moyennes de PM_{2,5}, PM₁₀, et O₃ (en µg/m³) issues de la modélisation Gazel-air, pour les années 2007-2008. Complément au rapport du CES sur les ATMS publié le 11 juillet 2019, comité d'experts scientifiques, France, 2021

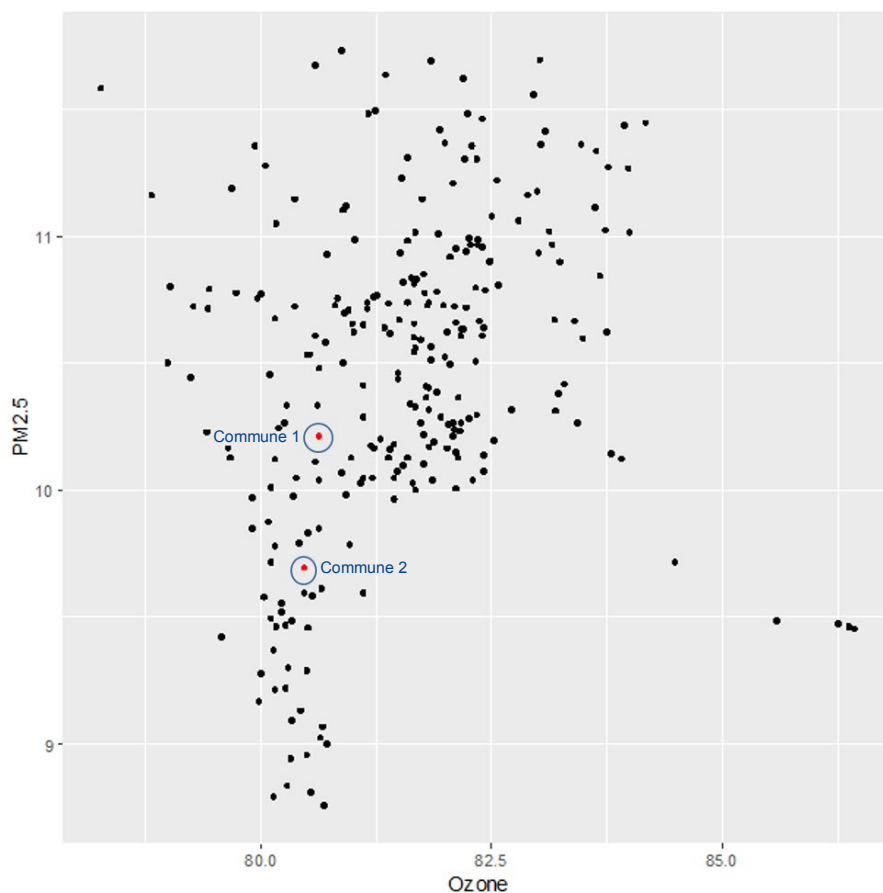
	PM _{2,5}	PM ₁₀	O ₃
Commune 1	10,2	17,4	80,6
Commune 2	9,7	17,8	80,5
Morbihan	10,4 (8,8 : 11,7)	18,0 (17,0 : 19,3)	81,6 (78,3 : 86,4)
Bretagne	10,1 (7,2 : 13,9)	17,9 (14,8 : 19,6)	81,1 (77,4 : 86,4)
France	10,2 (0,9 : 22,1)	17,9 (2,8 : 46,5)	88,0 (92,0 : 114,0)

Les concentrations atmosphériques en PM_{2,5}, PM₁₀ et O₃ (en µg/m³) sur les communes concernées par le cluster étaient du même ordre que celles modélisées pour le département du Morbihan, la région Bretagne, ou la France.

N.B. : Cette modélisation représente la valeur annuelle moyenne estimée pour ces zones. Elle n'est pas adaptée à la détection de pics de dépassements ponctuels de pollution. Cependant, les niveaux de pollution observés dans la région restent très faibles, dans l'absolu et par rapport à d'autres régions en France. Pour la majorité des pathologies en lien avec la pollution atmosphérique, l'impact sur la santé d'une exposition à la pollution à long terme est plus important que celui d'une exposition à court terme et lors d'un pic de pollution (Pascal et al. 2016).

La Figure 1 représente les concentrations en **PM_{2,5}**, (en ordonnée) et **O₃** (en abscisse) modélisées pour toutes les villes de la Bretagne (une ville = un point), la Commune 1 et la Commune 2 étant représentées par des points rouges encerclés.

Figure 1. Concentrations en PM_{2,5}, (en ordonnée) et O₃ (en abscisse) (en µg/m³) modélisées pour toutes les villes de la Bretagne (une ville = un point). Complément au rapport du CES sur les ATMS publié le 11 juillet 2019, comité d'experts scientifiques, France, 2021



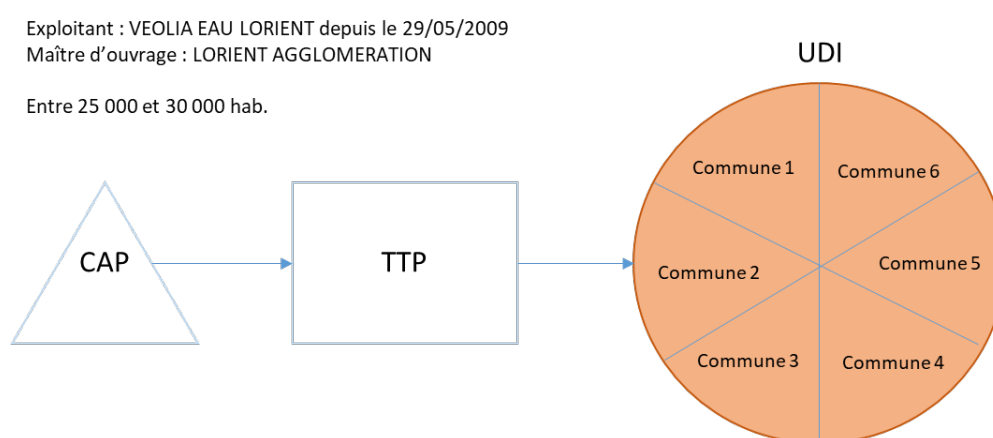
Cette figure montre que les deux villes présentent des niveaux de particules et d'ozone qui ne se distinguent pas des autres communes bretonnes, et ne semblent pas être parmi les plus impactées par la pollution atmosphérique liée à ces deux polluants.

2.2.2 Qualité de l'eau potable (SpFrance)

La qualité de l'eau de boisson a été analysée par SpFrance, à partir des réponses au questionnaire et des résultats issus de la base SISE-EAUX⁹ (cf. méthode en annexe 9.7). Les données concernant l'origine (bouteille, robinet, puits) et les quantités consommées d'eau de boisson, faisant appel à des données individuelles, ne sont pas présentées ici.

Concernant l'eau du robinet, **le réseau d'eau local**, desservant la Commune 1, la Commune 2 et 4 autres communes (UDI- Unité de Distribution entre 25 000 et 30 000 habitants,) est représenté à la Figure 2. Ces communes sont alimentées par un captage unique d'eau superficielle traitée par une seule station. Aucun autre cas d'ATMS n'a été recensé dans les 4 autres communes de l'UDI sur la période d'étude.

Figure 2. Représentation de l'UDI desservant les communes 1 et 2. Complément au rapport du CES sur les ATMS publié le 11 juillet 2019, comité d'experts scientifiques, France, 2021

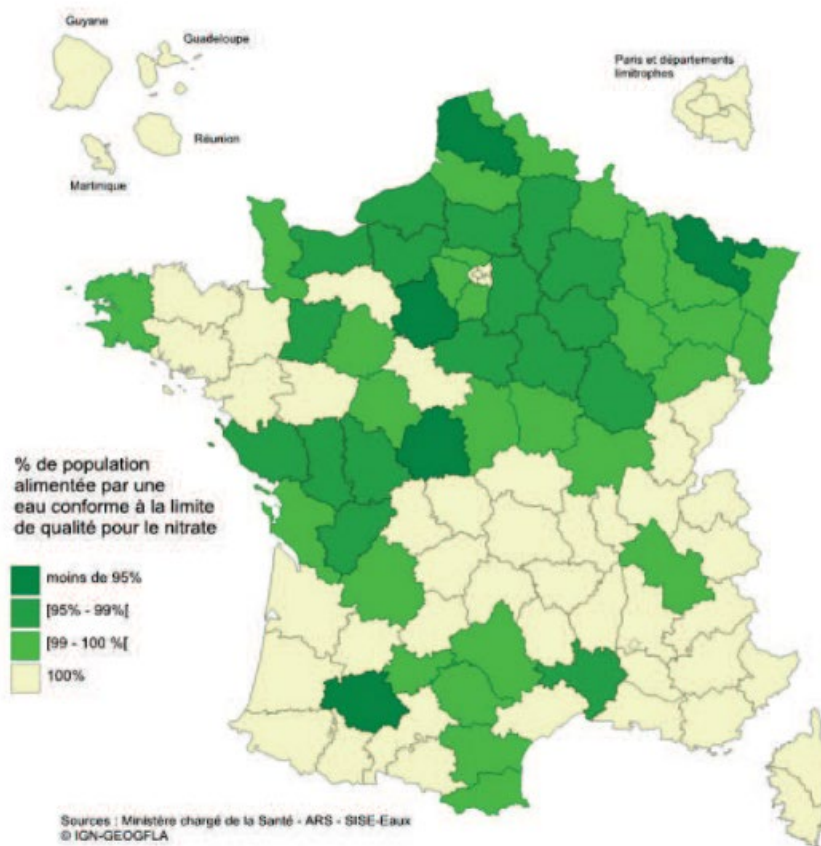


Concernant la **qualité bactériologique de l'eau**, appréciée *via* la recherche de germes témoins de contamination fécale (*Escherichia coli* et entérocoques, témoins de souillures fécales et donc de la possibilité de présence de germes pathogènes), tous les contrôles réalisés entre 2010 et juin 2013, montraient une absence d'*Escherichia coli* et d'entérocoques, comme l'exige la réglementation.

Parmi les **paramètres physico-chimiques** (non microbiologiques ou organoleptiques), 24 de ces paramètres disponibles dans la base SISE-EAUX ont été mesurés **au niveau de l'UDI** pour les années 2010 à 2013, avec un nombre moyen d'analyses annuelles variant de 1 (pour la majorité des métaux à l'exception de l'aluminium), à 11 (ammonium NH₄). Tous les résultats d'analyses étaient inférieurs ou égaux aux limites ou aux références de qualité, notamment pour les nitrates. Plus précisément, sur les nitrates et d'après les [données publiées par la DGS pour 2012](#) (Figure 3), la situation de l'UDI de la Commune 1 et de la Commune 2 montre des valeurs de la qualité de l'eau satisfaisantes pour les nitrates en comparaison avec la situation nationale. Sur la période d'étude, 100 % de la population a été desservie par une eau respectant en permanence la limite de qualité pour les nitrates.

⁹ Base de données nationale du Ministère chargé de la santé, des résultats d'analyses réalisées dans le cadre du contrôle sanitaire de l'eau du robinet mis en œuvre par les ARS

Figure 3. Pourcentage par département de la population desservie par une eau conforme vis-à-vis des nitrates - Extrait du rapport DGS sur la qualité de l'eau du robinet en France en 2012 pour les nitrates. Complément au rapport du CES sur les ATMS publié le 11 juillet 2019, comité d'experts scientifiques, France, 2021



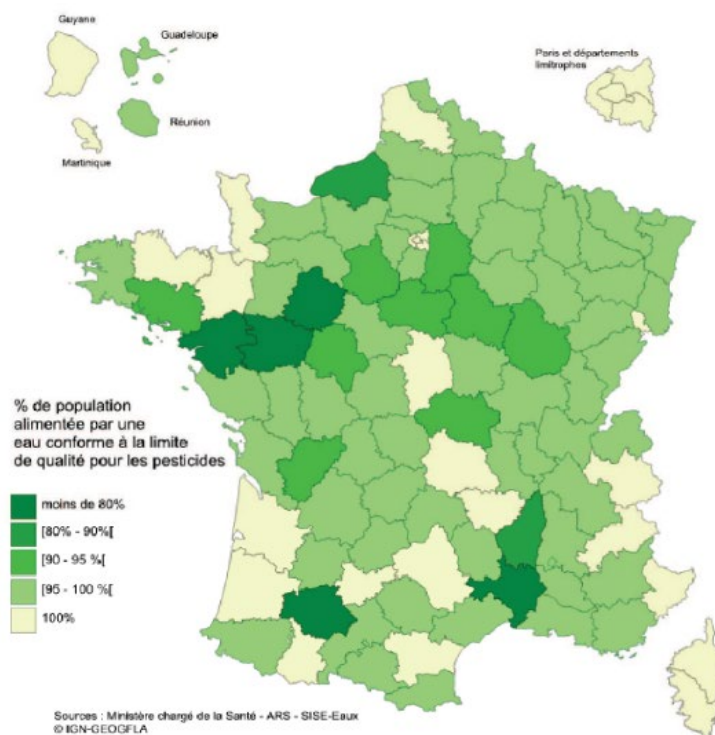
Plusieurs paramètres réglementés ne présentent pas de valeur de dosage dans l'extraction réalisée dans SISE-EAUX au niveau de l'UDI. Il s'agit des pesticides et de 15 autres substances (Acrylamide, Arsenic, Baryum, Benzène, Bore, Bromates, Cyanures totaux, 1,2-dichloroéthane, Fluorures, Manganèse, Mercure, Sélénium, Tétrachloroéthylène et Trichloroéthylène, Microcystine). **Les valeurs de contrôle pour ces paramètres ont été ainsi recherchées dans les données SISE-EAUX au niveau du captage et de la station de traitement.** En effet, certains paramètres analysés aux points de mise en distribution (captage et station de traitement) ne sont pas systématiquement ré-analysés au niveau de l'UDI, si leur concentration n'est pas susceptible d'évoluer durant le transport de l'eau jusqu'au robinet (rapport DGS 2012).

Au final, des valeurs de contrôle sanitaire des eaux y ont été retrouvées pour 86 substances pesticides et 220 autres paramètres (dont les 15 réglementées reprises ci-dessus).

Concernant les pesticides, sur les 86 substances mesurées entre 2010 et 2013 : 791 valeurs de contrôle ont été effectuées et 6 valeurs dépassaient la limite de qualité fixée à 0,1 µg/L (valeur indicatrice de la qualité de la ressource en eau, mais sans valeur sanitaire) pour les substances Clopyralid, Dicamba et Dichloropropane-1,2. Ces 6 valeurs étaient égales à 0,2 µg/L et toutes inférieures aux « valeurs sanitaires maximales » (Vmax) propres à chaque substance (respectivement de 450, 90 et 40 µg/L), valeurs à partir desquelles un risque sanitaire est considéré comme possible pour le consommateur.

Dans [leur rapport de 2012](#), la DGS notait par ailleurs que pour les pesticides, dans le département du Morbihan, entre 90 et 95% de la population a été desservie par une eau respectant en permanence les limites de qualité.

Figure 4 : Pourcentage de la population desservie par une eau conforme en permanence aux limites de qualité pour les pesticides - Extrait du rapport DGS sur la qualité de l'eau du robinet en France en 2012 pour les pesticides. Complément au rapport du CES sur les ATMS publié le 11 juillet 2019, comité d'experts scientifiques, France, septembre 2021



Concernant les 15 substances autres que les pesticides citées plus haut, sur les 213 résultats de dosage au niveau du captage et de la station de traitement, seule une valeur de dosage, pour le manganèse total, était supérieure à la limite de qualité (58 au lieu de 50 µg/L) ; ce dosage était daté de juin 2013, soit en dehors des périodes à risque des grossesses.

Concernant l'exposition environnementale au radon ou à l'uranium naturel, la Commune 1 et la Commune 2 sont classées par l'IRSN comme à potentiel radon de catégorie 3, « soit ayant au moins une partie de leur superficie présentant des formations géologiques dont les teneurs en uranium sont estimées plus élevées comparativement aux autres formations » (extrait IRSN). Sur ces formations plus riches en uranium, la proportion des bâtiments présentant des concentrations en radon élevées est plus importante que sur le reste du territoire.

2.2.3 Exposition aux produits phytopharmaceutiques

D'après le référentiel géographique français, la Commune 1 et la Commune 2 sont considérées comme des **unités urbaines** (UU : commune ou un ensemble de communes présentant une zone de bâti continu : pas de coupure de plus de 200 mètres entre deux constructions, qui compte au moins 2 000 habitants).

Produits phytopharmaceutiques potentiellement utilisés à proximité des résidences des mères (cas de la Commune 1) appréciés par l'Anses d'après les enquêtes menées par la DRAAF

Sur la base des déclarations effectuées au titre de la Politique Agricole Commune (PAC), huit exploitants (Exp.) pour un total de 17 ilots ont été identifiés.

Deux visites sur place par les enquêtrices de la DRAAF¹⁰ auprès des exploitants ont été réalisées, les 23 octobre 2019 et 27 janvier 2020, afin de rencontrer l'ensemble des exploitants concernés et compte tenu de l'élargissement du rayon de 200 à 300 mètres autour des lieux de résidence des mères.

Utilisation des produits phytopharmaceutiques, à proximité des résidences des mères, au cours du premier trimestre de grossesse

Le tableau ci-après (Source DRAAF) synthétise les informations contenues dans la note de la DRAAF.

¹⁰ La DRAAF a rédigé une note résumant la méthodologie et les résultats de son enquête, qui a été transmise à l'ensemble des experts du CES le 30/04/2020 (cf. Documents transmis aux experts par les agences sanitaires, Annexe 9.4).

Tableau 3. Utilisation des produits phytopharmaceutiques au cours de la période à risque selon les ilots situés dans les 300 mètres autour de la résidence et cultures - Source DRAAF, Bretagne. Complément au rapport du CES sur les ATMS publié le 11 juillet 2019, comité d'experts scientifiques, France, 2021

CAS	Exploitant	Ilots zone 200m	Ilots zone > 300m	Pratiques par ilot	
				culture	traitement
Id°4	Exp6		ilot 11	dérobée en trèfle avant maïs	0
	Exp7		ilot 5	prairie	0
Id°6	Exp1	ilot1		chou fourrager	0
		ilot25		maïs	0
		autres ilots		prairies	0
		2 autres ilots		prairies	0
	Exp5		ilot 1	prairie	0
	Exp2	ilot24		maïs puis blé	Désherbage
1 autre ilot			prairie	0	
Id°7	Exp3	ilot3		maïs sur 0,7ha-reste en prairies	0
		2 autres ilots		prairies	0
	Exp4		ilot 27	maïs	0
	Exp8		ilot 28	jachère pour partie; 'une Cipan ² d'avoine après récolte du blé	0

Note Anses :

1. Sur la base d'une préconisation écrite du technicien de la coopérative correspondant à la fin du premier trimestre de grossesse d'une des mères

2. Cipan (culture intermédiaire piège à nitrate) conduits en prairies permanentes ou en prairies depuis plus de 5 ans.

Sur la base des déclarations des exploitants, des documents produits et des visites réalisées les 23 octobre 2019 et 27 janvier 2020, il peut être établi que :

- aucune application de traitement n'a été relevée avec des produits phytopharmaceutiques au cours du premier trimestre de grossesse des trois mères ;
- une intervention potentielle, avec une probabilité très faible, a été identifiée à la fin du premier trimestre de grossesse pour une seule famille.

L'information sur cette intervention repose sur une préconisation écrite du technicien de la coopérative, l'utilisation d'un produit phytopharmaceutique a été réalisée au plus tôt le jour même de cette préconisation écrite. Cette date correspond à la fin du 1^{er} trimestre de grossesse d'une mère. Or, les membres du fœtus se développant entre la 4 et la 8^{ème} semaine de grossesse, cette intervention potentielle se situerait en dehors de cette fenêtre à risque pour la formation des membres (3 semaines après).

Utilisation des produits phytopharmaceutiques, à proximité des résidences des mères, dans les mois précédant la grossesse

Afin de prendre en compte la persistance de certains produits dans l'environnement, l'enquête a recueilli des informations sur l'utilisation de produits avant le premier trimestre de grossesse.

Ces informations concernaient l'utilisation des produits phytopharmaceutiques ainsi que le suivi des cultures mois par mois sur les ilots situés à 300 m des résidences de chacune des familles.

Il est à noter qu'un produit contenant la substance active bromoxynil a été utilisé autour des résidences de deux des trois mères avant la période à risque. Cette substance active est actuellement classée par l'EFSA reprotoxique catégorie 2 (susceptible de nuire au fœtus) et un classement reprotoxique de catégorie 1 est proposé. Cependant, les études de toxicité¹¹ sur le développement¹² n'ont pas montré d'agénésie des membres chez le rat et le lapin, même si la pertinence de ces modèles expérimentaux vis-à-vis des agénésies de membres peut être discutée. Au regard des valeurs toxicologiques de référence¹³, la marge d'exposition est d'environ 1 000 fois supérieure par rapport à la dose minimale produisant un effet nocif observable pour les malformations chez les rats et les lapins.

Ce produit a été utilisé sur un ilot autour des résidences :

- quatre mois avant le début de grossesse d'une mère soit 5 mois avant la période de formation des membres ;
- un mois à un mois et demi avant le début de grossesse d'une mère soit deux mois à deux mois et demi avant la période de formation des membres.

De plus, les données disponibles sur cette substance montrent qu'il n'y aurait pas d'accumulation en cas d'absorption orale, la substance étant presque complètement éliminée en 7 jours¹⁴. En terme de persistance dans l'environnement, les incubations dans le sol en conditions aérobies dans l'obscurité réalisées en laboratoire, montrent que le bromoxynil octanoate ou ses métabolites présentent une persistance faible à très faible¹⁵.

Compte tenu du délai (de 2 à 5 mois) entre l'utilisation de ce produit sur des cultures et la période de formation des membres, les données disponibles sur les études de toxicité, sur la faible persistance de la substance dans les sols et l'absence d'accumulation dans l'organisme, le CES ne dispose d'aucun élément pour penser que cette substance puisse être responsable des agénésies pour les enfants nés des mères concernées. Ce produit n'a pas été identifié pour la troisième mère.

¹¹ Dans ces études, les malformations observées dans les 2 modèles animaux touchent des tissus d'origine embryologique différente de ceux des membres.

¹² Le profil toxicologique de la substance active bromoxynil et de ses esters a été examiné lors de la réunion des experts chargés de l'examen par les pairs (EFSA, Peer review of the pesticides risk assessment of the active substance bromoxynil, EFSA 2017. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.4790>).

¹³ Chez le rat, les études sur la toxicité pour le développement ont observé, selon les doses, une augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires ou fusions costales, de rétrécissement de la crosse aortique, d'anophtalmie et microphthalmie, de hernie diaphragmatique. Chez le lapin, les études sur la toxicité pour le développement ont observé, selon les doses, une augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires et d'agénésie de la vésicule biliaire, d'hydrocéphalie et anomalies de de l'ossification.

¹⁴ Toxicocinétique chez l'animal (Rat). Plasma Tmax: 7 heures. Demi-vie plasmatique: 1.5 à 2.5 jours.

¹⁵ Single first-order DT50 0.15–2.26 days (DT90 0.48–7.53 days; laboratory conditions 20–22°C, 8.1–41.9% MWHC soil moisture).

Limites de l'enquête

Les limites relèvent principalement du fait que l'investigation soit éloignée de l'évènement, bien plus de 5 ans après la période à risque des grossesses. Ainsi les informations ont été recueillies principalement sur des déclarations des exploitants ou des documents écrits, comme des factures ou des préconisations, et non sur la base du registre des produits phytopharmaceutiques. En effet, si, depuis 2006, les agriculteurs ont l'obligation de consigner dans un registre phytosanitaire tous les traitements effectués sur les parcelles, ils n'ont l'obligation de les conserver que 5 ans. Compte tenu de l'antériorité des grossesses, les registres correspondants n'ont pas pu être consultés car ils n'ont pas été conservés.

Cependant, le rapport n'a pas relevé d'incohérence agronomique entre les informations collectées auprès des exploitants, les types de cultures des parcelles et la période de l'année considérée.

Recherche des essais réalisés en plein champ avec des produits phytopharmaceutiques (Anses/DGAL)

Les communes ainsi que les dates de début des essais en plein champ sont renseignées dans l'application COLEOR¹⁶ et permettent d'identifier des essais qui ont été réalisés autour de la Commune 1 au cours des années correspondant aux grossesses des mères (les 3 enfants sont nés sur une période d'environ 18 mois). Toutefois, l'absence de date de fin de l'essai ne permet pas toujours de dire si l'essai s'est déroulé pendant le premier trimestre de grossesse des mères d'enfants porteurs d'ATMS.

Au regard des résultats de l'extraction de la base COLEOR, aucun essai n'a eu lieu au cours des années correspondant aux grossesses des mères à moins de 7 km de la Commune 1.

2.3 Résultats : Proximité des résidences et caractérisation des expositions à des facteurs de risque environnementaux et non environnementaux

Les expositions aux facteurs de risque détaillés ci-après ont fait également l'objet d'une caractérisation détaillée par SpFrance, pour chacune des 4 mères.

1/ Proximité des résidences des mères à certains facteurs de risque suggérés¹⁷

- Proximité des résidences des mères à des zones agricoles
- Proximité des résidences des mères à des mines ou bassin minier, à des incinérateurs, à des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE)¹⁸, à des sites SEVESO, BASOL¹⁹ ou BASIAS²⁰
- Proximité de la résidence des mères à des installations nucléaires et à des zones d'incidents déclarés sur la base ARIA

¹⁶ L'application COLEOR était une application de la DGAL pour la déclaration des essais officiellement reconnus, qui a été arrêtée en 2015.

¹⁷ La proximité des résidences, pendant la grossesse, à d'autres sources potentielles d'exposition à des polluants environnementaux a été estimée par SpFrance pour tous les facteurs suggérés en annexe 9.7 identifiés via la revue pilote de la littérature, le rapport du REMERA et les hypothèses citoyennes.

¹⁸ Exploitations industrielles ou agricoles susceptibles de créer des risques ou de provoquer des pollutions ou nuisances

¹⁹ Sites et sols pollués ou potentiellement pollués appelant une action des pouvoirs publics, à titre préventif ou curatif

²⁰ Inventaire historique des sites industriels et activités de service

- Proximité des résidences des mères à des lignes à hautes tension et des antennes relais
- Proximité des résidences des mères à des aéroports (ondes radar), potentiellement susceptibles de générer par ailleurs des expositions au bruit et une pollution chimique (kérosène)
- Proximité à des routes, potentiellement génératrices de pollution automobile mais aussi de bruit
- Proximité des résidences des mères à des zones humides (port, zone côtière, cours d'eau)

2/ Expositions de chaque mère, renseignées sur les questionnaires d'investigations²¹

- Utilisation domestique de pesticides
- Consommation et provenance de l'eau de boisson
- Exposition à d'autres produits chimiques au domicile
- Expositions professionnelles des parents et des grands parents
- Caractéristiques sociodémographiques des mères (âge au moment de l'accouchement, origine, niveau socio-professionnel)
- Antécédents familiaux (fratrie, oncles, tantes, grands-parents, cousins) et parentaux (mère et père de l'enfant porteur d'une ATMS) de malformations congénitales, d'anomalies génétiques ou chromosomiques, ou toute autre pathologie déclarées sur le questionnaire d'investigation
- Antécédents obstétricaux de la mère de l'enfant porteur d'une ATMS
- Certains facteurs relatifs au déroulement de la grossesse (IMC avant la grossesse, prise de poids pendant la grossesse, épisode d'hyperthermie au cours des 3 premiers mois de grossesse)
- Exposition médicamenteuse pendant la grossesse : prise d'un traitement pour favoriser la grossesse, utilisation d'une contraception avant la grossesse, consommation pendant la grossesse de paracétamol, d'anti-inflammatoires, autre traitement renseigné par les mères et déclaré sur le questionnaire d'investigation, supplémentation en période péri-conceptionnelle en acide folique
- Utilisation de pommades dermatologiques pendant la période de grossesse
- Utilisation de produits cosmétiques au cours de la grossesse (crèmes, lotions, pommades à visée cosmétique, parfums, teinture ou de produits décolorants pour cheveux)
- Consommation de tabac chez la mère et le père pendant la grossesse, consommation d'alcool pendant la grossesse, consommation de stupéfiant durant la grossesse.

La caractérisation détaillée de ces différentes expositions a été présentée aux membres du CES²², au sein de deux rapports détaillés, dont les résultats ont ensuite été discutés lors de la séance plénière du CES du 7 mai 2020. Chacune de ces expositions a ainsi fait l'objet d'une étude attentive par le CES.

²¹ Les questionnaires ont été administrés entre 3 et 6 ans après la date d'accouchement, par le médecin responsable du registre de surveillance des anomalies congénitales et un médecin épidémiologiste de la Cellule Régionale, et ont été complétés à partir des réponses apportées par les parents des enfants porteurs d'une ATMS.

²² Exposition aux facteurs de risque environnementaux et caractérisation de l'environnement résidentiel pendant la grossesse des mères d'enfants porteurs d'ATMS du cluster confirmé de la Commune 1 et du cas de la Commune 2 du Morbihan. Document de travail de Santé publique France à destination du Comité d'Expertise Scientifique sur les ATMS, transmis le 10 avril 2020.

Caractéristiques sociodémographiques, antécédents familiaux, médicaux, obstétricaux, exposition médicamenteuse et mode de vie des mères d'enfants porteurs d'ATMS du cluster confirmé de la Commune 1 et du cas de la Commune 2 du Morbihan. Document de travail de Santé publique France à destination du Comité d'Expertise Scientifique sur les ATMS, transmis le 10 avril 2020.

Pour les raisons évoquées en préambule, en section 1.3, seule la caractérisation détaillée pour chacun des facteurs de risque mesuré à l'échelle collective est présentée dans ce complément de rapport.

Le CES n'a pas identifié de facteur de risque environnemental lié à des activités potentiellement polluantes, ni de facteur de risque lié à une exposition médicamenteuse durant les premiers mois de grossesse, qui serait susceptible d'expliquer la survenue d'un agrégat spatio-temporel de 4 cas d'enfants porteurs d'ATMS, sur la Commune 1 et la Commune 2 du Morbihan sur la période d'étude.

Le CES a noté, pour certains des cas, une exposition à certains facteurs de risque individuels, sans pouvoir assurer l'imputabilité de cette exposition à la survenue d'une ATMS pour ces cas, comme la consommation de tabac chez la mère et/ou son conjoint, ou l'utilisation de produits phytosanitaires domestiques pendant la grossesse.

2.4 Avis du Comité d'Experts Scientifiques

En l'état actuel des connaissances, les membres du CES concluent que :

- Les investigations menées dans le cadre des agrégats d'ATMS ont été confrontées aux limites épidémiologiques des pathologies dites « rares », et dont les facteurs de risque sont mal identifiés.
- En l'état actuel des connaissances scientifiques, ces investigations locales menées sur un agrégat de petite taille et sans groupe témoin ne peuvent permettre de mettre en évidence un lien entre un facteur de risque d'ATMS et la malformation de l'enfant. Il s'agit d'un travail descriptif sans visée étiologique d'un point de vue statistique.
- Les études complémentaires décrites dans ce rapport visent à identifier d'éventuelles nuisances ou risques potentiellement liés à des facteurs environnementaux chez les familles des cas d'enfants porteurs d'ATMS du cluster confirmé de la Commune 1 et du cas de la Commune 2, et à enclencher, le cas échéant, les mesures de gestion et de prévention appropriées.
- En raison des limites inhérentes à la méthode employée aucune source ne peut être formellement exclue (certains facteurs n'ayant pu être évalués à l'échelle individuelle, impossibilité de prendre en compte de potentiels facteurs de susceptibilité, manque d'exhaustivité potentielle des bases utilisées, recueil rétrospectif des informations par questionnaires auprès des familles, plusieurs années après la naissance, avec de potentiels biais de mémoire, sous-estimation très probable de la consommation médicamenteuse pendant la grossesse et impossibilité d'explorer certains facteurs de risque, tel que la thrombophilie²³).

Malgré ces limites, concernant la caractérisation des expositions pendant la grossesse des mères du cluster confirmé de la Commune 1 et du cas de la Commune 2, le CES conclue qu'aucune exposition à un facteur de risque commun aux quatre cas n'a pu être identifiée.

- En termes de risque collectifs et environnementaux, aucune surexposition n'a été identifiée à partir de l'exploration des bases de données disponibles et des questionnaires. Ainsi, aucune mesure complémentaire n'est recommandée en termes de prévention et de gestion des risques environnementaux au niveau populationnel.

- En terme de risques individuels, chez certains des cas, certains comportements à risque pendant la grossesse ont été identifiés (consommation de tabac, utilisation de produits potentiellement toxiques dont phytosanitaires à usage domestique). Le CES recommande ainsi de poursuivre les actions de prévention des comportements à risque pendant la grossesse, dont les effets ne portent pas uniquement sur le risque d'ATMS.

La plupart des études dans la littérature concernant les facteurs de risque d'ATMS présentent des limites liées à la définition clinique de ce type de malformation, ou portent sur l'ensemble des anomalies réductionnelles de membre, malgré les étiologies différentes, en raison des faibles effectifs liés à la rareté de survenue des ATMS. Dans certains de ces travaux²⁴, la consommation maternelle de tabac pendant la grossesse (Kallen, 1997 ; Hackshaw et al., 2011), des deux parents (Caspers et al., 2013) ou du père (Zhou et al., 2020) a été identifiée comme un facteur de risque d'anomalies réductionnelles de membre.

²³ Les résultats des examens de thrombophilie ont fait l'objet de recherche lors de la phase d'expertise clinique collective. Toutefois, ces résultats n'ont pas été retrouvés dans les dossiers transmis pour le processus d'expertise clinique collective. Par ailleurs, le questionnaire utilisé pour l'investigation n'incluait pas de section interrogeant les mères sur la présence d'une thrombophilie maternelle.

²⁴ Dans l'étude de Källén, publiée en 1997, l'OR entre la consommation maternelle de tabac pendant la grossesse et la survenue d'anomalies réductionnelles de membre a été estimée à 1,26 (IC 95% [1,06-1,50]). Hackshaw et ses collègues, dans leurs travaux publiés en 2011, ont également observé une association statistiquement significative entre consommation maternelle de tabac pendant la grossesse et survenue d'une anomalie réductionnelle de membre (OR=1.26 (IC 95% [1,15-1,39])). La relation entre consommation maternelle et paternelle de tabac et anomalie réductionnelle de membre était également statistiquement significative dans l'étude de Casper et de ses collègues, publiée en 2013 (OR=1,34 (IC95% : [1,05-1,70])). L'étude récente de Zhou et de ses collègues, publiée en 2020 suggérait également un risque accru de survenue d'anomalies réductionnelles de membre en cas de consommation de tabac du père pendant la grossesse (OR 20.64 (IC95% : [6.26-68.02])).

3. Ré-analyse de la suspicion de cluster d'ATMS dans une commune de Loire-Atlantique

3.1 Réception du signal

En 2013, un professionnel de santé hospitalier de Nantes a signalé à la plateforme de veille et d'alerte de l'Agence Régionale de Santé des Pays de la Loire l'existence d'un regroupement de 3 cas d'enfants porteurs d'une anomalie réductionnelle du membre supérieur, domiciliés dans une même commune, située en Loire-Atlantique. Pour des raisons de confidentialité et de respect de la vie privée des personnes concernées, cette commune sera appelée dans ce chapitre « Commune 3 ». En réponse à ce signalement, une investigation a été immédiatement menée par la Cellule de Santé publique France en Loire Atlantique pour traiter ce signal.

3.2 Traitement du signal par la Cellule Régionale de Santé publique France en Loire-Atlantique (2013-2018)

Conformément au guide d'investigation des cas d'agrégats spatio-temporels publié par l'InVS en 2006, cette première investigation avait pour objectif : 1) de valider le signal selon un ensemble de critères (définition de cas, critère spatial, critère temporel), 2) d'évaluer statistiquement si ce regroupement de cas dans la même commune de Loire-Atlantique, la Commune 3, pouvait être dû au hasard, 3) de rechercher une exposition commune pendant la grossesse des mères de ces 3 cas. Le déroulé et les résultats de cette investigation ont fait l'objet d'une première note interne à SpFrance avec un retour auprès du médecin signalant en septembre 2014, ainsi que d'un rapport écrit public, diffusé en 2018 (Ollivier et al. 2018). Les principaux éléments de ce rapport sont résumés ci-après.

3.2.1 Validation des cas

Pour constituer un regroupement de cas, les 3 enfants devaient être porteurs du même type de malformation, définie lors de cette première investigation comme une agénésie transverse du membre supérieur, sans lien avec une anomalie chromosomique. Malgré une absence d'homogénéité entre les profils cliniques, le diagnostic d'ATMS isolée a été mentionné pour les 3 enfants lors d'une consultation avec le même médecin spécialiste.

Le critère spatio-temporel a été défini par une naissance comprise dans la période 2007-2011 et par une résidence de la mère pendant sa grossesse sur la Commune 3. Ces enfants étaient nés lors de deux années consécutives, et leurs mères résidaient toutes sur cette même Commune 3 pendant la grossesse. Les 3 cas répondaient aux critères cliniques et spatio-temporels définis, et ont été considérés dans cette investigation comme appartenant au même agrégat.

3.2.2 Analyse statistique

Pour établir statistiquement si ce regroupement de cas pouvait être dû au hasard, deux approches méthodologiques ont été utilisées. La première approche a consisté à comparer le nombre observé de cas d'enfants porteurs d'ATMS sur la Commune 3 sur la période considérée au nombre attendu de cas sur cette même période, en se basant sur la prévalence moyenne annuelle des ATMS, estimée à partir des données des 6 registres français sur la période 2009-2014. Le *ratio* du nombre de cas observés sur le nombre de cas attendus a été estimé à 87,8, avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 17 et 256, et une p-valeur statistiquement significative.

Dans le cadre de la seconde approche méthodologique, la probabilité d'observer un regroupement de 3 cas d'enfants porteurs d'ATMS sur la période 2007-2011 pour des communes ayant des caractéristiques proches la Commune 3 (population comprise entre 1000 et 3000 habitants, nombre de naissances annuelles domiciliées dans la commune compris entre 20 et 100) a été estimée. Selon ces critères, 10 000 communes en France présentaient des caractéristiques proches de la Commune 3. La probabilité d'observer un regroupement de 3 cas d'enfants porteurs d'ATMS sur la période 2007-2011 sur ces communes a été estimée à 0,000006.

Ces deux approches ont donc conclu à l'existence d'un excès de cas d'enfants porteurs d'ATMS sur la Commune 3, où résidaient les mères des 3 enfants pendant leur grossesse sur la période considérée (Olliver et al. 2018).

3.2.3 Recherche d'une éventuelle exposition commune

La recherche d'une exposition commune pendant la grossesse des mères des 3 enfants a été réalisée à l'aide d'un questionnaire téléphonique, et à l'aide des informations recueillies auprès du médecin spécialiste ayant examiné les enfants en cas d'absence de réponse au questionnaire.

Les informations recueillies lors de cette recherche d'exposition commune n'ont pas permis d'identifier pour ces 3 mères une exposition commune à un facteur de risque.

3.2.4 Conclusion du rapport d'investigation

La note écrite en 2014 et le rapport publié en 2018 par l'équipe en charge des investigations concluaient à un excès de cas d'enfants porteurs d'ATMS sur la Commune 3 sans qu'il ait été possible de mettre en évidence une exposition à un facteur de risque commun pendant les grossesses des mères de ces 3 enfants. Entre 2008 et 2018, aucune autre naissance d'un enfant porteur d'ATMS sur la Commune 3 n'a été signalée au service de génétique médicale du CHU de Nantes et à l'ARS des Pays de la Loire. Toutefois, le département de la Loire-Atlantique n'étant pas couvert par un registre de surveillance des malformations congénitales, cette absence de nouveaux cas sur la commune ne pouvait être affirmée avec certitude.

3.2.5 Avis du Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS : juillet 2019

Ces investigations ont été présentées au Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS en 2019. Les travaux qu'il a menés ont mis en évidence la nécessité de n'inclure dans les agrégats que les cas présentant le même évènement de santé, ici une ATMS isolée, dont le diagnostic est parfois complexe (Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS, 2019). Afin de pouvoir procéder à la ré-analyse du cluster par la méthode du scan spatio-temporel de Kuldorff, utilisée par les experts du CES pour les suspicions de cluster d'ATMS de l'Ain et du Morbihan (Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS, 2019), une recherche des cas d'enfants porteurs d'ATMS sur le département de Loire-Atlantique entre 2001 et 2017 a été demandée par le CES. Les résultats de ces investigations supplémentaires font l'objet du complément d'analyses et d'avis du CES dans les sections ci-après.

3.3 Réévaluation de la situation épidémiologique locale (2019-2020)

3.3.1 Objectifs

Ces travaux avaient pour objectif d'identifier les cas d'enfants porteurs d'ATMS nés en Loire-Atlantique entre 2001 et 2017, de valider ce diagnostic d'ATMS à partir d'une expertise clinique collective, et de procéder à l'analyse spatio-temporelle de recherche de cluster.

3.3.2 Méthodes

Population d'étude

La population d'intérêt pour cette réévaluation du cluster a été définie comme l'ensemble des cas d'ATMS, dont le diagnostic était validé après une expertise clinique collective, nés en Loire-Atlantique entre 2001 et 2017. En l'absence de registre, ces cas ont été recherchés à partir de deux sources de données existantes : le programme de médicalisation des systèmes d'information des services de médecine, chirurgie et obstétrique (PMSI-MCO) et la base de données du centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) de Nantes.

Sources des données

Exploitation du PMSI-MCO

Une extraction des séjours en établissements de santé publics ou privés a été réalisée à partir du système national des données de santé (SNDS) et plus spécifiquement les données issues du programme de médicalisation des systèmes d'information des services de médecine, chirurgie et obstétrique (PMSI-MCO).

Cette sélection portait sur tous les cas d'enfants nés vivants, mort-nés ou après une interruption médicale de grossesse (IMG), nés entre 2001 et 2017 dans le département de Loire-Atlantique (44) avec un code CIM10 Q710, Q712, Q713, Q718, Q719²⁵ renseigné lors du séjour naissance ou lors d'un séjour hospitalier au cours des cinq premières années de vie. Comme indiqué dans le premier rapport du CES sur les ATMS (Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS, 2019), les cas identifiés à partir du PMSI ont été considérés comme suspects, l'utilisation seule des codes CIM 10 renseignés ne permettant pas de confirmer le diagnostic complexe d'ATMS. Pour confirmer ce diagnostic, la collecte d'informations cliniques au sein des dossiers médicaux de ces cas suspects est indispensable. Il a donc pour cela été nécessaire de retourner vers les établissements de santé pour réunir les éléments du dossier médical et lever l'anonymat. Un médecin de Santé publique France, recruté spécifiquement pour ce travail de collecte, a contacté, en collaboration avec la Cellule Régionale de SpFrance en Pays de Loire, les responsables des Départements d'Information Médicale (DIM) des établissements dans lesquels un cas suspect avait été identifié, en leur transmettant sa date de naissance, son sexe, et le mois et l'année de son hospitalisation. En se basant sur ces informations, les DIM ont recherché les dossiers et pièces médicales disponibles, anonymisées sur site par le médecin de SpFrance et transmises pour la phase d'expertise clinique collective via un système d'information sécurisé.

²⁵ Le choix de ces codes CIM pour identifier les cas suspects d'ATMS est décrit dans le premier rapport du CES sur les ATMS (Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS, 2019). Le code Q710 correspond à une absence congénitale complète d'un membre supérieur, le code Q712 à une absence congénitale de l'avant-bras et de la main, le code Q713 à une absence congénitale de la main et de doigt, le code Q718 à d'autres raccourcissements d'un membre supérieur et le code Q179 à des raccourcissements du membre supérieur, sans précision.

Exploitation de la base de données du CPDPN de Nantes

Santé publique France a demandé au centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) de Nantes une liste des consultations au CPDPN, en rapport avec un diagnostic d'ATMS, sur la période 2007-2017. Cette liste était issue de la base de données administrée par le CPDPN. Cette recherche a été circonscrite à la période 2007-2017, les consultations antérieures à cette période n'étant pas enregistrées dans cette base de données. La recherche du diagnostic d'ATMS a été effectuée en fonction des informations indiquées pour les variables « diagnostics », « compte-rendu échographique », « compte rendu de fœtopathologie », « caryotype » renseignées dans cette base. Les cas identifiés à partir de cette source de données ont été considérés comme suspects et ont fait l'objet d'une demande auprès de la coordinatrice du CPDPN de Nantes afin d'obtenir les pièces du dossier médical nécessaires à l'expertise clinique.

Validation du diagnostic d'ATMS

Le processus d'expertise clinique collective des dossiers médicaux des cas suspects a été réalisé par un groupe de 4 experts généticiens syndromologistes. Deux d'entre eux appartiennent à un centre de référence des anomalies du développement, deux autres sont responsables d'un registre de surveillance des anomalies congénitales. Ce groupe s'est réuni à 4 reprises entre juillet 2019 et février 2020, et les pièces requises pour cette expertise ont été détaillées à la page 56 du premier rapport du CES sur les ATMS (Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS, 2019). Chacun des dossiers de ces cas suspects a fait l'objet d'une expertise indépendante par deux experts sur des pièces pseudonymisées et sans mention de la zone de résidence du cas, discutée ensuite en séance avec l'ensemble du groupe d'expertise clinique. À l'issue de cette séance, les cas suspects ont été classés en 4 catégories :

- cas confirmé d'ATMS,
- cas porteur d'une malformation autre qu'une ATMS,
- cas porteur d'une possible ATMS,
- cas porteur d'une malformation n'étant probablement pas une ATMS.

Pour ces deux dernières catégories, une recherche de pièces médicales supplémentaires, permettant aux experts de disposer de plus d'éléments pour émettre leur conclusion, a été réalisée soit lors d'un entretien téléphonique entre l'un des experts et le médecin généticien ayant pris en charge l'enfant, soit auprès d'un praticien exerçant au sein d'une structure hospitalière du département de Loire-Atlantique, soit en s'adressant directement aux familles par courrier.

Méthodes statistiques utilisées pour l'analyse spatio-temporelle

Méthode utilisée et périmètre spatio-temporel de l'analyse

L'analyse spatio-temporelle a été réalisée à l'aide de la méthode du scan spatio-temporel de Kulldorff (Kulldorff, 1998), utilisée précédemment par le CES pour la ré-analyse des suspicions de cluster du Morbihan et de l'Ain (Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS, 2019). Le cluster a été considéré comme statistiquement significatif, lorsque la p-valeur était inférieure à 0,05.

Les analyses ont été réalisées avec 999 répliquions, en utilisant un modèle de Bernoulli et en considérant l'année comme granularité temporelle. Compte-tenu du faible nombre de cas, l'utilisation d'un modèle de Poisson donne des résultats similaires, le modèle de Poisson étant une bonne approximation du modèle de Bernoulli lorsque la survenue de l'événement est rare.

Les analyses ont été circonscrites à la période 2003-2017. En effet, les dates de naissance des 43 cas expertisés étaient comprises entre 2005 et 2017. De plus, les données de naissances par commune n'étaient disponibles qu'à partir de 2003 (de 2000 à 2002, elles sont disponibles uniquement par département). Au niveau spatial, les analyses ont été limitées aux communes intégrées dans le département de la Loire-Atlantique entre 2003 et 2017. Le nombre de naissances annuelles pour chacune de ces communes, pour la période 2003-2017, ainsi que leurs coordonnées géographiques (latitude et longitude, système géodésique WGS84) ont été mis à disposition par Santé publique France auprès des experts du CES²⁶.

*En 2019, à la suite de la médiatisation des suspicions de clusters d'ATMS dans 3 départements français, la mère d'un enfant porteur d'une ATMS, né sur la même période que les 3 enfants de ce signal en Loire-Atlantique s'est signalée auprès de la Cellule Régionale de SpFrance en Pays de Loire. La mère de cet enfant résidait pendant sa grossesse dans une commune située à une vingtaine de kilomètres de la Commune 3 ; sa commune de résidence était intégrée à cette période à un département autre que la Loire-Atlantique. Le périmètre spatial du processus de collecte des dossiers, d'expertise clinique et d'analyse spatio-temporelle ayant été limité aux communes intégrées au département de Loire-Atlantique entre 2003 et 2017, **le cas de cet enfant n'a pas été inclus dans cette ré-analyse**. La Commune 3 n'est pas une commune limitrophe de son département. La frontière départementale la plus proche se situe à une distance de 15 km. L'hypothèse d'un effet de bord autour de la Commune 3 dans l'analyse spatio-temporelle en Loire-Atlantique était peu probable. De même, il est peu probable que la prise en compte des départements limitrophes puisse modifier les résultats de l'analyse.*

Données concernant les 43 cas suspects expertisés

L'année de naissance et la conclusion émise par le groupe d'expertise clinique collective pour chacun des 43 cas ont été remises au CES par Santé publique France²⁷. Les informations concernant les communes de résidence des mères au moment de l'accouchement étaient disponibles pour 27 des cas suspects expertisés (incluant les 3 cas du cluster signalé). Pour 15 autres cas suspects expertisés, seul le code postal de résidence de la mère au moment de son accouchement (n=13), ou au moment de sa consultation au CPDPN (n=2) était disponible. Enfin, pour un des cas suspects expertisés, aucune adresse ou code postal n'a pu être retrouvé dans les éléments collectés. Ces informations ont été mises à disposition par Santé publique France.

Toutefois, pour les besoins de l'analyse spatio-temporelle, la connaissance des communes de résidence des mères n'était nécessaire que pour les cas confirmés d'ATMS ou considérés comme étant porteurs d'une possible ATMS après le processus d'expertise clinique collective. Parmi ces cas, cette information sur la commune de résidence au moment de l'accouchement était manquante dans les dossiers pour 6 d'entre eux. Les stratégies suivantes ont donc été adoptées :

- pour 2 cas, le code postal de résidence de la mère au moment de l'accouchement, retrouvé dans le dossier, correspondait à une même commune,
- pour 2 autres cas, le code postal de résidence de la mère au moment de l'accouchement correspondait à 4 communes limitrophes. Pour ces 2 cas, la commune comportant le plus grand nombre d'habitants parmi les 4 communes a

²⁶ **Nombre de naissances annuelles entre 2003 et 2017 et coordonnées géographiques des communes du département de Loire-Atlantique.** Document de synthèse rédigé par Santé publique France à partir des réunions d'expertise clinique collective, mis à disposition des experts réalisant la ré-analyse statistique du cluster d'une commune de Loire-Atlantique le 11 mars 2020

²⁷ **Bilan du processus d'expertise clinique collective des cas suspects d'ATMS identifiés dans le département de Loire-Atlantique entre 2001 et 2017.** Document de synthèse rédigé par Santé publique France à partir des réunions d'expertise clinique collective, mis à disposition des experts réalisant la ré-analyse statistique du cluster d'une commune de Loire-Atlantique, le 11 mars 2020 et le 06 avril 2020.

été retenue comme commune de résidence ; ces communes retenues se trouvaient géographiquement au centre des 4 communes,

- pour les 2 cas où seul le code postal de résidence de la mère au moment de sa consultation au CPDPN a été retrouvé, ce code postal correspondait à une seule commune, qui a été considérée dans les analyses comme étant la commune de résidence de la mère au moment de son accouchement.

Analyse principale et analyses de sensibilité

L'analyse principale a été réalisée uniquement sur les cas d'ATMS confirmés par le groupe d'expertise clinique collective, nés en Loire Atlantique entre 2003 et 2017. Les limites observées concernant l'exhaustivité du processus de repérage des cas d'ATMS à partir du PMSI et de la base de données CPDPN, ainsi que l'incertitude autour du diagnostic de certains cas après le processus d'expertise clinique ont conduit à la réalisation de plusieurs analyses de sensibilité.

La première analyse de sensibilité a été réalisée sur l'ensemble regroupant les cas confirmés et les cas porteurs d'une possible ATMS, comme cela avait été réalisé dans les analyses présentées dans le premier rapport du CES (Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS, 2019).

Pour tenir compte de la très probable absence d'exhaustivité dans l'identification et la collecte rétrospective des dossiers de cas d'enfants porteurs d'ATMS en Loire-Atlantique, une seconde analyse de sensibilité a été réalisée. Pour cette analyse, 23 cas supplémentaires ont été simulés selon le processus décrit ci-après sur la période 2003-2017, dans le département de Loire-Atlantique. L'ajout de ces 23 cas simulés aléatoirement à l'ensemble composé par les cas confirmés d'ATMS et les cas porteurs d'une possible ATMS permettait d'obtenir une prévalence moyenne annuelle d'enfants porteurs d'ATMS sur le département de la Loire-Atlantique de 1,6 cas par an pour 10 000 naissances proche de la moyenne nationale. Ce choix a été réalisé sous l'hypothèse que la prévalence des ATMS en France est homogène dans le temps et entre les différents départements du territoire français. Comme la génération de données se fait ici de façon aléatoire, nous pouvons d'ores et déjà dire que cette étude de sensibilité aura tendance à réduire la faculté de détection de clusters ; en cas de mise en évidence de clusters, elle permettra de tester la robustesse de cette détection.

On peut par ailleurs se demander si les cas n'ont pas été davantage recherchés sur la Commune 3, où résidaient les mères des 3 enfants du signal, comparé à d'autres communes du département, et s'interroger sur une variation de l'exhaustivité de la collecte de dossiers selon la commune de résidence de la mère au moment de l'accouchement. Nous avons donc envisagé deux scénarii :

- le scénario 1 (S1) fait l'hypothèse que la Commune 3 est impactée par le manque d'exhaustivité de la même façon que les autres communes du département. Dans S1, la Commune 3 est conservée comme commune candidate au tirage au sort ;
- le scénario 2 (S2) fait l'hypothèse que l'exhaustivité a été atteinte dans la Commune 3. Dans S2, la Commune 3 est écartée de la liste des communes candidates au tirage au sort.

Le processus de simulation a été aléatoire dans le temps et dans l'espace en tenant compte de l'absence d'homogénéité temporelle et spatiale des naissances :

- simulation de 23 années entre 2003 et 2017 par un tirage au sort avec remise proportionnellement au nombre de naissances annuel en Loire-Atlantique. Les naissances dans la Commune 3 ont été prises en compte dans S1 mais pas dans S2 ;

- simulation de 23 codes communes (parmi les 212 communes de Loire-Atlantique pour S1 et parmi les 211 communes de Loire-Atlantique autre que la Commune 3 pour S2) par un tirage au sort avec remise proportionnellement au nombre de naissances par commune (sans tenir compte des naissances de la commune 3 pour S2) pour les années tirées au sort.

Mille simulations (*réplicas*) ont été réalisées pour chaque scénario. Pour chaque simulation, les 23 couples année/code commune ont été ajoutés aux 17 cas certains ou possibles de la première analyse de sensibilité. Chaque *réplica* ainsi obtenu a été analysé comme précédemment avec la méthode du scan spatio-temporel de Kulldorff (modèle de Bernouilli).

Protection des données

Ces investigations ont été inscrites sur le registre interne à Santé publique France dans le respect de la loi informatique et liberté et des droits des personnes.

Afin que le groupe d'expertise collective clinique puisse rendre ses avis, sur la base d'éléments provenant des dossiers médicaux correspondant aux séjours sélectionnés à partir des données PMSI-MCO du SNDS, une levée d'anonymat a été nécessaire. Cette levée d'anonymat exceptionnelle a été réalisée en accord avec les médecins responsables des départements d'information médicale (DIM), après une demande en 2019 du directeur général de Santé publique France auprès des directeurs des établissements de santé et aux médecins responsables des DIM qui s'appuyait sur les articles L. 1413-6 et L. 1413-7 du code de la santé publique. Cette demande incitait les professionnels de santé à faciliter l'accès de ces professionnels et partenaires impliqués dans ces investigations, aux données à caractère personnel nécessaires à la mise en œuvre de ses missions et ce afin de pouvoir répondre à la saisine ministérielle.

Le traitement de ces données par Santé publique France a été réalisé dans le respect du règlement général sur la protection des données (RGPD), en prenant notamment en compte le principe de minimisation ainsi que bien entendu les mesures de sécurité et de confidentialité adéquates. Compte tenu des contraintes liées aux délais de réalisation de l'étude et aux modalités pratiques de mise en œuvre, une information des personnes concernées identifiées à l'aide des données du PMSI et de la base de données du CPDPN de Nantes n'a pas été effectuée, à l'exception des familles pour lesquelles des éléments supplémentaires d'imagerie étaient nécessaires et à qui un courrier a été envoyé, comme décrit dans le paragraphe ci-après.

Santé publique France en 2019 a fait une demande auprès du responsable du CPDPN de Nantes pour disposer de la liste des consultations pouvant être en rapport avec une ATMS.

Par ailleurs, des courriers ont été adressés aux familles des cas pour lesquels des éléments supplémentaires d'imageries et/ou de photographies, non présents dans les dossiers collectés, étaient nécessaires à la procédure d'expertise clinique. Les familles étaient invitées à contacter l'équipe de Santé publique France en charge du dossier si elles souhaitaient plus d'information concernant l'usage fait de ces éléments personnels et confidentiels. Elles étaient également informées du respect de la sécurité et de la confidentialité dans la transmission et le stockage de ces pièces et la possibilité d'exercer à tout moment leur droit d'opposition, d'accès, de rectification, de suppression des données collectées.

3.3.3 Résultats

Déroulé du processus

Les travaux d'identification de cas suspects d'ATMS en Loire Atlantique sur la période 2001-2017, à partir du PMSI-MCO et de la base de données du CPDPN de Nantes, de collecte des dossiers médicaux et d'expertise clinique ont nécessité la mise en œuvre d'importants moyens. La collecte, l'enregistrement et l'anonymisation des pièces du dossier médical nécessaires à l'expertise clinique collective ont nécessité la mobilisation de différents professionnels au sein de Santé publique France, ainsi que dans les établissements de santé concernés en Loire Atlantique. Ces travaux se sont déroulés entre décembre 2018 et mars 2020 et les différentes phases de ce processus au cours de ces mois sont présentées dans la figure suivante.

Figure 5 Calendrier du processus d'identification des cas suspects d'ATMS en Loire-Atlantique, entre 2001 et 2017, de collecte des pièces médicales et d'expertise clinique (Décembre 2018-Mars 2020). Complément au rapport du CES sur les ATMS publié le 11 juillet 2019, comité d'experts scientifiques, France, 2021

Décembre 2018-Mai 2019 pour le PMSI Juin à Septembre 2019 pour le CPDPN	Identification des cas potentiels d'ATMS en Loire-Atlantique à l'aide de 2 sources de données : PMSI et base de données du CPDN de Nantes
Juin-Juillet 2019	Contact entre le médecin réserviste et les DIM des établissements des cas suspects. Recherche et collecte des pièces médicales nécessaires à l'expertise clinique
Juillet 2019	Première phase d'expertise clinique collective à partir des dossiers médicaux par les 4 expertes généticiennes
Septembre 2019	Nouvelle sollicitation des professionnels (DIM, CPDPN, généticien, médecin rééducateur) pour collecter les pièces médicales
Octobre 2019-Décembre 2019	Envoi de courrier aux familles pour lesquels des éléments supplémentaires d'iconographie étaient nécessaires Sollicitation d'un médecin spécialiste d'une structure hospitalière de Loire- Atlantique pour la recherche de pièces médicales supplémentaires pour 18 cas suspects
Décembre 2019- février 2020	Deuxième phase d'expertise clinique collective
Février 2020- Mars 2020	Entretien téléphonique entre l'un des membres du groupe d'expertise clinique collective et le médecin spécialiste ayant examiné les enfants lors des investigations initiales. Envoi de courriers aux familles et sollicitation d'un médecin spécialiste d'une structure hospitalière de Loire-Atlantique pour l'obtention de pièces médicales supplémentaires pour les cas correspondant à une possible ATMS, ou à une malformation n'étant probablement pas une ATMS.

Bilan de l'identification des suspects à partir du PMSI et de la base de données du CPDPN de Nantes et collecte des dossiers médicaux

• **Cas suspects identifiés à partir du PMSI** (Figure 6)

La recherche dans le PMSI des cas d'enfants nés vivants, mort-nés ou après une IMG, nés entre 2001 et 2017 dans le département de Loire-Atlantique (44) avec un code CIM Q710, Q712, Q713, Q718, Q719 renseigné lors du séjour naissance ou lors d'un séjour hospitalier au cours des cinq premières années de vie a permis d'identifier 48 cas suspects différents. Parmi ces 48 cas suspects, les pièces médicales nécessaires à l'expertise ont été retrouvées pour 39 d'entre eux ; pour deux autres cas, l'accouchement s'était produit dans un établissement ayant fermé et l'enfant n'avait pas été vu dans l'établissement hospitalier où se trouvait le CPDPN de Nantes; enfin pour les sept derniers cas, les DIM n'ont pas pu retrouver le dossier médical de l'enfant à partir des informations disponibles dans l'extraction PMSI.

• **Cas suspects identifiés à partir de la base de données du CPDPN de Nantes** (Figure 6)

Sur la période 2007-2017, 96 consultations en rapport avec une potentielle ATMS ont pu être identifiées dans la base de données d'un CPDPN de Nantes. Les médecins de la Cellule Régionale de SpF en Pays de Loire ont procédé à une première phase de sélection des cas suspects, en excluant les doublons, les cas pour lesquels la mère résidait hors Loire-Atlantique au moment de sa consultation au CPDPN, ainsi que les cas pour lesquels la consultation des variables « diagnostic », « compte-rendu échographique », « compte rendu de foetopathologie », « caryotype » orientait vers un diagnostic autre qu'une ATMS. À l'issue de cette première phase, seuls 20 cas suspects ont été retenus et une demande d'obtention des pièces médicales pour ces cas a été adressée auprès de la coordinatrice du CPDPN de Nantes. Après avoir exclu les cas pour lesquels les pièces médicales nécessaires à l'expertise n'avaient pas pu être retrouvées, ou pour lesquels le CPDPN disposait d'éléments supplémentaires en faveur d'un diagnostic autre qu'une ATMS, 7 cas suspects ont été retenus. Parmi ces 7 cas, 4 avaient également été identifiés dans la recherche menée à partir du PMSI.

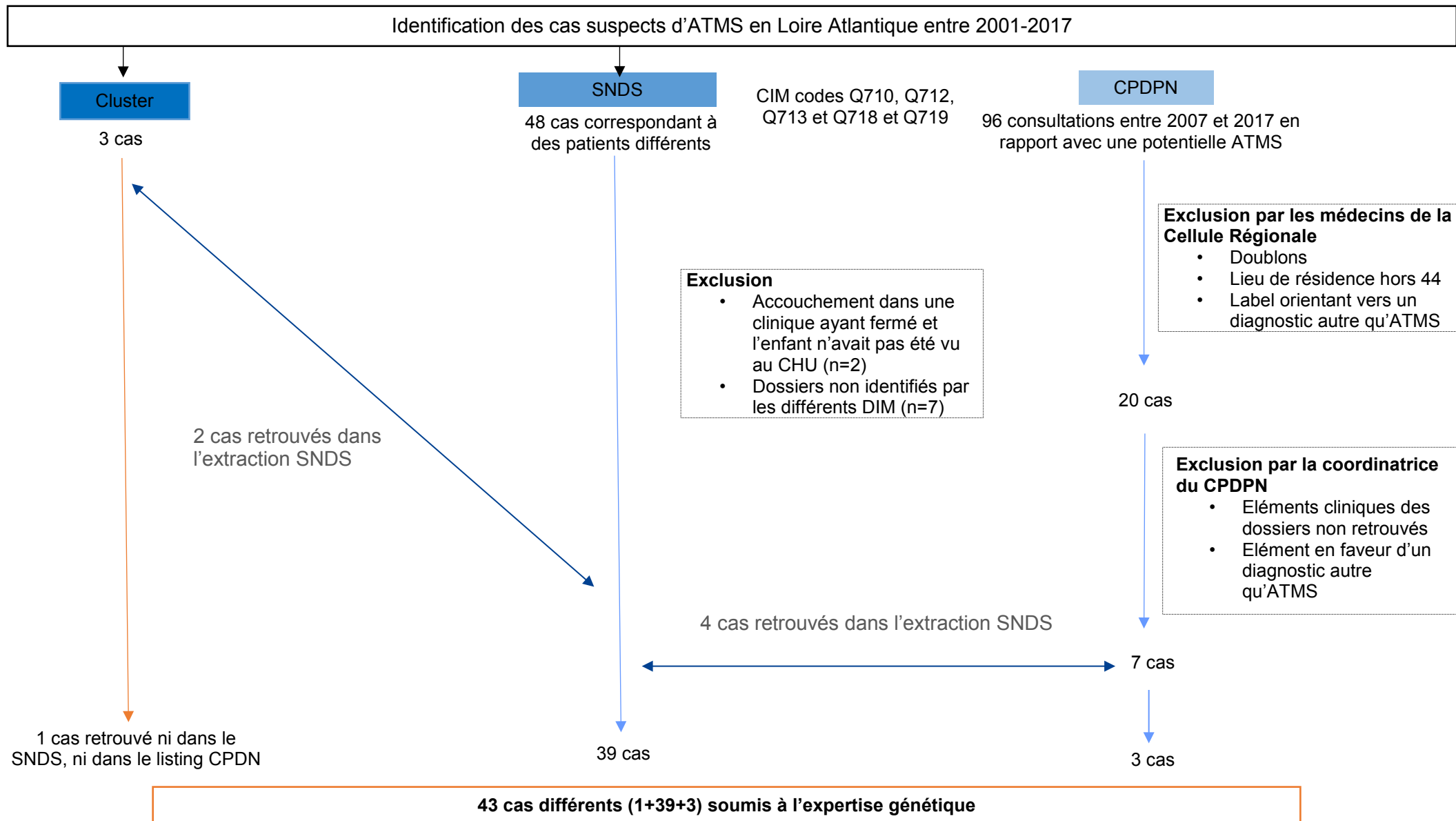
• **Cas du cluster** (Figure 6)

Sur les 3 cas du cluster, deux d'entre eux ont été identifiés dans la recherche menée à partir du PMSI. Le 3^{ème} cas n'a pas été retrouvé dans cette recherche et n'était pas présent dans la base de données du CPDPN de Nantes. Pour ce 3^{ème} cas, ce sont les éléments transmis par le médecin spécialiste ayant examiné les 3 enfants lors de l'investigation initiale, ainsi qu'une copie d'un examen de radiologie réalisé²⁸, qui ont été soumis au groupe d'expertise clinique collective.

Au total, ce sont donc les dossiers médicaux de 43 cas différents qui ont été soumis au groupe d'expertise clinique collective.

²⁸ Bien que le cas de cet enfant n'ait pas été retrouvé dans la recherche PMSI et dans la base CPDPN, une demande de pièces médicales avait été effectuée auprès du DIM de sa maternité de naissance, et auprès du médecin rééducateur ayant effectué le signalement de suspicion de cluster.

Figure 6 : Bilan du processus d'identification des cas suspects d'ATMS en Loire Atlantique entre 2001 et 2017 à partir du PMSI et de la base de données d'un CPDPN de Loire-Atlantique, et de la collecte des dossiers médicaux. Complément au rapport du CES sur les ATMS, 2021



Bilan du processus d'expertise clinique collective

Les experts généticiens du groupe d'expertise clinique collective ont confronté leurs analyses des dossiers médicaux des 43 cas suspects au cours de 4 réunions, deux en juillet 2019, une en décembre 2019, et la dernière en février 2020. Lors des deux premières réunions, 35 premiers dossiers ont été expertisés, incluant les dossiers des 3 enfants du cluster suspecté. À l'issue de ces réunions, les experts ont considéré que 3 cas étaient bien porteurs d'une ATMS, 19 cas étaient porteurs d'une malformation autre qu'une ATMS, et pour 13 cas les éléments collectés dans les dossiers médicaux ne permettaient pas au groupe d'expertise clinique de conclure.

Une lettre a été adressée aux familles des enfants inclus dans le signal initial, lorsque les éléments du dossier étaient insuffisants pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'ATMS. Ce courrier leur proposait de transmettre s'ils le souhaitaient un ensemble d'éléments d'imagerie (radiographie et photographie des membres supérieurs). Les responsables des DIM, du CPDPN, les médecins généticiens et rééducateurs ayant pu prendre en charge ces cas suspects ont été sollicités. Un médecin spécialiste d'une structure hospitalière de Loire-Atlantique a également apporté son appui en recherchant des pièces complémentaires pour l'ensemble des cas douteux, ainsi que pour les cas suspects dont les dossiers n'avaient pas encore été transmis par les DIM des établissements sollicités.

Pour 16 cas considérés comme douteux ou pour lesquels les dossiers manquaient lors de la première phase d'expertise, ce médecin spécialiste d'une structure hospitalière de Loire-Atlantique a été en mesure d'apporter des pièces médicales supplémentaires. Enfin, pour compléter ce processus, l'un des membres du groupe d'expertise clinique s'est entretenu par téléphone avec le médecin spécialiste ayant examiné les enfants du cluster lors de l'investigation initiale.

L'ensemble de ces éléments a permis aux experts d'émettre à l'issue des deux dernières réunions les conclusions suivantes : 8 cas ont été considérés comme porteurs d'une ATMS incluant deux cas du cluster signalé, 23 cas comme porteurs d'une malformation autre qu'une ATMS, 9 cas comme porteurs d'une malformation étant possiblement une ATMS incluant un des cas du cluster signalé, et 3 cas comme étant porteurs d'une malformation n'étant probablement pas une ATMS.

Un courrier a été envoyé en février 2020 aux familles des cas nés vivants, considérés comme porteurs d'une possible ATMS, ainsi qu'aux familles des cas considérés comme porteurs d'une malformation n'étant probablement pas une ATMS afin d'obtenir des pièces complémentaires pour l'expertise clinique du dossier médical. Aucune de ces sollicitations n'a permis l'obtention d'éléments médicaux supplémentaires.

Résultats des analyses spatio-temporelles

- Analyse principale

L'analyse principale a été réalisée sur les 8 cas d'ATMS confirmés par l'expertise clinique collective, dont les années de naissance étaient comprises entre 2005 et 2013.

L'agrégat spatio-temporel le plus probable a comme base spatiale la Commune 3 et comme base temporelle l'année de naissance des enfants dans la période d'étude considérée. Cet agrégat, significatif ($p=0,0072$), était composé de 2 enfants nés la même année dans la Commune 3.

Le second agrégat, le plus probable, a comme base spatiale un disque de 17,8 km de rayon centré autour d'une commune de Loire-Atlantique, différente de la Commune 3 et comme base temporelle les années 2012-2013. Il regroupe 2 cas et n'est pas significatif ($p=0,896$).

- Analyses de sensibilité

La première analyse de sensibilité a été réalisée sur 17 cas, incluant les 8 cas d'ATMS confirmés et les 9 cas considérés comme étant possiblement porteurs d'une ATMS après le processus d'expertise clinique

L'agrégat spatio-temporel le plus probable a comme base spatiale la Commune 3 et comme base temporelle les 2 années de naissance des cas dans la période d'étude. Cet agrégat est composé de 3 enfants nés dans la Commune 3. Cet agrégat est significatif ($p=0.00073$).

Le second agrégat le plus probable a comme base spatiale un disque de 5.5 km de rayon centré autour d'une autre commune de Loire-Atlantique, différente de la Commune 3 et comme base temporelle la période [2005-2007]. Il regroupe 2 cas sur cette période et n'est pas significatif ($p=0.473$).

La seconde analyse de sensibilité a été réalisée sur 40 cas : 8 cas d'ATMS confirmés, 9 cas considérés comme étant possiblement porteurs d'une ATMS, et 23 cas pour lesquels le couple année-commune de résidence a été simulé selon la méthode décrite dans la section 3.3.2.

Le Tableau 4 présente, pour chaque scénario, la répartition des différents cas de figure rencontrés 1) selon que la Commune 3 constitue la seule commune de l'agrégat ou non et 2) selon que la Commune 3, figure dans l'agrégat le plus probable ou non. Dans ce tableau, la fréquence, la p-valeur moyenne de l'agrégat avec son intervalle de confiance à 95% et le rayon moyen de l'agrégat avec son intervalle de confiance à 95%, sont fournis pour chaque situation et pour l'ensemble des 1000 répliques.

Tableau 4 : Répartition des probabilités d'observer un agrégat spatio-temporel significatif sur la Commune 3 en prenant en compte dans l'analyse 17 cas confirmés ou étant possiblement porteur d'une ATMS, ainsi que 23 cas simulés selon 2 scénarios (Complément au rapport du CES sur les ATMS publié le 11 juillet 2019, comité d'experts scientifiques, France, 2021)

Cas de figure	%	p-valeur de l'agrégat Moyenne (IC95%)	Rayon (km) de l'agrégat Moyenne (IC 95%)
Scénario S1 (l'exhaustivité de l'identification de cas d'ATMS sur la période 2003- 2017 n'a pas été atteinte non plus dans la Commune 3)			
La Commune 3 est incluse dans un agrégat significatif	100%	0.0049 (0.0002, 0.0060)	0.8 (0, 6.2)
La Commune 3 est la seule commune de l'agrégat le plus probable	87.8%	0.0053 (0.0007, 0.0060)	0
La Commune 3 est dans l'agrégat le plus probable sans être la seule commune	12.2%	0.0021 (0.00005, 0.0054)	6.7 (4.4, 15.4)
Scénario S2 (l'exhaustivité de l'identification de cas d'ATMS sur la période 2003- 2017 a été atteinte dans la Commune 3)			
La Commune 3 est incluse dans un agrégat significatif	100%	0.0052 (0.0010, 0.0060)	0.7 (0, 6.2)
La Commune 3 est la seule commune de l'agrégat le plus probable	89.0%	0.0056 (0.0052, 0.0060)	0
La Commune 3 est dans l'agrégat le plus probable sans être la seule commune	10.8%	0.0021 (0.0003, 0.0047)	6.7 (4.4, 17.5)
La Commune 3 est la seule commune du second agrégat	0.2%	Range* =[0.0053-0.0055]	0

* Seuls deux répliquats ont présenté ce cas de figure. Le range est donc composé des 2 p-valeurs. La moyenne et l'intervalle de confiance à 95% n'ont pas de sens sur ces 2 observations.

Dans 87,8% des simulations pour S1 et 89,0% pour S2, l'agrégat spatio-temporel le plus probable a comme base spatiale la Commune 3, où résidaient pendant leur grossesse les mères des 3 enfants du signal initial et comme base temporelle les deux années de naissance de ces enfants. Cet agrégat est composé des 3 cas recensés dans la Commune 3, nés sur deux années consécutives. La p-valeur moyenne de cet agrégat est de 0,0053 avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 0,0007 et 0,0060 pour S1, et de 0,0056 avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 0,0052 et 0,0060 pour S2.

La base spatiale de l'agrégat spatio-temporel le plus probable intègre la Commune 3 dans 100,0% des simulations pour S1 et dans 99,8% pour S2. Quel que soit le scénario, la Commune 3 figure dans un agrégat significatif dans 100% des répliquats.

3.3.4 Discussion

En conclusion, l'analyse portant sur les 8 cas confirmés d'ATMS recensés en Loire-Atlantique sur la période 2003-2017 met en évidence un agrégat significatif ($p=0,0072$) regroupant 2 cas nés dans la Commune 3 la même année. Ce résultat est confirmé par l'analyse de sensibilité réalisée en intégrant les 9 cas possibles d'ATMS ($p=0,00073$). La significativité de l'agrégat de la Commune 3 n'est pas remise en cause par l'analyse de sensibilité incluant 23 cas simulés dans le but de compenser un éventuel manque d'exhaustivité dans la collecte des cas et ce quel que soit le scénario envisagé. L'étude de simulation sur 1000 répliquats met en évidence la présence de la Commune 3 dans un agrégat significatif dans 100% des cas avec une p-valeur moyenne de 0,0049 sous le scénario S1 (exhaustivité du processus d'identification des cas d'ATMS non atteinte dans la Commune 3) et de 0,0052 sous le scénario S2 (exhaustivité du processus d'identification des cas d'ATMS atteinte dans la Commune 3).

Ce travail de ré-analyse du cluster d'ATMS incluant plusieurs enfants d'une même commune de Loire-Atlantique, la Commune 3, présente plusieurs limites, principalement liées à l'aspect rétrospectif du processus d'identification des cas et de collecte des dossiers. En se basant uniquement sur les cas d'ATMS confirmés par l'expertise clinique, la prévalence observée dans le département de Loire-Atlantique serait de 0,3 cas par an pour 10 000 naissances, très en deçà de la prévalence annuelle observée par les registres français de surveillance des malformations congénitales (comprise entre 1,0 et 1,9 cas par an pour 10 000 naissances sur la période 2009-2016 (Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS, 2019). Cette différence peut s'expliquer par la très probable absence d'exhaustivité ainsi que le défaut probable de sensibilité et de spécificité du processus d'identification des cas d'ATMS à partir des données du PMSI et de la base de données du CPDPN de Nantes. Parmi les 3 cas du signal initial, l'un de ces cas n'a été retrouvé ni dans la recherche PSMI, ni dans la base de données CPDPN. Les dossiers médicaux de certains cas suspects identifiés à partir de ces deux sources de données n'ont pas pu être retrouvés et soumis au processus d'expertise clinique. L'ATMS est une malformation complexe dont le diagnostic nécessite de disposer de suffisamment d'éléments pour écarter le diagnostic d'autres malformations. Certains dossiers étaient peu fournis et les pièces nécessaires à l'expertise clinique n'ont pas pu être retrouvées. Ainsi au terme du processus d'expertise clinique collective, les experts n'ont pu infirmer ou confirmer avec certitude le diagnostic d'ATMS pour 12 cas. Toutefois, les limites liées à cette absence d'exhaustivité et aux doutes concernant le diagnostic pour certains cas ont été pris en compte dans les analyses de sensibilité.

3.4 Avis du Comité d'Experts Scientifiques

Comme présenté en section 3.2.4 et publié dans son rapport d'investigation (Ollivier et al. 2018), SpFrance avait validé l'existence d'un cluster de 3 cas, nés dans la même commune de Loire-Atlantique. La procédure d'expertise clinique réalisée suivant la même méthodologie que pour les suspicions de cluster du Morbihan et de l'Ain n'a permis de retenir que 2 de ces cas, considérés comme étant des cas confirmés d'ATMS. La ré-analyse statistique par le CES a confirmé l'existence d'un cluster statistiquement significatif, incluant ces 2 cas.

Le nombre de cas (2) inclus dans ce cluster statistiquement significatif dans un espace à l'échelle d'une ville sur une durée inférieure à 1 an, ne permet pas d'espérer mettre en évidence un facteur de risque dont l'imputabilité puisse être démontrée. Le guide d'investigation datant de 2005 et en cours de réactualisation par SpFrance avait choisi comme seuil minimal 3 cas pour mettre en place une recherche étiologique. La plupart des clusters à 3 cas décrits concernaient des cas de personnes travaillant dans un espace restreint comme une usine (Par exemple : angiosarcome du foie et exposition au chlorure de vinyle en 1973).

Le registre EUROCAT, quant à lui, ne lance pas d'investigation complémentaire dans un but de recherche étiologique si le nombre de cas inclus dans un cluster déclaré est inférieur à 5 cas (Dolk et al. 2015). L'expérience d'EUROCAT a montré qu'en dessous de 5 cas les résultats des investigations étaient rarement satisfaisants. Cependant les critères utilisés par EUROCAT pour la définition d'un cluster sont uniquement temporels sans être géographique, ce qui est un choix méthodologique différent de celui du CES.

Suite à la reconnaissance d'un cluster dans le Morbihan en Bretagne, le CES avait recommandé que des études complémentaires soient réalisées par l'ANSES et SpFrance. Ces études, très complètes et bien conduites, qui ont mobilisé de nombreuses équipes pendant plusieurs mois n'ont pas permis de mettre en évidence une exposition commune à un facteur de risque d'ATMS. L'hypothèse de la responsabilité de l'exposition à un ou plusieurs pesticides a été soulevée, mais n'a pas pu être confirmée malgré une enquête approfondie. De plus, comme décrit dans le chapitre 2, ces investigations se sont heurtées aux limites posées par une recherche rétrospective. Par exemple, la présence d'une éventuelle thrombophilie maternelle pendant la grossesse, identifiée comme un facteur de risque d'ATMS, n'a pas pu être explorée. Le seul facteur de risque éventuellement retrouvé est le tabac. En effet comme précisément décrit dans le chapitre 2, plusieurs auteurs ont rapporté dans la littérature une association statistiquement significative entre tabac et anomalies réductionnelles de membres. Toutefois, la causalité entre cette exposition et la survenue d'ATMS n'étant semble-t-il pas démontrée à ce jour, et car il existe possiblement d'autres causes, il n'est pas possible d'attribuer la survenue d'ATMS au tabagisme maternel chez les enfants des mères qui auraient été exposées au tabac pendant la grossesse.

Compte tenu de ces limites, le CES considère donc comme non pertinent la réalisation d'un ensemble d'investigations complémentaires pour caractériser rétrospectivement l'exposition à des facteurs de risque pendant les grossesses des mères des deux enfants du cluster signalé porteurs d'une ATMS, confirmée par le processus d'expertise clinique collective, nés la même année sur la Commune 3. De plus, compte tenu des délais de plusieurs années (> 10 ans) écoulées entre la naissance des enfants et le recueil des données, le risque de biais de mémoire est encore plus important que dans le cas des investigations réalisées dans le Morbihan (Bretagne).

En revanche, il est maintenant nécessaire de renforcer le dispositif de surveillance des ATMS et des malformations congénitales dans leur ensemble et d'améliorer la connaissance de leurs facteurs de risque. L'importance accordée à la prévention des malformations congénitales est également majeure. À ce titre, cinq plateformes pluridisciplinaires, intégrées au réseau PREVENIR (PREvention Environnement Reproduction) ont été créées afin d'évaluer les expositions environnementales chez des patients présentant des troubles de la fertilité, des pathologies de la grossesse (retard de croissance intra-utérin, pré-éclampsie, mort fœtale *in utero*, prématurité) et des malformations congénitales (cardiaques, digestives, urogénitales), permettant ainsi la mise en place d'action de prévention et la préconisation de messages de prévention ciblés. Les objectifs et la prise en charge proposée par ces plateformes sont décrits en Annexe 9.11.

4. Revue de littérature sur les facteurs de risque d'ATMS

4.1 État d'avancement

Pour rappel, dans son premier rapport publié en juillet 2019 (Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS, 2019), le CES a notamment recommandé l'amélioration de la connaissance des facteurs de risque d'ATMS. Cette recommandation a été déclinée dans l'axe 4 de la feuille de route de la Direction générale de la santé : « Identifier et hiérarchiser les facteurs de risque environnementaux et non environnementaux d'ATMS ²⁹».

Pour cela, dans la continuité de la revue pilote réalisée par SpFrance (décembre 2018 - février 2019), et de l'initiation d'une revue systématique (février 2019-juillet 2019) coordonnée par SpFrance et l'Anses et l'expertise de certains membres du CES, les deux agences sanitaires ont pris la décision de confier la réalisation de cette revue à un prestataire extérieur, le cahier des charges étant en cours de finalisation. Certains facteurs de risque d'ATMS étant encore mal connus, l'objectif poursuivi par ce travail était de pouvoir identifier et hiérarchiser l'ensemble des facteurs de risque d'ATMS investigués dans la littérature, hors étiologie génétique ou chromosomique, afin de répondre, en fonction des résultats observés, à certaines des questions des familles et contribuer à la littérature internationale sur ce sujet. Toutefois, lors de la revue pilote et lors de l'initiation de la revue systématique, d'importantes limites concernant la définition d'ATMS donnée par les auteurs ont été observées. La définition donnée pour ces malformations complexes différait entre les études, regroupant parfois sous la même appellation des malformations réductionnelles des membres d'étiologies différentes.

4.2 Avis du CES sur la réalisation d'une revue de littérature ayant pour objectif d'identifier et hiérarchiser les facteurs de risque d'ATMS

Lors de sa réunion le 7 mai 2020, le CES s'est prononcé défavorablement concernant la poursuite de ces travaux **ayant pour objectif d'identifier et hiérarchiser les facteurs de risque d'ATMS**.

En effet, le CES, compte tenu de la complexité de ce type de malformation a émis des doutes sur la capacité d'un organisme extérieur aux agences sanitaires à réaliser un travail répondant aux critères de qualité scientifique exigés sur ce sujet, étant donné le haut niveau d'expertise nécessaire.

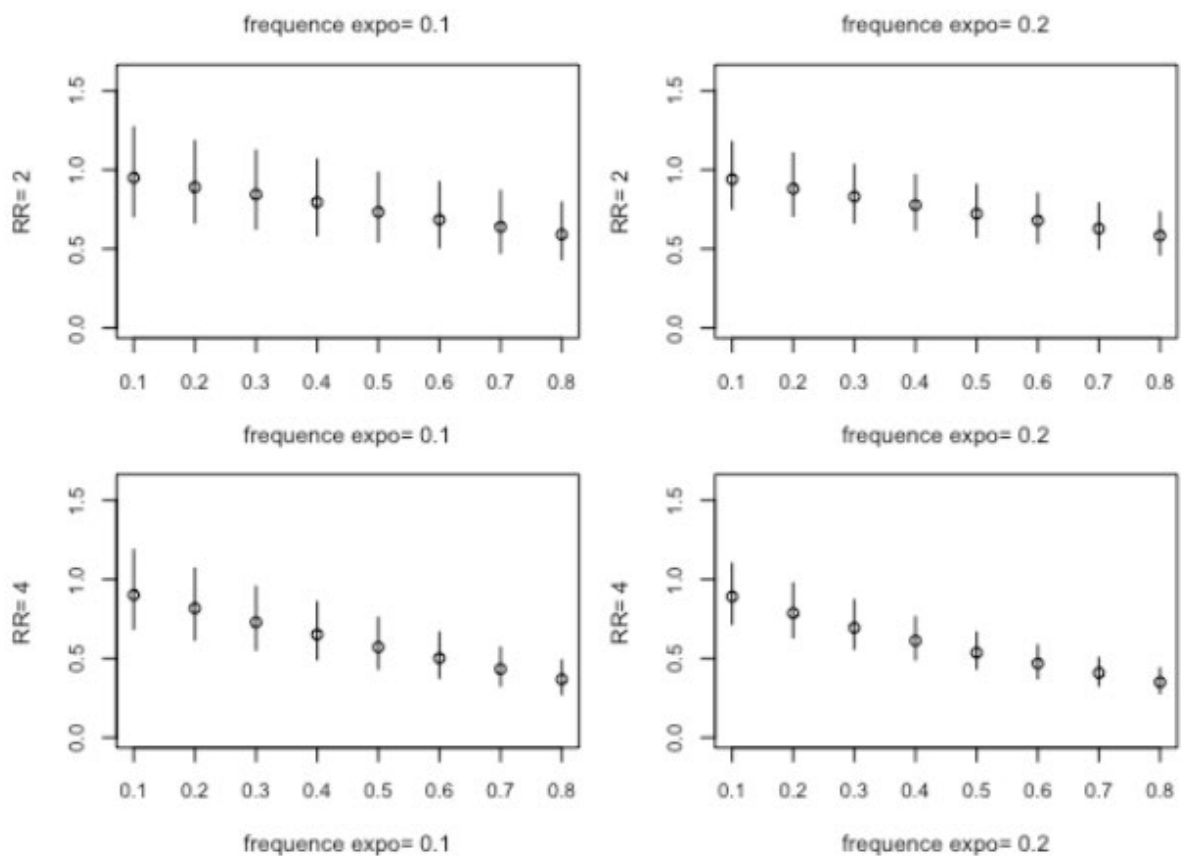
De plus, le CES, considère qu'au vu de l'hétérogénéité de la définition d'ATMS donnée entre les différentes études, la majorité, voire probablement la totalité, des travaux publiés proposeraient une définition imprécise des ATMS, ne permettant pas de remplir les conditions d'une analyse de la littérature conclusive. En raison de la difficulté diagnostique, l'entité présentée comme "ATMS" regrouperait en réalité dans la littérature des situations cliniques et physiopathologiques variées, d'étiologie différente, parfois inconnue. Ce manque de précision est source d'erreurs de classement susceptibles d'entraîner des biais dans les études.

²⁹ Cette action de la feuille de route comprenait les objectifs suivants : «Finaliser la revue bibliographique systématique de la littérature scientifique sur les facteurs de risque des malformations congénitales comprenant un volet spécifique sur les anomalies réductionnelles de membres, et en particulier les ATMS ; Comparer avec les hypothèses citoyennes proposées par des familles d'enfants porteurs de malformations, des professionnels de santé, et la société civile sur des facteurs de risque potentiels d'anomalies réductionnelles de membres à la revue bibliographique systématique réalisée. »

À l'issue de ce constat, le CES a proposé la réalisation d'une étude de simulation permettant de se rendre compte des biais susceptibles d'être entraînés par cette définition imprécise. L'objectif de ce travail était de quantifier le biais sur l'estimation de l'association, ainsi que la perte de puissance, dans des études épidémiologiques qui viseraient à étudier les déterminants des ATMS et qui utiliseraient une définition imparfaite. En considérant une étude cas-témoins de 200 cas et 200 témoins, le biais et la perte de puissance d'une erreur de classement des ATMS ont été évalués pour différentes situations : (1) un risque relatif (RR) entre l'exposition et le risque d'ATMS de 1 à 8 ; (2) une fréquence d'exposition de 5% à 40% ; (3) une erreur de classement sur les ATMS de 10% à 80%.

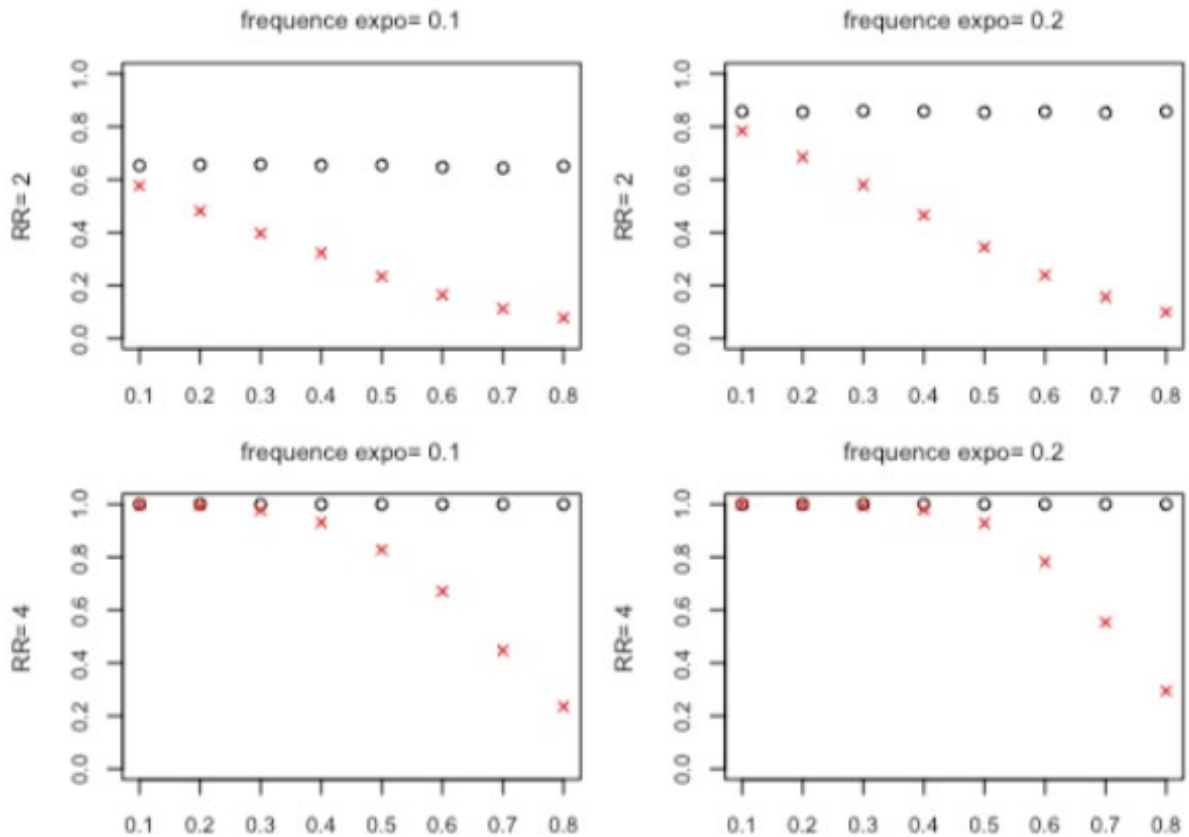
Pour des RR différents de 1, lorsque le pourcentage d'erreur de classement sur les ATMS augmentait, on constatait une augmentation du biais, et cela de façon assez comparable quelle que soit la fréquence de l'exposition. Dans certaines situations, le RR pouvait être divisé par 2 (cf. Figure 7).

Figure 7. Biais (rapport RR observé sur RR vrai) et intervalle interquartile en fonction de l'erreur de classement sur les ATMS pour différents RR et fréquences d'exposition. Complément au rapport du CES sur les ATMS publié le 11 juillet 2019, comité d'experts scientifiques, France, 2021



Pour un RR de 2, la puissance augmentait lorsque l'exposition augmentait, mais elle était fortement réduite en cas d'erreur de classement. Si le RR était au moins de 4 et l'exposition de plus de 10%, même pour des erreurs de classement de 50%, la perte de puissance était relativement contenue (cf. Figure 8).

Figure 8. Puissance en absence (noir) et en présence (rouge) d'une erreur de classement sur les ATMS selon différents RR et prévalence d'exposition. Complément au rapport du CES sur les ATMS publié le 11 juillet 2019, comité d'experts scientifiques, France, 2021



Malgré la présence d'un biais, pour des RR élevés, les chances de mettre en évidence une association peuvent rester assez élevées car, en dépit de l'atténuation, les RR initialement élevés, peuvent finalement rester significatifs. C'est ce que montrent les résultats sur la perte de puissance qui n'est observée, dans ce cas, que pour des erreurs de classement importantes. Mais pour un scénario jugé probable (i.e. un RR de 2, une exposition présente chez 10% des femmes enceintes et une erreur de classement de 50%) le biais serait de l'ordre de 25% et la puissance passerait de 65% à 23% dans le cadre d'une étude de 200 cas et 200 témoins.

Enfin, l'impact sanitaire potentiel des facteurs de risque environnementaux (qu'ils soient connus (radon), actifs (tabagisme), ou passifs (exposition à des pesticides) dépendrait notamment de la susceptibilité individuelle définie par le fond génétique (ensemble des mutations connues et inconnues sur des gènes pouvant être impliqués directement ou indirectement) dans la formation des membres supérieurs. Compte tenu de cet élément, le CES considère que la revue de la littérature ne permettrait pas de hiérarchiser, ni même d'identifier d'une façon respectant les standards de bonne pratique méthodologique les facteurs de risque d'ATMS (individuels ou en combinaison) du fait du faible nombre de cas (pour les études épidémiologiques) et du manque de modèles satisfaisants (pour les études expérimentales).

4.3 Avis du Comité d'Experts Scientifiques

Au vu des différents enjeux mentionnés dans le paragraphe précédent, le CES ne recommande pas de poursuivre cette synthèse de la littérature, dans l'objectif d'identifier et hiérarchiser les facteurs de risque d'ATMS. **Les limites méthodologiques des études publiées ne permettraient pas de répondre à l'objectif de hiérarchisation des facteurs de risque.** En revanche, le CES **recommande une analyse méthodologique d'une partie des travaux publiés**, qui permettrait de produire **un ensemble de recommandations visant à améliorer la qualité des études investiguant** les facteurs de risque de malformations rares et complexes, telle que les ATMS, en définissant notamment de manière homogène et précise les malformations étudiées.

5. Synthèse des recommandations du CES

Ce chapitre reprend l'ensemble des recommandations du CES faites dans les chapitres précédents de ce complément de rapport.

Caractérisation des expositions à des facteurs de risque environnementaux et non environnementaux des mères du cluster confirmé d'ATMS du Morbihan (Chapitre 2)

En l'état actuel des connaissances, les membres du CES concluent que :

- Les investigations menées dans le cadre des agrégats d'ATMS ont été confrontées aux limites épidémiologiques des pathologies dites « rares », et dont les facteurs de risque sont mal identifiés.

- En l'état actuel des connaissances scientifiques, ces investigations locales menées sur un agrégat de petite taille et sans groupe témoin ne peuvent permettre de mettre en évidence un lien entre un facteur de risque d'ATMS et la malformation de l'enfant. Il s'agit d'un travail descriptif sans visée étiologique d'un point de vue statistique.

- Les études complémentaires décrites dans ce rapport visent à identifier d'éventuelles nuisances ou risques potentiellement liés à des facteurs environnementaux chez les familles des cas d'enfants porteurs d'ATMS du cluster confirmé de la Commune 1 et du cas de la Commune 2, et à enclencher, le cas échéant, les mesures de gestion et de prévention appropriées.

- En raison des limites inhérentes à la méthode employée, aucune source ne peut être formellement exclue (certains facteurs n'ayant pu être évalués à l'échelle individuelle, impossibilité de prendre en compte de potentiels facteurs de susceptibilité, manque d'exhaustivité potentielle des bases utilisées, recueil rétrospectif des informations par questionnaires auprès des familles, plusieurs années après la naissance, avec de potentiels biais de mémoire, sous-estimation très probable de la consommation médicamenteuse pendant la grossesse et impossibilité d'explorer certains facteurs de risque, tel que la thrombophilie).

Malgré ces limites, concernant la caractérisation des expositions pendant la grossesse des mères du cluster confirmé de la Commune 1 et du cas de la Commune 2, le CES conclue qu'aucune exposition à un facteur de risque commun aux quatre cas n'a pu être identifiée.

- En termes de risque collectifs et environnementaux, aucune surexposition n'a été identifiée à partir de l'exploration des bases de données disponibles et des questionnaires. Ainsi, aucune mesure complémentaire n'est recommandée en termes de prévention et de gestion des risques environnementaux au niveau populationnel.

- En terme de risques individuels, chez certains des cas, certains comportements à risque pendant la grossesse ont été identifiés (consommation de tabac, utilisation de produits potentiellement toxiques dont phytosanitaires à usage domestique). Le CES recommande ainsi de poursuivre les actions de prévention des comportements à risque pendant la grossesse, dont les effets ne portent pas uniquement sur le risque d'ATMS.

La plupart des études dans la littérature concernant les facteurs de risque d'ATMS présentent des limites liées à la définition clinique de ce type de malformation, ou portent sur l'ensemble des anomalies réductionnelles de membre, malgré les étiologies différentes, en raison des faibles effectifs liés à la rareté de survenue des ATMS. Dans certains de ces travaux, la consommation maternelle de tabac pendant la grossesse (Kallen, 1997 ; Hackshaw et al.,

2011), des deux parents (Caspers et al., 2013) ou du père (Zhou et al., 2020) a été identifiée comme un facteur de risque d'anomalies réductionnelles de membre.

Ré-analyse de la suspicion de cluster d'ATMS dans une commune de Loire-Atlantique (Chapitre 3)

Comme présenté en section 3.2.4 et publié dans son rapport d'investigation (Ollivier et al. 2018), SpFrance avait validé l'existence d'un cluster de 3 cas, nés dans la même commune de Loire-Atlantique. La procédure d'expertise clinique réalisée suivant la même méthodologie que pour les suspicions de cluster du Morbihan et de l'Ain n'a permis de retenir que 2 de ces cas, considérés comme étant des cas confirmés d'ATMS. La ré-analyse statistique par le CES a confirmé l'existence d'un cluster statistiquement significatif, incluant ces 2 cas.

Le nombre de cas (2) inclus dans ce cluster statistiquement significatif dans un espace à l'échelle d'une ville sur une durée inférieure à 1 an, ne permet pas d'espérer mettre en évidence un facteur de risque dont l'imputabilité puisse être démontrée. Le guide d'investigation datant de 2005 et en cours de réactualisation par SpFrance avait choisi comme seuil minimal 3 cas pour mettre en place une recherche étiologique. La plupart des clusters à 3 cas décrits concernaient des cas de personnes travaillant dans un espace restreint comme une usine (par exemple : angiosarcome du foie et exposition au chlorure de vinyle en 1973).

Le registre EUROCAT, quant à lui, ne lance pas d'investigation complémentaire dans un but de recherche étiologique si le nombre de cas inclus dans un cluster déclaré est inférieur à 5 cas (Dolk et al. 2015). L'expérience d'EUROCAT a montré qu'en dessous de 5 cas les résultats des investigations étaient rarement satisfaisants. Cependant les critères utilisés par EUROCAT pour la définition d'un cluster sont uniquement temporels sans être géographique, ce qui est un choix méthodologique différent de celui du CES.

Suite à la reconnaissance d'un cluster en Bretagne, le CES avait recommandé que des études complémentaires soient réalisées par l'ANSES et SpFrance. Ces études, très complètes et bien conduites, qui ont mobilisé de nombreuses équipes pendant plusieurs mois n'ont pas permis de mettre en évidence une exposition commune à un facteur de risque d'ATMS. L'hypothèse de la responsabilité de l'exposition à un ou plusieurs pesticides a été soulevée, mais n'a pas pu être confirmée malgré une enquête approfondie. De plus, comme décrit dans le chapitre 2, ces investigations se sont heurtées aux limites posées par une recherche rétrospective. Par exemple, la présence d'une éventuelle thrombophilie maternelle pendant la grossesse, identifiée comme un facteur de risque d'ATMS, n'a pas pu être explorée. Le seul facteur de risque éventuellement retrouvé est le tabac. En effet comme précisément décrit dans le chapitre 2, plusieurs auteurs ont rapporté dans la littérature une association statistiquement significative entre tabac et anomalies réductionnelles de membres. Toutefois, la causalité entre cette exposition et la survenue d'ATMS n'étant semble-t-il pas démontrée à ce jour, et car il existe possiblement d'autres causes, il n'est pas possible d'attribuer la survenue d'ATMS au tabagisme maternel chez les enfants des mères qui auraient été exposées au tabac pendant la grossesse.

Compte tenu de ces limites, le CES considère donc comme non pertinent la réalisation d'un ensemble d'investigations complémentaires pour caractériser rétrospectivement l'exposition à des facteurs de risque pendant les grossesses des mères des deux enfants du cluster signalé porteurs d'une ATMS, confirmée par le processus d'expertise clinique collective, nés la même année sur la Commune 3. De plus, compte tenu des délais de plusieurs années (> 10 ans) écoulées entre la naissance des enfants et le recueil des données, le risque de biais de mémoire est encore plus important que dans le cas des investigations réalisées dans le Morbihan (Bretagne).

En revanche, il est maintenant nécessaire de renforcer le dispositif de surveillance des ATMS et des malformations congénitales dans leur ensemble et d'améliorer la connaissance de leurs facteurs de risque. L'importance accordée à la prévention des malformations congénitales est également majeure. À ce titre, cinq plateformes pluridisciplinaires, intégrées au réseau PREVENIR (PREvention Environnement Reproduction), ont été créés afin d'évaluer les expositions environnementales chez des patients présentant des troubles de la fertilité, des pathologies de la grossesse (retard de croissance intra-utérin, pré-éclampsie, mort fœtale in utero, prématurité) et des malformations congénitales (cardiaques, digestives, urogénitales), permettant ainsi la mise en place d'action de prévention et la préconisation de messages de prévention ciblés. Les objectifs et la prise en charge proposée par ces plateformes sont décrits en Annexe 9.11.

Revue de littérature sur les facteurs de risque d'ATMS (Chapitre 4)

Au vu des différents enjeux mentionnés dans le paragraphe précédent, le CES ne recommande pas de poursuivre cette synthèse de la littérature, dans l'objectif d'identifier et hiérarchiser les facteurs de risque d'ATMS. Les limites méthodologiques des études publiées ne permettraient pas de répondre à l'objectif de hiérarchisation des facteurs de risque. En revanche, le CES recommande une analyse méthodologique d'une partie des travaux publiés, qui permettrait de produire un ensemble de recommandations visant à améliorer la qualité des études investiguant les facteurs de risque de malformations rares et complexes, telle que les ATMS, en définissant notamment de manière homogène et précise les malformations étudiées.

6. Conclusion

Ce second rapport du CES sur les ATMS clôt la première question de la saisine du 29 octobre 2018, concernant la «réalisation d'investigations auprès de cas groupés notamment en approfondissant la question des expositions environnementales».

Les investigations complémentaires des potentiels facteurs de risque environnementaux et non environnementaux, réalisées dans le Morbihan sur les 3 cas du cluster confirmé de la Commune 1 et le cas résidant dans la Commune 2, n'ont pas mis en évidence de facteur de risque commun aux 4 familles, ni de surexposition à des polluants dans l'environnement résidentiel, malgré le travail très fourni réalisé.

La ré-analyse du cluster d'ATMS de la Commune 3, située en Loire-Atlantique par le CES a confirmé statistiquement l'existence d'un agrégat spatio-temporel, incluant deux enfants nés la même année, dans la Commune 3, porteurs d'ATMS confirmées par le processus d'expertise clinique collective. Compte tenu du faible nombre de cas inclus dans ce cluster, de l'absence de mise en évidence d'un facteur de risque commun dans les investigations réalisées dans le Morbihan et des limites liées aux risques de biais de mémoire, le CES ne recommande pas la réalisation d'investigations complémentaires pour caractériser rétrospectivement l'exposition à des facteurs de risque des mères de ces deux enfants.

Enfin, les travaux d'analyse de la littérature concernant les facteurs de risque d'ATMS ont mis en évidence des biais majeurs dans les études analysées, notamment concernant l'hétérogénéité des définitions d'ATMS données par les auteurs pouvant regrouper sous la même appellation des malformations d'étiologies différentes. Ainsi, le CES ne recommande pas la poursuite de ces travaux dans un objectif d'identification et de hiérarchisation des facteurs de risque d'ATMS. Le CES recommande plutôt de réaliser une analyse méthodologique des travaux existants, dans l'optique de produire un ensemble de recommandations permettant d'améliorer la qualité des études investiguant les facteurs de risque de malformations rares et complexes, telles que les ATMS.

L'ensemble de ces travaux souligne les difficultés à mettre en évidence une exposition à un facteur de risque commun dans les agrégats d'évènement de santé aussi rares que sont les ATMS. Ces recherches mettent également en lumière les limites liées au processus d'identification de cas d'enfant porteurs d'ATMS, et notamment lorsque cette recherche est réalisée plusieurs années après la naissance des enfants. Ces difficultés sont en partie liées à la complexité de la définition de cette malformation. Dans son premier rapport publié en juillet 2019, le CES a rappelé qu'il était nécessaire de renforcer le dispositif de surveillance des ATMS³⁰, et plus largement des malformations congénitales, avec une détection plus réactive et proactive des clusters, une validation rapide du signal en confirmant le diagnostic clinique du signal par des groupes d'experts spécialistes de la pathologie, mobilisables spécifiquement, et la réalisation de questionnaires d'investigation ciblés sur les différentes pathologies. Le CES préconise également que la réalisation d'études de recherche sur les facteurs de risque de malformations congénitales soit davantage soutenue et encouragée.

³⁰ Les recommandations émises par le CES dans son premier rapport ont été déclinées en différentes actions, présentées dans la feuille de route de la Direction Générale de la Santé pour le renforcement de la surveillance et la connaissance des facteurs de risque des malformations congénitales incluant les ATMS, consultable à l'adresse https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route.pdf.

7. Expression d'un avis minoritaire et réponses des autres membres du CES

7.1 Avis minoritaire du Docteur Michel Mench, membre du CES

La charte de l'expertise sanitaire prévoit qu'au sein de « l'interprétation, l'avis, la recommandation ou le rapport produit par l'expertise [...], il soit également fait état des avis divergents ou minoritaires ». Dans ce cadre, le Docteur Michel Mench, Directeur de recherches INRAE, a souhaité inclure au sein de ce rapport un avis additionnel sur les questions posées lors de la réunion du CES du 7 mai 2020. Le texte ci-après est un résumé opérationnel de l'avis exprimé par le Docteur Mench, et qui propose un ensemble de recommandations.

Résumé opérationnel

Commune 1 et Commune 2 (Investigations dans le Morbihan)

- Des matières actives utilisées dans le parcellaire (par exemple bromoxynil, seul ou associé avec l'ioxynil et le diflufénicanil) ont des propriétés de dispersion (possibilité de contamination des compartiments environnementaux et de l'intérieur des habitations, combles incluses), de temps d'exposition, de rémanence dans l'environnement et/ou les habitats, d'accumulation à long-terme dans les récepteurs biologiques (*dont potentiellement les femmes avant et pendant le début de leur grossesse, cf. cohorte PELAGIE, Bretagne*) et d'effet susceptible de nuire aux foetus qui demandent :
 - d'examiner le paysage culturel / la pression sanitaire sur une plus grande distance autour des lieux d'habitation (un minimum de 750m – 1km avait été recommandé par un expert, CES 10/05/2019) et d'inclure les lieux de promenade côtoyant le parcellaire même si plus éloignés. En complément, il conviendrait de calculer dans l'aire définie autour des habitations, les surfaces cultivées (et leurs évolutions pendant la période à risque) pouvant recevoir des traitements avec des produits susceptibles de nuire au foetus ;
 - d'étudier les traitements avec produits phytopharmaceutiques sur une période avant la grossesse (à définir avec des experts de l'analyse des pesticides dans les échantillons biologiques, dont ceux ayant suivi les cohortes mères-enfants) et non seulement pendant ses 3 premiers mois ; saisir la BNEVP³¹ (Brigade Nationale d'Enquête Vétérinaire et Phytosanitaire, via mandat de la DGAL) pour avoir accès aux livres comptables (exploitants, entreprises et coopératives/fournisseurs) ;
 - d'investiguer (par l'analyse) la contamination des intérieurs (dont les combles, moins nettoyés) ; le mode questionnaire est insuffisant ;
 - une analyse (rétrospectives) d'échantillons biologiques : e.g. des mamans ont l'habitude de garder des mèches des premiers cheveux de leur enfant ; les questionner : si disponible voir Peng et al. (2020) ;
- des matières actives sont fréquentes selon le CR de la DRAAF (CES 7 Mai 2020) et l'étude du paysage culturel/parcellaire – cf. rapport CES 10/05/2019) : bromoxynil (phénol, octanoate), diflufénicanil (DFF), et ioxynil ; ces composés sont plus dangereux en synergie (susceptibles de nuire au foetus) ;

³¹ BNEVP : Brigade nationale d'enquêtes vétérinaires et phytosanitaires

En considérant la période pré-conceptionnelle et une plus grande distance, l'exposition au thiaclopride, qui est aussi susceptible de nuire au fœtus, est aussi possible (paysage cultural et parcellaire dans la Commune 1 et une autre commune voisine: Maïs et Colza);

- Les registres des exploitants n'ont pu être présentés sauf dans 1 cas, ce qui fragilise les données: demander une investigation complémentaire des livres comptables par la BNEVP couvrant la période pré-conceptionnelle en sus du 1^{er} trimestre de grossesse :

- un exploitant n'a pas communiqué le nom de son fournisseur de produits ; l'usage de produits importés de l'étranger, via un éventuel approvisionnement auprès d'un groupement d'achats, est à évaluer ;

- travaux réalisés par une entreprise (cas de l'exploitant établi à distance dans le Finistère): ses prestations réalisées sont à investiguer.

- Dans les systèmes de polycultures-élevages (e.g. Bretagne), parmi les matières actives souvent utilisées, le bromoxynil (classé susceptible de nuire au fœtus), seul ou en association (e.g. ioxynil), était autorisé jusqu'au 31/12/2015 sur blé, orge, avoine, seigle, lin, maïs et graminées fourragères ; donc il pouvait être appliqué pratiquement de janvier- février à octobre- novembre. L'exposition aux autres matières actives est aussi à instruire.

- Jusqu'à fin 2015, l'exposition au bromoxynil des femmes, avant leur gestation (car ce produit pourrait être accumulé dans le corps : Bonvallot et al 2020) et pendant le 1^{er} trimestre, à dans la commune 1 du Morbihan comme dans la commune 3 où résidait les cas en Loire Atlantique et autres sites, aurait pu provenir surtout du désherbage du blé ou de l'orge d'hiver (en janvier février), des maïs (mai à juin), puis des semis de prairies temporaires (en août-septembre) et enfin des désherbage précoces des céréales d'hiver (octobre novembre).

Commune 3 (Loire-Atlantique)

- Le parcellaire et le paysage cultural indiquent la possibilité d'exposition aux mêmes matières actives que dans la Commune 1 et la Commune 2. Les cas d'ATMS étant avérés (réunion CES du 7 mai 2020 et rapport Dr C. Demattei), des investigations supplémentaires doivent être menées, notamment sur l'environnement, les habitats et les pratiques culturales (y compris la recherche d'une importation de produits), en y associant la BNEVP (Brigade Nationale d'Enquête Vétérinaire et Phytosanitaire, à mandater via le Directeur Général de l'Alimentation) et des experts reconnus (e.g. ceux du CES 10/05/2019, etc.). Les recommandations sont similaires à celles pour la Commune 1 du Morbihan.

Bretagne

- Le bromoxynil est détecté à une fréquence de 21,7% dans l'urine des mamans (cohorte PELAGIE, Bretagne, Bonvallot et al 2020), avec pour facteur déterminant un habitat en zone rurale ;

- L'étude des ventes de bromoxynil sur les données disponibles concernant la période d'investigation montre des surventes en Bretagne, par exemple à la limite de l'Ille & Vilaine/ Cote d'Armor dans la zone d'un agrégat « Le Saint » (cf. rapport CES 2019). A minima, les années 2005 à 2016 sont à étudier.

En conséquence :

- sur les analyses d'échantillons biologiques, l'exposition aux matières actives (e.g. bromoxynil, thiaclopride, etc.) et leurs devenir / effets, des experts doivent être entendus par le CES : e.g. Mme Nathalie Bonvallot (nathalie.bonvallot@ehesp.fr), Mr Jean-Pierre Cravedi (jean-pierre.cravedi@inrae.fr), etc.

- pour les zones de survente de matières actives dont celles susceptibles de nuire au fœtus (e.g. bromoxynil, thiaclopride, etc.), identifiées dans les départements bretons, des investigations sont à mener par la BNEVP. Elles sont à rapprocher des données biologiques (cas d'ATMS, analyses d'échantillons biologiques issus des cohortes, etc.).

Une même démarche, à affiner, est certainement à mener sur tous les autres cas d'ATMS en France.

Proposition de recommandations à l'avenir

● L'analyse d'échantillons biologiques (e.g. cheveux, urine, prises de sang, liquide amniotique à la naissance, cordon ombilical, lait maternel, etc.) détecte l'exposition multiple aux produits chimiques (dont des pesticides et/ou leurs métabolites, susceptibles de nuire au fœtus/toxiques pour la reproduction ou étant des perturbateurs endocriniens) chez les femmes enceintes et les cohortes mère-enfants (e.g. Bonvallot et al. 2020 ; Béranger et al. 2018, Peng et al. 2020). Ces analyses sont à généraliser, sur le long-terme, notamment sur les zones à registre. Ces données sont à croiser avec la surveillance de cohortes, qui est à renforcer. Des banques d'échantillons sont à maintenir de façon à pouvoir faire des études rétrospectives. En particulier, en national, à chaque nouveau cas d'ATMS (détecté en prénatal ou post-natal), ces analyses doivent être menées sans délai.

En parallèle :

● une démarche d'investigation des liens de contamination entre sources d'exposition aux pesticides (e.g. via l'environnement et l'habitat, et autres sources), voies d'exposition et population, en particulier en lien avec l'exposition des femmes en zones rurales, doit être conduite : ces axes étaient déjà soulignés par Tron et al 2001, Dir. Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales de Bretagne, Direction Régionale de l'Environnement, Direction Régionale de l'Agriculture et de la Forêt, Agence de l'eau Loire Bretagne: mieux connaître les voies d'exposition ; développer la recherche épidémiologique ; s'appuyer sur les équipes de recherche ; gestion des risques et options d'intervention.

Ceci suppose aussi la collecte régulière, l'analyse (e.g. cartes de contrôle) et l'archivage d'échantillons environnementaux (e.g. sites ateliers).

● un programme de recherches sur ce thème, coordonné entre Environnement – (Eco)toxicologie - Santé est à construire.

7.2 Réponses des autres membres du CES à l'avis minoritaire du Docteur Mench

Les 19 autres membres du comité d'experts ont souhaité répondre aux recommandations proposées par le Docteur Michel Mench. Ils souhaitent rappeler que de manière générale, l'objectif d'identification d'une exposition responsable de la survenue d'un cluster incluant 2 à 4 cas est particulièrement difficile à atteindre, et ce d'autant plus en l'absence d'hypothèses et compte tenu des incertitudes sur les expositions réelles et les variabilités inter et intra individuelles. Plus spécifiquement, les mesures de biomarqueurs d'exposition dans les matrices biologiques (sang, urine, cheveux) qui seraient recueillies aujourd'hui auraient lieu près de 10 ans après les événements et ne peuvent donc en aucun cas être le reflet de la situation au moment de la grossesse des mères concernées. L'ensemble des 19 autres membres du conseil scientifique souhaitent donc apporter point par point les réponses suivantes, qui tiennent compte des connaissances les plus récentes en matière d'expologie appliquées à un contexte épidémiologique.

7.2.1 Investigations réalisées pour les cas résidant dans la Commune 1 et la Commune 2 du Morbihan

Commune 1 et Commune 2 (investigations dans le Morbihan)

- Des matières actives utilisées dans le parcellaire (e.g. bromoxynil, seul ou associé avec l'ioxynil et le diflufénicanil) ont des propriétés de dispersion (possibilité de contamination des compartiments environnementaux et de l'intérieur des habitations, combles incluses), de temps d'exposition, de rémanence dans l'environnement et/ou les habitats, d'accumulation à long-terme dans les récepteurs biologiques (*dont potentiellement les femmes avant et pendant le début de leur grossesse, cf. cohorte PELAGIE, Bretagne*) et d'effet susceptible de nuire aux fœtus qui demandent :

- ▶ d'examiner le paysage culturel / la pression sanitaire sur une plus grande distance autour des lieux d'habitations (un minimum de 750m – 1km avait été recommandé par un expert, CES 10/05/2019) et d'inclure les lieux de promenade côtoyant le parcellaire même si plus éloignés ; en complément, il conviendrait de calculer dans l'aire définie autour des habitations, les surfaces cultivées (et leurs évolutions pendant la période à risque) pouvant recevoir des traitements avec des produits susceptibles de nuire au fœtus ;

Réponse des autres membres du CES :

La recherche des mots « 750 mètres » (ou 750) dans le CR du CES du 10 mai 2019 ne retrouve qu'une seule référence à la valeur de 750 mètres lors de l'audition de Mr H Gillet (CR page 41 de l'audition de H Gillet), il s'agissait alors de décrire les résultats d'une étude réalisée en Afrique du sud :

« Une étude intéressante a été menée en Afrique du Sud au sujet de l'exposition des jeunes enfants aux pesticides. Elle établit un lien entre le phénomène de dérive de pulvérisations et la présence de pesticides dans différentes matrices environnementales au sein d'écoles maternelles et primaires. Elle précise également la distance d'impact de cette dérive, qui est évaluée à 750 mètres à partir des sources ». Il n'a pas été retrouvé de discussion ou de préconisation de l'expert sur une investigation à mener dans un rayon de 750 m à 1 km autour des résidences des mères.

Lorsque Mr Gillet évoque des distances d'investigation autour des habitations, il mentionne :

- la distance de 100 mètres, page 43 « J'ai défini deux échelles de travail, l'une autour des habitations et l'autre correspondant à l'ensemble de la Commune 1 du Morbihan³². J'ai retenu le rayon d'investigation sur la base d'une étude réalisée en 2010 à Mordelles, une commune à proximité de Rennes. Elle montre que des substances phytosanitaires étaient présentes dans l'air à 100 mètres des cultures » ;
- un rayon de 250 mètres autour des habitations (diapositive présentée « démarche mise en œuvre » échelle autour des habitations).

Pour rappel, à la suite du CES de mai 2019, la DRAAF de Bretagne a été mandatée par l'Anses (courrier daté du 5 juin 2019) pour réaliser une investigation dans un rayon de 200 mètres autour des résidences, rayon qui a été étendu à 300 mètres à la suite du COS du 5 novembre 2019.

Lors du CES du 7 mai 2020, Mr Mench a ensuite indiqué « J'ai examiné également la limite de 200 ou 300 m. L'exposé de Mr GILLET, un de nos intervenants en 2019, avait indiqué qu'il fallait tenir compte de distances à au moins 750 m. »

Le CR du CES du 7 mai 2020 (page 25) indique aussi que la proposition de Mr Mench a été portée à la connaissance de l'ensemble des membres du CES « Je souhaite que tous les membres du CES le sachent. Je souhaite que ma recommandation de 750 m soit validée et examinée ». Cette préconisation n'a pas été suivie car sauf erreur de notre part (cf. plus haut), cette préconisation de 750 mètres n'avait pas été exprimée par Mr Gillet - non identifiée dans le CR du CES ni dans les diapositives présentées.

A la demande du CES, l'ANSES apporte l'information complémentaire suivante, qui n'était pas disponible lors de la réunion du CES du 7 mai 2020, concernant la présence de pesticides dans l'air ambiant et notamment sur la présence de bromoxynil : l'Anses a publié le 3 juillet un premier travail d'interprétation sanitaire des résultats de la campagne nationale exploratoire des pesticides (CNEP) dans l'air ambiant, qui a été menée conjointement par l'Anses, l'Ineris et le réseau des Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA) de juin 2018 à juin 2019. Cette campagne nationale a permis de mesurer, y compris en zone rurale sur 12 mois et selon un protocole pour la première fois harmonisé, 75 substances et de disposer d'environ 1 300 analyses pour chacune de ces substances. Le bromoxynil octanoate faisait partie des 75 substances recherchées lors de cette campagne, cette substance étant faiblement recherchée dans les campagnes menées auparavant par les PhytAtmo (entre 2002 et 2017) : dans la CNEP sur 1 348 prélèvements réalisés entre juin 2018 et juin 2019 la fréquence de quantification du bromoxynil octanoate était de 0% (limite de quantification : 0,119 ng/m³). Dans le cadre des prélèvements réalisés par les AASQA et bancarisés dans la base PhytAtmo, sur un total de 692 prélèvements réalisés sur une période de 15 années (2002-2017), la fréquence de quantification était de 0,43%.

Source : Anses, AST, rapport d'appui scientifique et technique juin 2020 : Campagne nationale exploratoire des pesticides dans l'air ambiant, premières interprétations sanitaires, juin 2020

³² Dans cette citation des propos de l'intervenant, nous avons reformulé le nom de la commune en utilisant le terme Commune 1.

► d'étudier les traitements avec produits phytopharmaceutiques sur une période avant la grossesse (à définir avec des experts de l'analyse des pesticides dans les échantillons biologiques, dont ceux ayant suivi les cohortes mères-enfants) et non seulement pendant ses 3 premiers mois ; saisir la BNEVP (Brigade Nationale d'Enquête Vétérinaire et Phytosanitaire, via mandat de la DGAL) pour avoir accès aux livres comptables (exploitants, entreprises et coopératives/fournisseurs) ;

Réponse des autres membres du CES :

Les inspectrices de la DRAAF ont recueilli des informations auprès des exploitants sur l'utilisation des produits phytopharmaceutiques à proximité des résidences au cours du premier trimestre de grossesse et dans les mois qui ont précédé la grossesse. Ces données sont disponibles dans le rapport de la DRAAF et ont été intégrées et exploitées dans le rapport du CES.

Il est peu probable que des personnes diligentées par la BNEVP puissent obtenir plus d'informations que des inspectrices de la DRAAF qui ont réalisé une enquête sur place. De plus, il s'agissait de réaliser une investigation complémentaire et non d'intervenir dans le cadre d'une procédure judiciaire, comme peut le faire la BNEVP. En effet, les missions de la BNEVP se répartissent en trois catégories :

- Les enquêtes judiciaires et la lutte contre la délinquance organisée

La BNEVP réalise des enquêtes visant à rechercher, constater les infractions et à traduire en justice leurs auteurs. Elle apporte aussi un appui technique aux diverses autorités (judiciaires, policières, douanières) ainsi qu'aux administrations qui participent à la lutte. Les agents de la BNEVP travaillent quotidiennement avec les acteurs de la police judiciaire. Ils s'attachent à répondre de façon rapide et efficace aux questions techniques des gendarmes et douaniers qui les sollicitent et participent à la formation des gendarmes.

Initialement orientée vers la lutte contre le trafic de substances anabolisantes et de médicaments vétérinaires, l'activité de la BNEVP s'est progressivement étendue aux autres domaines de compétence de la DGAL. La brigade traite ainsi de sujets aussi variés que les trafics de produits et denrées d'origine animale, d'animaux et de végétaux vivants, de médicaments vétérinaires, de produits phytopharmaceutiques interdits ou falsifiés. Certains sujets, comme les contrefaçons de produits phytopharmaceutiques, qui concernent toute l'Union européenne, exigent de travailler en coopération avec les autres pays membres.

- Les enquêtes nationales

Dans le cas où la DGAL identifie un risque sanitaire spécifique ou soupçonne des fraudes potentielles ou des infractions liées à des stratégies d'entreprises, elle peut confier à la BNEVP une enquête nationale dont elle définit le cadre. Cela s'est produit par le passé au sujet de la filtration des laits de ferme, du détournement d'usage de certains médicaments vétérinaires (utilisés par exemple comme anabolisant par des culturistes), des trafics de chevaux, des intoxications alimentaires liées à consommation de steaks hachés, etc.

Depuis plusieurs années, une enquête est diligentée par la brigade suite à des signalements récurrents de fraudes sur le marché des importations parallèles de produits phytopharmaceutiques (près de 250 distributeurs ont été visités à ce jour).

- L'appui technique aux services de contrôle sanitaire

► d'investiguer (par l'analyse) la contamination des intérieurs (dont les combles, moins nettoyés) ; le mode questionnaire est insuffisant ;

Réponse des autres membres du CES :

Les mesures des polluants reflètent d'autant mieux l'exposition de la mère pendant la grossesse que la mesure est proche de la grossesse et idéalement du 1^{er} trimestre. Effectuer aujourd'hui le dosage des polluants présents dans les poussières des combles des 3 mères de la Commune 1, près de 10 ans après les grossesses des mères concernées, ne serait pas pertinent pour répondre aux interrogations soulevées dans cette saisine.

En effet, ces dosages rétrospectifs près de 10 ans après les événements ne peuvent refléter les expositions durant les grossesses concernées, encore moins durant la fenêtre spécifique du développement des membres supérieurs. L'exposition d'intérêt couvre une période très courte par rapport à la mesure qui serait une mesure cumulée sur 10 ans.

Il est important de rappeler que depuis la survenue du cluster, il n'y a pas eu de nouveau cas d'ATMS signalé au registre dans la Commune 1 du Morbihan. L'hypothèse d'une exposition, responsable des ATMS, qui aurait perduré est donc très peu probable. D'autant plus que de nombreux composants ont une demi-vie très courte dans l'environnement (8 jours dans l'eau pour le bromoxynil, avec une persistance maximale de 12 mois dans les sols).

Enfin, il n'y a pas d'hypothèse solide dans la littérature sur les polluants susceptibles d'engendrer des ATMS et il faudrait donc doser un grand nombre de polluants, sans que l'on sache même si l'une de ces expositions serait la cause. Dans le cas d'une recherche exhaustive multi polluants, l'absence de niveaux de référence ou de niveaux dans un groupe témoin, ainsi que l'effectif extrêmement faible (N=2-4 si cela se fait à l'échelle du cluster), rendent toute interprétation absolument impossible.

► analyse (rétrospective) d'échantillons biologiques : e.g. des mamans ont l'habitude de garder des mèches des premiers cheveux de leur enfant ; les questionner : si disponible voir Peng et al. (2020) ;

Réponse des autres membres du CES :

Il est vrai qu'il est possible de réaliser des dosages de polluants chimiques dans les cheveux des enfants qui, s'ils sont prélevés à la naissance, pourraient refléter les expositions intra-utérines. Néanmoins, afin que ces dosages soient exploitables il est primordial que les conditions de prélèvement et de conservation des cheveux soient standardisées, ce qui n'est pas le cas des cheveux qui aurait pu être recueillis par les mères. Des prélèvements standardisés permettent de s'assurer que tous les cheveux sont recueillis au même moment (l'analyse rétrospective de cheveux prélevés sur des enfants à la naissance n'apporterait pas la même information sur la fenêtre d'exposition que celle de cheveux recueillis des semaines / mois / années après le début de grossesse). Par ailleurs, il est probable que la quantité de cheveux prélevée soit insuffisante (en général il faut au moins 5g de cheveux).

De plus, comme pour les poussières, si un dosage de nombreux polluants était réalisé dans les cheveux, l'absence de niveaux de référence ou de niveaux dans un groupe témoin, ainsi que l'effectif extrêmement faible (N=2-4 si cela se fait à l'échelle du cluster), rendraient l'interprétation de ces dosages impossible.

● des matières actives sont fréquentes selon le CR de la DRAAF (CES 7 Mai 2020) et l'étude du paysage cultural/parcellaire – cf. rapport CES 10/05/2019) : bromoxynil (phénol, octanoate), diflufénicanil (DFF), et ioxynil ; ces composés sont plus dangereux en synergie (susceptibles de nuire au fœtus) ;

En considérant la période pré-conceptionnelle et une plus grande distance, l'exposition au thiaclopride, qui est aussi susceptible de nuire au fœtus, est aussi possible (paysage cultural et parcellaire dans la Commune 1 et une autre commune voisine: Maïs et Colza) ;

Réponse des autres membres du CES :

L'avis minoritaire fait référence à un produit (Chamois) composé de bromoxynil, diflufenican et ioxynil mentionné dans le rapport de la DRAAF. Ce produit est classé comme susceptible de nuire au fœtus. Il est à noter qu'il n'y a pas de certitude sur l'utilisation de ce produit (reposant sur une préconisation écrite du technicien de la coopérative, l'exploitant ayant le choix entre deux préconisations). Si l'hypothèse de l'utilisation du produit Chamois est posée, alors ce produit a été utilisé par l'exploitant en fin de premier trimestre d'une des grossesses, soit après la formation des membres.

L'avis minoritaire fait également référence à une exposition au thiaclopride qui n'a pas été retrouvée lors des investigations menées par la DRAAF, le thiaclopride est classé R1B (reprotoxique) pour ses effets sur la fonction sexuelle et la fertilité

● Les registres des exploitants n'ont pu être présentés sauf dans 1 cas, ce qui fragilise les données: demander une investigation complémentaire des livres comptables par le BNEVP couvrant la période pré-conceptionnelle en sus du 1^{er} trimestre de grossesse.

- un exploitant n'a pas communiqué le nom de son fournisseur de produits ; l'usage de produits importés de l'étranger, via un éventuel approvisionnement auprès d'un groupement d'achats, est à évaluer.

- travaux réalisés par une entreprise (cas de l'exploitant établi à distance dans le Finistère): ses prestations réalisées sont à investiguer.

Réponse des autres membres du CES :

Voir les missions de la BNEVP listées plus haut.

- Dans les systèmes de polycultures-élevages (e.g. Bretagne), parmi les matières actives souvent utilisées, le bromoxynil (classé susceptible de nuire au fœtus), seul ou en association (e.g. ioxynil), était autorisé jusqu'au 31/12/2015 sur blé, orge, avoine, seigle, lin, maïs et graminées fourragères ; donc il pouvait être appliqué pratiquement de janvier- février à octobre- novembre. L'exposition aux autres matières actives est aussi à instruire.
- Jusqu'à fin 2015, l'exposition au bromoxynil des femmes, avant leur gestation (car ce produit pourrait être accumulé dans le corps : Bonvallet et al 2020) et pendant le 1^{er} trimestre, dans la commune 1 du Morbihan comme dans la commune 3 où résidait les cas en Loire Atlantique et sur d'autres sites, aurait pu provenir surtout du désherbage du blé ou de l'orge d'hiver (en janvier février), des maïs (mai à juin), puis des semis de prairies temporaires (en août-septembre) et enfin des désherbage précoces des céréales d'hiver (octobre novembre).

Réponse des autres membres du CES :

L'avis minoritaire fait référence à deux reprises (voir aussi remarque plus bas) à une communication orale de N. Bonvallet au SETAC en mai 2020 en concluant, sur la base de cette communication, que la substance bromoxynil « pourrait être accumulée dans le corps ». Dans cette communication intitulée « Combination of non targeted and targeted analyses to identify biomarkers of pesticides exposures », les pesticides sont quantifiés dans les urines de 300 femmes appartenant à la cohorte PELAGIE³³. Il est à noter que l'urine est une matrice qui n'est généralement pas utilisée pour la mesure de la bioaccumulation d'un produit dans l'organisme, les urines sont plutôt utilisées pour des contaminants peu persistants qu'il n'est pas possible de mesurer dans le sang et elles représentent dans ce cas une exposition à court terme. Les pesticides détectés dans les urines de la cohorte PELAGIE ont été classés en trois catégories : fortement détectés (>60% de détection dans les échantillons), moins détectés (entre 10 et 50%) et pas ou très peu détectés. Le bromoxynil a été mis en évidence dans 21,7% des échantillons urinaires avec des concentrations plutôt faibles, seuls 10% des échantillons présentaient une concentration supérieure à 0,14 nmol/l. Ce résultat ne préjuge pas de la source de la contamination.

7.2.2 Investigations pour les deux cas d'enfants porteurs d'ATMS, nés dans la Commune 3, inclus dans un cluster statistiquement significatif

Commune 3 (Loire-Atlantique)

- Le parcellaire et le paysage culturel indiquent la possibilité d'exposition aux mêmes matières actives que dans la Commune 1 et la Commune 2. Les cas d'ATMS étant avérés (*réunion CES du 7 mai 2020 et rapport Dr C. Demattei*), des investigations supplémentaires doivent être menées, notamment sur l'environnement, les habitats et les pratiques culturelles (y compris la recherche d'une importation de produits), en y associant la BNEVP (Brigade Nationale d'Enquête Vétérinaire et Phytosanitaire, à mandater via le Directeur Général de l'Alimentation) et des experts reconnus (e.g. ceux du CES 10/05/2019, etc.). Les recommandations sont similaires à celles pour la Commune 1 du Morbihan.

³³ Il y avait dans PELAGIE 11 substances fortement détectées (fréquence de détection > 60 %), 7 substances moins détectées (fréquence de détection entre 10 et 50 %) et 13 pas ou très peu détectées (fréquence de détection < 10 %).

Réponse des autres membres du CES :

Compte tenu des réponses apportées ci-dessus par le CES aux propositions d'investigations par le Docteur Mench pour les cas du cluster d'ATMS d'une commune du Morbihan. Le CES ne recommande pas la réalisation de ces mêmes investigations pour les deux cas d'enfants porteurs d'ATMS, nés dans la Commune 3.

7.2.3 Investigations pour les cas d'ATMS nés en Bretagne**Bretagne**

- Le bromoxynil est détecté à une fréquence de 21,7 % dans l'urine des mamans (*cohorte PELAGIE, Bretagne, Bonvallot et al 2020*), avec pour facteur déterminant un habitat en zone rurale ;

Réponse des autres membres du CES :

Dans la communication « Combination of non targeted and targeted analyses to identify biomarkers of pesticides exposures », les pesticides sont quantifiés dans les urines de 300 femmes appartenant à la cohorte PELAGIE. Comme mentionné plus haut, il est à noter que l'urine est une matrice qui n'est généralement pas utilisée pour la mesure de la bioaccumulation d'un produit dans l'organisme, les urines sont plutôt utilisées pour des contaminants peu persistants qu'il n'est pas possible de mesurer dans le sang et elles représentent dans ce cas une exposition à court terme. Les pesticides détectés dans les urines ont été classés en trois catégories : fortement détectés (>60% de détection dans les échantillons), moins détectés (entre 10 et 50%) et pas ou très peu détectés. Les dosages étaient plutôt faibles (la concentration était de 0,14 nmol/l pour les 10% des dosages les plus élevés)

- L'étude des ventes de bromoxynil sur les données disponibles concernant la période d'investigation montre des surventes en Bretagne, par exemple à la limite de l'Ille & Vilaine/ Cote d'Armor dans la zone d'un agrégat 'Le Saint' (cf. rapport CES 2019). A minima, les années 2005 à 2016 sont à étudier.

Réponse des autres membres du CES :

L'avis minoritaire cite les données par département de Bretagne. Néanmoins il s'agit de données de vente et non d'utilisation de produits, les données de vente constituent un « proxy » des données d'utilisation car les produits peuvent être vendus dans une région et utilisés dans une autre région. Les données de vente des produits phytopharmaceutiques sont recueillies dans la base de données BNVD gérée par l'INERIS depuis 2009. Comme l'indique le site Data.Gouv : « Ces données sont issues des déclarations des distributeurs agréés de produits phytosanitaires. Elles sont issues de la BNVD ». Elles peuvent donc être entachées de biais. Elles sont agrégées au département de vente. Le volume indiqué est le volume vendu dans un département. La date et le lieu réels de son usage ne sont pas connus.

En conséquence :

► sur les analyses d'échantillons biologiques, l'exposition aux matières actives (e.g. bromoxynil, thiaclopride, etc.) et leurs devenir / effets, des experts doivent être entendus par le CES : e.g. Mme Nathalie Bonvallot (nathalie.bonvallot@ehesp.fr), Mr Jean-Pierre Cravedi (jean-pierre.cravedi@inrae.fr), etc.

► pour les zones de survente de matières actives dont celles susceptible de nuire au fœtus (e.g. bromoxynil, thiaclopride, etc.), identifiées dans les départements bretons, des investigations sont à mener par la BNEVP. Elles sont à rapprocher des données biologiques (cas d'ATMS, analyses d'échantillons biologiques issus des cohortes, etc.).

Une même démarche, à affiner, est certainement à mener sur tous les autres cas d'ATMS en France.

Réponse des autres membres du CES :

Les autres membres du CES souhaitent faire référence aux missions de la BNEVP décrites plus haut, ainsi qu'aux réponses données précédemment concernant la pertinence de réaliser systématiquement une analyse d'échantillons biologiques, évoquée préalablement dans le rapport du CES publié en juillet 2019.

Les experts rappellent que de manière générale sur les études de biosurveillance, développer la connaissance des expositions professionnelles et environnementales aux pesticides à des fins de prévention est l'une des priorités de SpFrance. Le lancement du terrain de l'enquête PestiRiv permettra d'acquérir de nouvelles connaissances sur les expositions des riverains et non riverains aux pesticides de culture viticole. Au premier semestre 2021, sera également publié la première description de la population française (6-74 ans) à certains herbicides, carbamates, organophosphorés et organochlorés et évolution de l'exposition de la population française (6-74 ans) aux pesticides déjà mesurés dans l'enquête ENNS (pyréthrinoïdes, chlorophénols et métabolites des dialkyl phosphates).

7.2.4 Propositions d'investigations et de recherches concernant les cas d'ATMS sur l'ensemble du territoire

Proposition de recommandations à l'avenir

- L'analyse d'échantillons biologiques (e.g. cheveux, urine, prises de sang, liquide amniotique à la naissance, cordon ombilical, lait maternel, etc.) détecte l'exposition multiple aux produits chimiques (dont des pesticides et/ou leurs métabolites, susceptibles de nuire au fœtus/toxiques pour la reproduction ou étant des perturbateurs endocriniens) chez les femmes enceintes et les cohortes mère-enfants (e.g. Bonvallot et al. 2020 ; Béranger et al. 2018, Peng et al. 2020). Ces analyses sont à généraliser, sur le long-terme, notamment sur les zones à registre. Ces données sont à croiser avec la surveillance de cohortes, qui est à renforcer. Des banques d'échantillons sont à maintenir de façon à pouvoir faire des études rétrospectives. En particulier, en national, à chaque nouveau cas d'ATMS (détecté en prénatal ou post-natal), ces analyses doivent être menées sans délai.

Réponse des autres membres du CES :

Des réflexions doivent être menées de manière collégiale et pluridisciplinaire afin d'évaluer la pertinence de telles propositions. Cette réflexion est essentielle et s'inscrit dans le cadre du renforcement de la surveillance des malformations congénitales en France et de l'amélioration de la connaissance de leurs facteurs de risque. Les experts, dans leur rapport publié en juillet 2019 ont déjà apporté quelques éléments de réponse, dans le cadre du chapitre sur la pertinence de mettre en place une étude épidémiologique³⁴.

N.B. : Ce point était également une proposition d'A. Ciccolella, émise lors d'un comité d'orientation et de suivi sur les ATMS.

En parallèle :

- une démarche d'investigation des liens de contamination entre sources d'exposition aux pesticides (e.g. via l'environnement et l'habitat, et autres sources), voies d'exposition et population, en particulier en lien avec l'exposition des femmes en zones rurales, doit être conduite.

Ces axes étaient déjà soulignés par Tron et al 2001, Dir. Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales de Bretagne, Direction Régionale de l'Environnement, Direction Régionale de l'Agriculture et de la Forêt, Agence de l'eau Loire Bretagne: mieux connaître les voies d'exposition ; développer la recherche épidémiologique ; s'appuyer sur les équipes de recherche ; gestion des risques et options d'intervention).

Ceci suppose aussi la collecte régulière, l'analyse (e.g. cartes de contrôle) et l'archivage d'échantillons environnementaux (e.g. sites ateliers).

Réponse des autres membres du CES :

Cette réflexion de fond est importante à mener et devrait l'être prochainement dans le cadre de projets de recherche spécifique.

A l'heure actuelle, il existe peu de données au niveau français sur l'exposition des riverains de cultures aux PPP, mais des études sont actuellement en cours. L'exposition environnementale de la population générale à ces produits est étudiée au niveau national, notamment dans le cadre du 3^e Plan national santé environnement (étude Pesti'home sur les utilisations domestiques, campagnes de surveillance des pesticides dans l'air ambiant). Certaines actions ont également été entreprises dans le cadre d'études locales (AIRES, études Airaq, Sigexposome, etc.). Néanmoins, aucune de ces études ne s'intéresse à la mesure des substances phytopharmaceutiques dans l'air et les poussières des logements des riverains dans lesquels un certain nombre de polluants émis dans l'environnement extérieur peuvent se concentrer et s'accumuler. La biosurveillance peut permettre de compléter les études environnementales afin d'estimer l'exposition de la population aux pesticides. En effet, la biosurveillance permet d'intégrer toutes les voies de pénétration dans l'organisme (orale, respiratoire et cutanée) et toutes les sources d'exposition (aliments, eau, poussières intérieures, air extérieur, etc.). Elle prend également en compte les caractéristiques et modes de vie des individus exposés : tabagisme, budget-espace-temps, profession, etc. Elle n'est pas sans limite puisque la mesure est toujours une approximation de l'exposition réelle ce qui demande donc d'avoir des échantillons d'individus de taille relativement importante pour que les résultats soient exploitables.

³⁴ Ces réflexions sont exposées dans le chapitre 7 du rapport publié le 11 juillet 2019, entre les pages 141 et 155 et sont disponibles à l'adresse : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/documents/note-scientifique-en-reponse-a-une-saisine/premier-rapport-sur-les-agenesies-transverses-des-membres-superieurs-atms-.saisine-n-2018-sa-0242-demande-d-avis-relatif-a-l-existence-de-cas>.

Des actions au niveau national ont été menées ou sont en cours afin de décrire l'imprégnation de la population française par les pesticides (étude nationale nutrition santé - ENNS, volet périnatal du programme national de biosurveillance et étude Esteban), néanmoins ces études ne permettent pas d'inclure spécifiquement les populations riveraines de cultures agricoles en effectifs suffisants. Des études locales ont également été entreprises mais ne permettent d'obtenir que des données partielles, limitées à certains sites et à certains pesticides (phyto tifs, phytoriv, etc.). Ainsi, ces études sont insuffisantes pour caractériser spécifiquement l'exposition aux PPP des riverains de cultures agricoles.

C'est dans ce contexte que la Direction générale de la santé (DGS), par une saisine datée du 1er février 2016, a questionné Santé publique France sur la pertinence et la faisabilité de la réalisation d'une étude épidémiologique portant sur les liens entre l'exposition aux pesticides et la survenue de cancers pédiatriques dans les zones viticoles. Santé publique France a reformulé la saisine en quatre questions principales :

1. Existe-il un lien entre survenue de cancers pédiatriques et proximité de zones viticoles, voire d'autres cultures agricoles ?
2. Existe-t-il une surincidence de cancers d'enfants à proximité de zones viticoles ?
3. Existe-il un lien entre cancers d'adultes et proximité de zones viticoles, voire d'autres cultures agricoles ?
4. Pour les riverains de culture agricole, quelle est l'exposition environnementale et biologique aux pesticides utilisés dans les cultures concernées, et quels sont les déterminants de cette exposition ?

Après avoir pris l'attache des principales équipes de recherche et organismes compétents dans le domaine de l'épidémiologie des cancers de l'enfant, Santé publique France et l'Anses ont décidé de s'accorder pour la mise en œuvre de deux études :

- une étude nationale sur le lien entre cancers de l'enfant et proximité de cultures, à laquelle participent l'équipe de recherche Inserm-EPICEA (Epidémiologie des cancers de l'enfant et de l'adolescent) UMR 1153, Université Paris 5, pilote du programme Géocap ainsi que Santé publique France, avec un co-financement Anses (Phytopharmacovigilance (PPV)) ;
- une étude d'exposition multisites chez les riverains de cultures viticoles (étude PestiRiv). La mise en place d'une nouvelle étude *ad hoc* à grande échelle permettra de produire des données objectives sur l'exposition des riverains de cultures viticoles, considérant plusieurs mesures conjointes : mesures biologiques dans différentes matrices (urines, cheveux) et mesures environnementales dans plusieurs milieux (air ambiant, poussières, eau, aliments, etc.).

- un programme de recherches sur ce thème, coordonné entre Environnement – (Eco)toxicologie - Santé est à construire.

Réponse des autres membres du CES :

Le CES souhaite faire référence aux réponses développées plus haut concernant l'importance de mener une réflexion sur la réalisation de recherches sur cette thématique, s'inscrivant dans le cadre du renforcement de la surveillance des malformations congénitales et l'amélioration de la connaissance de leurs facteurs de risque.

8. Bibliographie

Caspers KM, Romitti PA, Lin S, et al. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and congenital limb deficiencies. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27(6):509-520. doi:10.1111/ppe.12075

Comité d'Experts Scientifique sur les ATMS. Premier rapport sur les agénésies transverses des membres supérieurs. Saisine n° 2018-SA-0242 « Demande d'avis relatif à l'existence de cas groupés d'agénésie transverse des membres supérieurs dans des zones géographiques restreintes de trois départements (Ain, Morbihan et Loire-Atlantique). 2019.

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/documents/note-scientifique-en-reponse-a-une-saisine/premier-rapport-sur-les-agenesies-transverses-des-membres-superieurs-atms-.saisine-n-2018-sa-0242-demande-d-avis-relatif-a-l-existence-de-cas>

Ministère chargé de la Santé. Direction Générale de la Santé. La qualité de l'eau du robinet en France. Données 2012. Rapport. Paris, 2014.

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_qualite_eau_du_robinet_2012_dgs.pdf.

Dolk H, Loane M, Teljeur C, et al. Detection and investigation of temporal clusters of congenital anomaly in Europe: seven years of experience of the EUROCAT surveillance system. *Eur J Epidemiol.* 2015;30(11):1153-1164. doi:10.1007/s10654-015-0012-y

Gnansia A, Amar E, Harié E, Villessot D, Vargesson N, Arousseau P, Gillet H. Agregats Spatio-Temporels de cas d'Agénésie Transverse du Membre Supérieur en France. 2019

https://www.remera.fr/wp-content/uploads/2019/04/Cluster-ATMS_m%C3%A9thodologie-de-recherche-des-causes-V3-10042019-B.pdf

Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update.* 2011;17(5):589-604. doi:10.1093/humupd/dmr022

IRSN. Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire. Connaitre le potentiel radon de ma commune. Dossier Radon : cartographie du potentiel radon des formations géologiques. Dernière mise à jour : juillet 2019.

<https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Environnement/expertises-radioactivite-naturelle/radon/Pages/5-cartographie-potentiel-radon-commune.aspx#.YK0XQzhOKUm>

Källén K. Maternal smoking during pregnancy and limb reduction malformations in Sweden. *Am J Public Health.* 1997;87(1):29-32. doi:10.2105/ajph.87.1.29

Ollivier R, Isidor B, King L. Investigation d'un agrégat spatio-temporel de malformations congénitales dans une commune de Loire-Atlantique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2018. 8 p.

<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/pays-de-la-loire/documents/rapport-synthese/2018/investigation-d-un-agregat-spatio-temporel-de-malformations-congenitales-dans-une-commune-de-loire-atlantique>

Pascal M, de Crouy Chanel P, Corso M, Medina S, Wagner V, Gorla S. Impacts de l'exposition chronique aux particules fines sur la mortalité en France continentale et analyse des gains en santé de plusieurs scénarios de réduction de la pollution atmosphérique. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2016. 158 p.

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Air-et-sante/Publications>

Zhou Q, Zhang S, Wang Q, Shen H, Zhang Y, Tian W, Li X. Association between preconception paternal smoking and birth defects in offspring: evidence from the database of the National Free Preconception Health Examination Project in China. *BJOG* 2020; <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16277>.

9. Annexes

9.1 Saisine



MINISTÈRE DES
SOLIDARITÉS ET DE LA
SANTÉ

MINISTÈRE DE LA
TRANSITION ÉCOLOGIQUE
ET SOLIDAIRE

MINISTÈRE DE
L'AGRICULTURE ET
DE L'ALIMENTATION

LES MINISTRES

N/Réf. : Cab/GE/D-18-027011

Paris, le 29 OCT. 2018

Messieurs les directeurs généraux,

L'existence de cas groupés d'agénésie transverse des membres supérieurs dans des zones géographiques restreintes de trois départements, l'Ain, le Morbihan et la Loire-Atlantique, avec un excès de cas significatif dans ces deux derniers selon les conclusions de Santé publique France¹, soulève la question d'une cause environnementale.

La surveillance des malformations congénitales et les investigations qui lui sont associées sont particulièrement complexes notamment en raison de la rareté de ces événements.

A ce stade, les investigations menées par Santé publique France sur chacun de ces cas groupés n'ont pas permis d'identifier une cause commune parmi les causes connues de ces malformations (anomalies chromosomiques ou génétiques, contraintes physiques sur le développement des membres – brides amniotiques notamment, exposition à des agents tératogènes connus ou suspectés notamment des antiangiogéniques). Il est nécessaire de prolonger ces investigations, notamment en approfondissant la question des expositions environnementales.

Dans ce contexte, nous vous demandons de vous associer pour proposer et conduire des investigations complémentaires à visée étiologique pour ces cas groupés. Vos travaux comporteront en particulier une revue de la littérature concernant les causes environnementales potentielles, pratiques ou comportements pouvant conduire à de tels cas d'agénésie ainsi qu'une recherche approfondie d'expositions environnementales communes dans les cas groupés susmentionnés. Les expositions environnementales communes potentiellement identifiées feront l'objet d'une revue de littérature permettant d'approfondir leur lien éventuel dans la survenue de cas d'agénésie.

Vos travaux, conduits dans le cadre d'une expertise collective, feront l'objet d'une restitution intermédiaire portant sur les hypothèses soulevées et la méthodologie de mise en œuvre. Un rapport final rendra compte de ces travaux. Il comprendra des recommandations en matière de suivi des populations et de maîtrise éventuelle des expositions environnementales.

Votre restitution intermédiaire est attendue avant le 31 janvier 2019, et le rapport final avant le 30 juin 2019.

En tant que de besoin, vous associerez l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé à vos travaux et toute autre expertise nécessaire.

Nous vous prions de recevoir, Messieurs les directeurs généraux, l'expression de nos meilleures salutations.



Agnès BUZYN



François DE RUGY



Didier GUILLAUME

Monsieur Roger GENET
Directeur général
ANSES
14, rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex

Monsieur François BOURDILLON
Directeur général
ANSP-Santé publique France
12, Rue du Val d'Osne
94415 Saint-Maurice Cedex

Copie :
Monsieur Dominique MARTIN
Directeur général
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

9.2 Décret n°2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire

22 mai 2013

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 5 sur 117

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique

NOR : AFSP1306657D

Publics concernés : commissions, conseils, autorités ou organismes mentionnés au I de l'article L. 1451-1 du code de la santé publique ; experts dans les domaines de la santé et de la sécurité sanitaire.

Objet : charte de l'expertise sanitaire prévue par l'article L. 1452-2 du code de la santé publique.

Entrée en vigueur : le texte entre en vigueur le lendemain de sa publication.

Notice : le décret porte approbation de la charte de l'expertise sanitaire, qui s'applique aux expertises réalisées dans les domaines de la santé et de la sécurité sanitaire par les commissions, conseils, autorités ou organismes mentionnés au I de l'article L. 1451-1 du code de la santé publique, le cas échéant à la demande du ministre chargé de la santé. La charte précise les modalités de choix des experts, le processus d'expertise et ses rapports avec le pouvoir de décision, la notion de lien d'intérêts, les cas de conflit d'intérêts et les modalités de gestion d'éventuels conflits ainsi que les cas exceptionnels dans lesquels il peut être tenu compte des travaux réalisés par des experts en situation de conflit d'intérêts.

Références : le présent décret est pris pour l'application de l'article L. 1452-2 du code de la santé publique, dans sa rédaction issue de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Il peut être consulté sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 1452-1 et L. 1452-2 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décrète :

Art. 1^{er}. – La charte de l'expertise sanitaire annexée au présent décret est approuvée.

Art. 2. – La ministre des affaires sociales, de la santé est chargée de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 21 mai 2013.

JEAN-MARC AYRAULT

Par le Premier ministre :

*La ministre des affaires sociales
et de la santé,*

MARISOL TOURAINE

ANNEXE

CHARTRE DE L'EXPERTISE SANITAIRE

Introduction

a) Définition de l'expertise :

L'expertise s'entend, de façon générale, selon les termes de la norme AFNOR NF X 50-110, comme un ensemble d'activités ayant pour objet de fournir à un commanditaire, « en réponse à la question posée, une interprétation, un avis ou une recommandation aussi objectivement fondés que possible, élaborés à partir des connaissances disponibles et de démonstrations, accompagnées d'un jugement professionnel ». Cette définition s'applique également, comme le précise la norme, lorsque l'organisme d'expertise et le commanditaire font partie de la même organisation et lorsque l'organisme d'expertise se saisit lui-même d'une question et émet de son propre chef une interprétation, un avis ou une recommandation.

Les activités d'expertise sanitaire soumises à la présente charte sont celles qui ont pour objet d'éclairer le décideur et d'étayer sa prise de décision en santé et en sécurité sanitaire en fournissant une interprétation, un avis ou une recommandation aussi objectivement fondés que possible, élaborés à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de démonstrations argumentées sur des critères explicites, accompagnées d'un jugement professionnel fondé sur l'expérience des experts.

L'expertise sanitaire doit être distinguée des activités qui visent à produire des connaissances nouvelles, que ce soit à partir du recueil de données nouvelles ou de l'analyse secondaire de données existantes : ces activités, qui ne relèvent pas de la présente charte, doivent par ailleurs elles-mêmes respecter les principes déontologiques et la réglementation qui s'appliquent aux activités scientifiques ou statistiques. L'expertise sanitaire doit également être distinguée des expertises scientifiques réalisées pour contribuer à la sélection de projets d'étude ou de recherche et des expertises médicales portant sur des cas individuels qui ne sont pas destinés à éclairer une décision sanitaire.

La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences.

b) Champ d'application de la charte :

La présente charte de l'expertise sanitaire s'applique aux expertises réalisées dans les domaines de la santé et de la sécurité sanitaire par les commissions, conseils, autorités ou organismes mentionnés au I de l'article L. 1451-1 du code de la santé publique.

Elle s'applique aux expertises sanitaires réalisées à la demande des commissions, conseils, autorités ou organismes mentionnés à l'alinéa ci-dessus ainsi qu'aux expertises sanitaires réalisées à la demande du ministre chargé de la santé.

Tous ces organismes veillent, chacun pour ce qui le concerne, à ce que les expertises soient réalisées dans le respect de la présente charte.

Lorsque l'expertise est réalisée à la demande du ministre ou de l'une des autorités ou organismes mentionnés au cinquième alinéa de la présente charte, en application de la loi ou du règlement, le ministre, l'autorité ou l'organisme à l'origine de la demande est désigné ci-après « le commanditaire » de l'expertise. Le conseil, la commission, l'autorité ou l'organisme destinataire de la demande est désigné ci-après « l'organisme chargé de la réalisation de l'expertise ».

Lorsque l'expertise est réalisée à l'initiative de l'un des conseils, commissions, autorités ou organismes mentionnés au cinquième alinéa de la présente charte, dans le cadre des missions qui lui sont confiées par la loi ou le règlement, ce conseil, commission, autorité ou organisme est à la fois « le commanditaire » et « l'organisme chargé de la réalisation de l'expertise ».

c) Objet de la charte :

La mise en œuvre de la présente charte doit permettre aux commanditaires et aux organismes chargés de la réalisation des expertises de respecter les principes d'impartialité, de transparence, de pluralité et du contradictoire posés par l'article L. 1452-1 du code de la santé publique et d'assurer la qualité de l'expertise au regard de la compétence et de l'indépendance de ceux qui la conduisent, de la traçabilité des sources utilisées, de la transparence des méthodes mises en œuvre et de la clarté des conclusions.

La présente charte précise les modalités de choix des experts (I), le processus d'expertise et ses rapports avec le pouvoir de décision (II), la notion de lien d'intérêts, les cas de conflit d'intérêts et les modalités de gestion d'éventuels conflits (III) et les cas exceptionnels dans lesquels il peut être tenu compte des travaux réalisés par des experts présentant un conflit d'intérêts (IV).

I – Modalités de choix des experts

Chaque organisme chargé de la réalisation d'une expertise rend public son processus de désignation ou de sélection des experts.

Un expert peut être sollicité au sein de l'organisme chargé de la réalisation de l'expertise ou à l'extérieur de cet organisme pour fournir une interprétation, émettre un avis ou formuler une recommandation, individuellement ou au sein d'un groupe d'experts.

L'organisme chargé de la réalisation d'une expertise désigne les experts, français ou, le cas échéant, étrangers, présentant les compétences et l'expérience nécessaires à la réalisation de cette expertise. Il peut procéder à la publication d'appels à candidatures pour leur sélection.

L'organisme chargé de la réalisation de l'expertise s'assure que les experts retenus disposent des compétences, de l'expérience ainsi que de l'indépendance nécessaires pour réaliser les travaux d'expertise

demandés, en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs *curriculum vitae*, de leurs compétences professionnelles, de leurs productions scientifiques et de leurs déclarations d'intérêts. Un expert ne doit pas accepter une mission pour laquelle il n'est pas ou ne s'estime pas être compétent, ou pour laquelle il n'est pas ou n'estime pas être suffisamment indépendant au regard de l'objet de l'expertise.

L'organisme chargé de la réalisation de l'expertise s'assure que chaque expert a pris connaissance de la présente charte.

Lorsque, dans l'accomplissement de sa mission, un expert se trouve confronté à une question qui échappe à sa compétence, il doit en informer l'organisme qui l'a désigné pour que celui-ci prenne les mesures appropriées.

II. – Processus d'expertise et ses rapports avec le pouvoir de décision

A. – Dispositions applicables aux expertises réalisées sur demande

Dans le cas où l'expertise est réalisée sur demande au sens du quatrième alinéa du *b* ci-dessus, l'objet, le calendrier et les conditions de réalisation de l'expertise font l'objet d'une concertation entre l'organisme chargé de la réalisation de l'expertise et le commanditaire de l'expertise, selon des modalités adaptées au contexte et au degré d'urgence de la saisine.

L'accord écrit qui résulte de cette concertation précise notamment, si le commanditaire et l'organisme estiment que l'objet de l'expertise le justifie, les modalités d'association ou de consultation des parties prenantes.

Cet accord prévoit également, le cas échéant, les modalités selon lesquelles les conclusions de l'expertise pourront faire l'objet de présentations au commanditaire de l'expertise ou aux parties prenantes, afin d'identifier les éléments qui peuvent nécessiter une clarification au regard des questions posées et des décisions à prendre par le commanditaire.

B. – Dispositions applicables à la réalisation de toutes les expertises

L'organisme chargé de la réalisation de l'expertise est responsable de son organisation ainsi que du choix et de la mise en œuvre des méthodes appropriées pour répondre aux questions posées.

L'expertise collective est une modalité à privilégier lorsque l'objet de l'expertise est particulièrement complexe ou nécessite une approche pluridisciplinaire. Dans toutes les hypothèses, y compris dans le cas où il est recouru à un expert unique, l'expertise doit s'appuyer sur :

- la complétude des données ou de l'état des connaissances existant sur la question posée ;
- la confrontation de différentes opinions, thèses ou écoles de pensées ;
- l'expression et l'argumentation d'éventuelles positions divergentes.

L'organisme chargé de la réalisation de l'expertise veille à ce que chaque expert puisse exercer sa mission et met à la disposition des experts les informations disponibles pertinentes pour l'expertise, notamment : les données techniques, les résultats d'études, de recherches, de mesures, et les résultats de procédures contradictoires, en veillant, le cas échéant, au respect de leur caractère confidentiel.

Chaque expert est libre d'exprimer son opinion, dans le cadre de l'expertise, sur tout point qu'il juge utile de commenter, même si celui-ci déborde le champ strict de la question initialement posée.

L'organisme chargé de la réalisation de l'expertise définit les modalités de rédaction, de validation et d'adoption de l'interprétation, de l'avis, de la recommandation ou du rapport produit par l'expertise.

L'interprétation, l'avis, la recommandation ou le rapport produit par l'expertise décrit explicitement la méthode utilisée pour sélectionner l'ensemble des données utilisées lors de l'instruction et de la réalisation de l'expertise, et cite, en particulier, les sources qui fondent les conclusions de l'expertise.

L'interprétation, l'avis, la recommandation ou le rapport produit par l'expertise caractérise, autant qu'il est possible de le faire, la robustesse qui peut être attribuée à ses conclusions en fonction de la qualité des éléments sur lesquels elles s'appuient et identifie explicitement les points que l'état des connaissances disponibles ne permet pas de trancher avec une certitude suffisante. Il est également fait état des avis divergents ou minoritaires.

III. – La notion de lien d'intérêts, les cas de conflits d'intérêts et les modalités de gestion des conflits d'intérêts

A. – Définitions

La notion de lien d'intérêts recouvre les intérêts ou les activités, passés ou présents, d'ordre patrimonial, professionnel ou familial, de l'expert en relation avec l'objet de l'expertise qui lui est confiée.

Les liens d'intérêts que l'organisme chargé de la réalisation de l'expertise demande aux experts de déclarer sont détaillés dans le document type de la déclaration publique d'intérêts prévu par l'article R. 1451-2 du code de la santé publique.

Un conflit d'intérêts naît d'une situation dans laquelle les liens d'intérêts d'un expert sont susceptibles, par leur nature ou leur intensité, de mettre en cause son impartialité ou son indépendance dans l'exercice de sa mission d'expertise au regard du dossier à traiter.

B. – *Gestion des conflits d'intérêts*

L'organisme chargé de la réalisation de l'expertise décrit, fait connaître et fait respecter les règles applicables en matière de prévention et de gestion des conflits d'intérêts, notamment au moyen d'un guide d'analyse des intérêts déclarés.

L'organisme analyse les liens déclarés par l'expert et évalue les risques de conflits d'intérêts. Il détermine, au cas par cas, si l'expert présente ou non un lien d'intérêts faisant obstacle à ce que l'évaluation d'un dossier précis lui soit confiée ou, s'il est membre d'une instance collégiale, à ce qu'il participe à ses travaux sur le point en cause.

Au regard d'un dossier précis, l'expert qui suppose en sa personne un risque de conflit d'intérêts, ou estime en conscience devoir s'abstenir, le signale à l'autorité concernée afin qu'elle puisse prendre les mesures appropriées.

L'identification d'un conflit d'intérêts au regard d'une expertise donnée conduit l'organisme à exclure la participation de cet expert, sauf cas exceptionnel décrit dans la section IV.

En présence d'un lien d'intérêts qu'il ne juge pas de nature ou d'intensité susceptible de faire mettre en doute l'indépendance ou l'impartialité de l'expert pour l'expertise considérée, l'organisme peut associer cet expert à la réalisation de l'expertise dans des conditions qu'il détermine en fonction de l'analyse des liens d'intérêts déclarés au regard :

- du domaine d'expertise, du type de sujet et du degré d'implication de l'expert ; ainsi que
- du mode d'expertise choisi, individuelle ou collective.

Lorsque la réalisation de l'expertise est confiée à une instance collégiale, l'organisme s'assure que chaque expert a connaissance des liens d'intérêts des autres experts.

L'organisme chargé de la réalisation de l'expertise rend compte des modalités de prévention et de gestion des conflits d'intérêts. Il indique notamment dans l'avis, la recommandation ou le rapport produit par l'expertise si l'analyse des liens d'intérêts déclarés par les experts a identifié ou non des conflits d'intérêts potentiels au regard des points traités dans le cadre de la réalisation de cette expertise, en décrivant, le cas échéant, les mesures mises en œuvre pour gérer les conflits d'intérêts identifiés.

IV. – *Cas exceptionnels dans lesquels il peut être tenu compte des travaux réalisés par des experts présentant un conflit d'intérêts*

A titre exceptionnel, un expert ou plusieurs experts en situation de conflit d'intérêts peuvent apporter leur expertise :

- si cette expertise présente un intérêt scientifique ou technique indispensable ; et
- si l'organisme chargé de la réalisation de l'expertise n'a pas pu trouver d'expert de compétence équivalente dans le domaine concerné et qui n'ait pas de conflit d'intérêts.

Dans ces circonstances exceptionnelles et motivées, cet expert ou ces experts peuvent apporter leur expertise selon des modalités arrêtées par l'organisme chargé de la réalisation de l'expertise et portées à la connaissance du commanditaire.

Cet expert ou ces experts peuvent, par exemple, être auditionnés par l'organisme chargé de la réalisation de l'expertise ou par un groupe de travail qu'il met en place à cette fin, ou apporter une contribution écrite. Ils ne peuvent toutefois en aucun cas participer à la rédaction des conclusions ou des recommandations de l'expertise.

Les motivations et les modalités de ces contributions éventuelles sont décrites explicitement en annexe de l'avis, de la recommandation ou du rapport produit par l'expertise.

9.3 Constitution du comité d'experts scientifiques sur les ATMS

Santé publique France et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) ont lancé un appel à candidatures en vue de la constitution d'un comité d'experts sur les agénésies transverses des membres supérieurs (ATMS).

Cet appel à candidatures a été publié sur le site Internet de Santé publique France et de l'Anses le 28 novembre 2018.

Les compétences recherchées étaient les suivantes :

Compétences générales

- Connaissances et intérêt pour les démarches de santé publique ;
- Connaissance des outils d'évaluation des incertitudes et des poids de preuve scientifiques ;
- Aptitude à travailler de façon collégiale et de manière multidisciplinaire y compris dans des situations contraintes (délais courts, incertitudes majeures) ;
- Expérience de participation à des comités d'experts ;
- Expérience de la formulation de recommandations opérationnelles à destination des agences d'expertise et des pouvoirs publics.

Compétences spécifiques

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

Au total, 35 dossiers de candidatures complets ont été déposés (lettre de motivation, CV, liste des travaux et publications des cinq dernières années, déclaration d'intérêt - DI).

Un jury de sélection a examiné l'ensemble des dossiers de candidatures en janvier 2019 et a retenu 20 experts.

Composition du groupe d'experts :

- Alexandra BENACHI, Professeure des Universités-Praticien Hospitalier, Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Antoine Béclère, Clamart, France, présidente du groupe d'experts.
- Sylvie BABAJKO, Directrice de recherche, Inserm UMRS 1138, Paris, France

- Tiphaine BARJAT-RAIA, Maître de conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Saint-Etienne, France
- Claire BENETEAU, Praticien Hospitalier, Service de génétique médicale, Laboratoire de génétique chromosomique, CHU de Nantes, France
- Jérémie BOTTON, Epidémiologiste pharmacien, Epi-Phare ANSM-CNAM, Saint-Denis, France
- Naïma BRENNETOT, Psychologue clinicienne, Centre de référence malformations des membres chez l'enfant, Hôpitaux de Saint-Maurice, France
- Fleur DELVA, Médecin de santé publique, Centre Artemis, CHU de Bordeaux, France
- Christophe DEMATTEI, Ingénieur biostatisticien/méthodologiste, Département de biostatistiques, épidémiologie clinique, santé publique et information médicale, CHU de Nîmes, France
- Ester GARNE, Paediatric Department, Hospital Lillebaelt, Kolding, Danemark
- Georges HADDAD, Service Maternité, Centre hospitalier Simone Veil, Blois, France
- Mounia H. HOCINE, Laboratoire MESuRS, Conservatoire national des Arts et Métiers, Paris, France
- Isabelle LACROIX, Praticien Hospitalier, Service de pharmacologie médicale et clinique, CHU de Toulouse, France
- Klervi LEURAUD, Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants, IRSN, Paris, France
- Sylvie MANOUVRIER, Professeure des Universités-Praticien Hospitalier Service de génétique clinique, Hôpital Jeanne de Flandres, CHRU de Lille, France
- Michel MENCH, Directeur de recherches, UMR Biogeco, Inra 1202, Pessac, France
- Joan K. MORRIS, Population Health Research Institute, Saint-George's, University of London, Royaume-Uni
- Sophie PATRIER-SALLEBERT, Praticien Hospitalier, Service d'anatomie-pathologie, CHU Charles Nicolle, Rouen, France
- Claire PHILIPPAT, Institute for advanced biosciences, UGA, Inserm U1209, CNRS UMR5309, Grenoble, France
- Arnaud SARTELET, Vétérinaire, ECBHM, Université de Liège, Belgique
- Alain VERLOES, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Département de génétique médicale, Hôpital Robert Debré, Paris, France

9.4 Documents transmis aux experts par les agences sanitaires

9.4.1 Documents de travail

Exposition aux facteurs de risque environnementaux et caractérisation de l'environnement résidentiel pendant la grossesse des mères d'enfants porteurs d'ATMS du cluster confirmé de la Commune 1 et du cas de la Commune 2 du Morbihan. Document de travail de Santé publique France à destination du Comité d'Expertise Scientifique sur les ATMS, transmis le 10 avril 2020. Laurence Guldner, Magali Corso, Marine Sabastia, Robin Lagarrigue, Sylvia Médina, Bertrand Gagnière, Mélina Le Barbier, Alain Le Tertre, Julie Boudet-Berquier, Andrea Guajardo-Villar.

Caractéristiques sociodémographiques, antécédents familiaux, médicaux, obstétricaux, exposition médicamenteuse et mode de vie des mères d'enfants porteurs d'ATMS du cluster confirmé de la Commune 1 et du cas de le Commune 2 du Morbihan. Document de travail de Santé publique France à destination du Comité d'Expertise Scientifique sur les ATMS, transmis le 10 avril 2020. Julie Boudet-Berquier, Laurence Guldner, Nolwenn Regnault, Nathalie Belter, Anne Gallay, Andrea Guajardo-Villar.

Note SRAL d'enquête auprès des exploitants dans la proximité immédiate des maisons où logeaient les familles dont les enfants sont atteints d'agénésie transverse d'un membre supérieur sur la Commune 1 du Morbihan. Direction Régionale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt pour l'ANSES. Note transmise au Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS le 30 avril 2020.

Bilan du processus d'expertise clinique collective des cas suspects d'ATMS identifiés dans le département de Loire-Atlantique entre 2001 et 2017. Document de synthèse rédigé par Santé publique France à partir des réunions d'expertise clinique collective, mis à disposition des experts réalisant la ré-analyse statistique du cluster d'ATMS d'une commune de Loire-Atlantique, le 11 mars 2020 et le 06 avril 2020.

Nombre de naissances annuelles entre 2003 et 2017 et coordonnées géographiques des communes du département de Loire-Atlantique. Document de synthèse rédigé par Santé publique France à partir des réunions d'expertise clinique collective, mis à disposition des experts réalisant la ré-analyse statistique du cluster d'ATMS d'une commune de Loire-Atlantique, le 11 mars 2020.

Projet de cahier des charges pour la poursuite de la synthèse de littérature sur les facteurs de risque d'anomalies réductionnelles de membre. Document établi par Santé publique France, l'Anses et l'ANSM, transmis au Comité d'Expertise Scientifique sur les ATMS le 30 avril 2020.

Synthèse des échanges du Comité d'Orientation et de Suivi sur les ATMS. Document transmis au Comité d'Expertise Scientifique sur les ATMS le 30 avril 2020.

9.4.2 Liste des communications orales présentées au Comité d'Expertise Scientifique sur les ATMS le 7 mai 2020

Plan d'action pour le renforcement de la surveillance des malformations congénitales en France dont les ATMS et l'amélioration de la connaissance de leurs facteurs de risque. Julie Boudet-Berquier pour Santé publique France.

Projet de poursuite de la revue de littérature sur les facteurs de risque d'anomalies réductionnelles de membre. Julie Boudet-Berquier, Gilles Rivière, Laurence Guldner pour Santé publique France, Anses, ANSM.

Investigations complémentaires réalisées dans la Commune 1 et la Commune 2 du Morbihan : exposition aux facteurs de risque non environnementaux. Andrea Guajardo-Villar pour Santé publique France

Exposition aux facteurs de risque environnementaux et caractérisation de l'environnement résidentiel pendant la grossesse auprès des cas cliniquement confirmés de la Commune 1 et la Commune 2 du Morbihan. Laurence Guldner pour Santé publique France.

Produits phytopharmaceutiques potentiellement utilisés à proximité des résidences des mères. Résultats des enquêtes DRAAF et DGAL. Caroline Semaille pour l'Anses.

Présentation du processus d'identification et de collecte des dossiers de cas porteurs d'ATMS en Loire-Atlantique : moyens mis en œuvre, résultats, limites. Julie Boudet-Berquier pour Santé publique France.

Analyse spatio-temporelle en Loire Atlantique. Christophe Demattei pour le Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS.

9.5 Formulaire de consentement à la publication d'information à caractère personnel et/ou couverte par le secret médical dans le cadre de la diffusion du rapport



CONSENTEMENT A LA PUBLICATION D'INFORMATION A CARACTERE PERSONNEL ET/OU COUVERTE PAR LE SECRET MEDICAL DANS LE CADRE DE LA DIFFUSION DU RAPPORT PORTANT SUR L'EXPERTISE COMPLEMENTAIRE EN REPOSE A LA SAISINE DU 29 OCTOBRE 2018

Ce formulaire est proposé aux personnes dont les données ont été traitées dans le cadre des investigations des deux clusters d'agénésie transverse des membres supérieurs, en vue de la restitution aux familles puis de la publication du rapport des experts.

Ce rapport a été élaboré à partir de données déclarées par les personnes interrogées, dans certains cas à partir de données transmises par des professionnels de santé et à partir d'enquêtes environnementales réalisées par la DRAAF de la région Bretagne.

Le nombre de personnes concernées (ci-après désignées par « personnes investiguées » c'est-à-dire les parents interrogés et leur enfant) par ce rapport et le détail des informations restituées invitent à requérir leur consentement avant sa diffusion.

Tous les points d'attention et risques évoqués ne concernent pas l'ensemble de ces personnes.

Ce consentement sera conservé 10 ans par Santé publique France.



Je soussigné(e) Mme/M.

Reconnais :

- avoir bénéficié, le/..../....., d'une présentation des enjeux relatifs à la préservation de ma vie privée, de mes données personnelles et du secret médical, liés à la diffusion du rapport.

- avoir compris que :
 1. Bien que les informations figurant dans le rapport ne soient reliées à aucune donnée identifiant directement la personne investiguée ou l'enfant à l'origine de l'investigation, la précision de certaines informations ne permet pas, compte tenu du nombre limité de personnes investiguées et malgré les mesures d'anonymisation mises en œuvre, d'exclure tout risque d'identification indirecte, ou de suspicion concernant certains comportements à risque identifiés par les investigations.
 2. Certaines données du rapport peuvent soulever des risques au regard de votre vie privée, de la protection de vos données à caractère personnel, voire du secret médical, et nécessitent votre consentement pour leur diffusion.
 3. La réalisation de ces risques d'atteinte à la protection des données, à la vie privée et au secret médical relatives à une personne investiguée nécessite toutefois au préalable :
 - soit la connaissance par un tiers de l'identité des personnes investiguées et de la majorité des informations les concernant contenues dans le rapport;
 - soit la recherche par un tiers d'informations complémentaires, par des moyens qui pourraient apparaître comme peu raisonnables, en vue de réidentifier les personnes investiguées par recoupement des informations relatives à la ville de résidence, au détail de la profession exercée pendant la grossesse par la mère ou le père de l'enfant, à la tranche d'âge des parents, ou à la localisation du logement à partir des distances le séparant d'une source potentielle d'exposition environnementale.
 4. L'identification d'une personne investiguée à travers le rapport ne permet pas à un tiers d'apprendre des informations nouvelles sur cette personne concernant sa santé ou ses habitudes de vie, sauf concernant les comportements à risque pendant la grossesse (comme par exemple la consommation passive ou active de tabac), l'utilisation de produits cosmétiques durant la grossesse, les antécédents médicaux personnels des parents de l'enfant, les antécédents obstétricaux, le déroulement de la grossesse et à la description de la ou des malformations dont est porteur l'enfant.

- avoir pu poser les questions nécessaires à la compréhension des questions soulevées au regard du risque de réidentification des personnes investiguées et de la divulgation d'informations couvertes par le secret médical.

Dans ces conditions :

Je consens à la levée du secret médical :

- Lors de la restitution aux familles : oui - non
- Lors de la diffusion du rapport : oui - non

En cas de consentement à la levée du secret médical, j'autorise ainsi la diffusion des données suivantes (cocher les données dont vous consentez à la diffusion, les données non cochées ne seront pas diffusées) :

- Le mois et l'année de naissance de l'enfant
- La période du premier trimestre de grossesse décrite en mois et année
- Le niveau d'étude de la mère
- La profession exercée par la mère et le père
- Les expositions professionnelles de la mère et du père
- La profession des grands-parents
- Les antécédents familiaux de malformations congénitales ou d'anomalies génétiques ou chromosomiques
- Les antécédents médicaux personnels de la mère et du père
- Les antécédents obstétricaux
- Le déroulement de la grossesse
- Les médicaments pris durant la grossesse
- L'utilisation de produits dermatologiques ou cosmétiques durant la grossesse
- Les expositions à des produits de consommation à risque pendant la grossesse
- L'utilisation de produits phytosanitaires pendant la grossesse
- L'utilisation de produits chimiques au domicile pendant la grossesse
- La réalisation d'examens radiologiques durant la grossesse
- La proximité du foyer à des sources potentielles de polluants environnementaux (usines, cultures agricoles, routes, aéroports, ...) pouvant donner des indications sur la localisation géographique du foyer
- La description de la ou des malformations dont est porteur l'enfant investigué
- La description du processus d'expertise clinique
- La conclusion du groupe d'expertise clinique collective concernant le cas de l'enfant

Fait en deux exemplaires à

Le

Signature des deux parents :

M.

Mme

9.6 Conseil n°20210778 du 11 février 2021 de la Commission d'Accès aux Documents Administratifs



COMMISSION D'ACCÈS AUX DOCUMENTS ADMINISTRATIFS

Cada

La Présidente suppléante

Conseil n° 20210778 du 11 février 2021

La commission d'accès aux documents administratifs a examiné dans sa séance du 11 février 2021 votre demande de conseil relative au modalités de restitution, de publication et de diffusion, d'un rapport produit par un comité scientifique d'experts de Santé publique France dans le cadre d'une saisine relative à la survenue d'agrégats d'agénésies transverses des membres supérieurs (ATMS).

Après avoir pris connaissance du rapport complémentaire au rapport d'expertise remis le 11 juillet 2019, la commission estime que, dès lors que l'étude porte sur sept familles, réparties en deux agrégats, eu égard au faible nombre de personnes concernées, dans des lieux précisément localisés, et à la publicité qu'ont reçue ces cas de malformations graves, parfois à l'initiative des familles elles-mêmes, il est impossible de parvenir à une anonymisation des personnes concernées. L'anonymisation s'entend en effet d'un traitement qui consiste à utiliser un ensemble de techniques de manière à rendre impossible, en pratique, toute identification de la personne par quelque moyen que ce soit et de manière irréversible. Elle diffère de la pseudonymisation qui consiste en un traitement de données personnelles réalisé de manière à ce qu'on ne puisse plus attribuer les données relatives à une personne physique sans information supplémentaire, notamment en rendant impossible son identification de façon directe.

Or, la commission rappelle qu'aux termes des dispositions de l'article L312-1-2 du code des relations entre le public et l'administration, sauf dispositions législatives ou réglementaires contraires, lorsque les documents comportent des mentions entrant dans le champ d'application des articles L311-5 ou L311-6, dont la protection de la vie privée et le secret médical, ils ne peuvent être rendus publics qu'après avoir fait l'objet d'un traitement permettant d'occulter ces mentions et que sauf dispositions législatives contraires ou si les personnes intéressées ont donné leur accord, lorsque ces documents comportent des données à caractère personnel, ils ne peuvent être rendus publics qu'après avoir fait l'objet d'un traitement permettant de rendre impossible l'identification de ces personnes.

La commission en déduit que les parties du rapport relatives à la caractérisation des expositions à des facteurs de risque environnementaux et non environnementaux des mères du cluster confirmé d'ATMS de et du cas de et à la Ré-analyse de la suspicion de cluster d'ATMS à en Loire-Atlantique ne sont pas communicables à des tiers ou publiables, en l'absence d'une disposition législative spéciale l'autorisant, sans le consentement des personnes intéressées à la publication des données à caractère personnel les concernant.

A ce égard, la commission précise que pour que le consentement soit libre et éclairé et puisse être regardé comme ayant été valablement recueilli, au sens du règlement (UE)2016/679 général sur la protection des données (RGPD), il convient que la personne concernée soit informée au moins de l'identité du responsable du traitement, des finalités du traitement auquel sont destinées les données à caractère personnel, et le consentement ne devrait pas être considéré comme ayant été donné librement si la personne concernée ne dispose pas d'une véritable liberté de choix ou n'est pas en mesure de refuser ou de retirer son consentement sans subir de préjudice. Les lignes directrices du Comité européen de la protection des données 5/2020 sur le consentement au sens du règlement (UE)2016/679, prévoient ainsi que les informations suivantes sont nécessaires afin d'obtenir un consentement valable : i.l'identité du responsable du traitement, ii.la finalité de chacune des opérations de traitement pour lesquelles le consentement est sollicité, iii.les (types de) données collectées et utilisées, iv.l'existence du droit de retirer son consentement

20210778

2

v. des informations concernant l'utilisation des données pour la prise de décision automatisée conformément à l'article 22, paragraphe 2, point c, le cas échéant, et vi. des informations sur les risques éventuels liés à la transmission des données en raison de l'absence de décision d'adéquation et de garanties appropriées telles que décrites à l'article 46.

En l'espèce, la commission constate que les formulaires de recueil de consentement ne mentionnent pas l'identité du responsable du traitement, ni l'existence du droit de retirer son consentement. Il n'est donc pas certain que le consentement des personnes concernées puisse être regardé comme ayant été valablement recueilli au sens du RGPD.

En tout état de cause, la commission considère que le recueil préalable du consentement n'est pas adapté à la communication ou la diffusion du rapport complémentaire dès lors qu'il conduira nécessairement à la restitution d'une information parcellaire, ce qui ne participera pas à la compréhension des conclusions et recommandations du comité d'experts. Il présente, en outre, le risque, que vous soulignez, de permettre l'identification de toute personne n'ayant pas donné son consentement, ce qui fait également obstacle à la publication envisagée.

La commission estime ensuite qu'il est très peu probable, compte tenu de ce qui a été dit précédemment, que l'agrégation des résultats et des informations de manière très générique, en excluant toute possibilité d'établir un lien avec les familles écarte tout risque d'atteinte aux données à caractère personnel des familles concernées. En effet, si les données diffusées sont communes à l'ensemble des familles, qui partagent donc une caractéristique en commun, on en déduit une information personnelle sur chaque famille, voire membre de la famille selon la nature de l'information rendue publique.

La commission estime, en conséquence, que la réglementation actuelle n'autorise la publication du rapport complémentaire que vous lui avez soumis qu'après occultation ou retrait de ses développements relatifs aux examens des situations individuelles des familles concernées et à leurs résultats, ce qui correspond à la troisième option que vous envisagez.



Marie-Françoise GUILHEMSANS
Présidente suppléante de la CADA

Dans cette reproduction du conseil de la CADA au sein de ce complément de rapport, obtenu avec leur aimable accord, les noms des communes ont été masqués, pour les raisons présentées en Chapitre 1.

9.7 Méthodologie pour les analyses complémentaires menées par SpFrance sur les facteurs de risque environnementaux

9.7.1 Identification des facteurs de risque à étudier

Les facteurs de risque environnementaux, identifiés sur la base des trois sources ci-dessous et pour lesquels des indicateurs étaient disponibles ont été investigués :

- facteurs suggérés dans la revue pilote de la littérature ([Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS, 2019](#), p.86) ;
- facteurs suggérés dans les hypothèses citoyennes ([Comité d'Experts Scientifique sur les ATMS, 2019](#) : p.104 et annexe 21)
- suggestions du rapport du groupe de travail constitué par le REMERA ([Gnansia et al., 2019](#)).

Ces facteurs sont listés dans le Tableau présenté à la page suivante.

9.7.2 Données

Les parents des 4 cas confirmés d'ATMS dans le Morbihan ont répondu au questionnaire développé par SpFrance et le registre, sur le modèle du questionnaire de l'étude Pélagie. Ce questionnaire comportait des informations sur :

- la santé de la mère et les antécédents familiaux,
- les activités professionnelles des parents et grands-parents,
- les expositions éventuelles à des facteurs de risque,
- l'alimentation, le mode de vie,
- l'environnement de résidence et notamment, la proximité des logements occupés pendant la grossesse à des zones cultivées, à un site d'activité passée ou présente d'incinération, de fonderie de métaux, de fabrication/recyclage de batteries/accumulateurs, de verrerie, d'aciérie électrique ou de traitement de minerais.

9.7.3 Estimation des expositions et construction des indicateurs

Pour chaque facteur renseigné dans le tableau présenté à la page suivante, la disponibilité d'un indicateur et les bases de données utilisées pour les renseigner lorsque cela a été possible sont précisées.

Si l'exposition à la majorité de ces facteurs a pu être estimée, directement dans le questionnaire ou via des indicateurs, certains ont été partiellement renseignés, alors que d'autres n'ont pu être renseignés à l'heure actuelle, en raison de l'absence d'items correspondant dans le questionnaire, ou d'indicateurs et bases de données permettant de les caractériser.

9.7.4 Analyses géographiques

Afin de compléter l'information sur la proximité des résidences à des activités susceptibles d'exposer à des polluants de l'environnement, les adresses de tous les domiciles occupés pendant la grossesse et l'année l'ayant précédée, recueillis via le questionnaire ont dans un premier temps été géolocalisées manuellement. Par ailleurs, plusieurs bases de données environnementales, comportant des données spatialisées et permettant de localiser des activités ou sources potentielles de pollution environnementale, disponibles en ligne ou pour lesquelles SpFrance dispose d'un accès spécifique, ont été utilisées. La proximité des logements des cas à des sources potentielles de polluants environnementaux a été déterminée via un système d'information géographique (SIG). Cette détermination a été menée pour les différents logements.

Tableau 5 : Facteurs de risque environnementaux évoqués pour les ATMS (Revue pilote de la littérature, rapport REMERA, hypothèses citoyennes). Complément au rapport du CES sur les ATMS publié le 11 juillet 2019, comité d'experts scientifiques, France, 2021

Catégorie et facteur de risque potentiel	Source ¹	Base de données
Risques Physiques		
Rayons gamma cosmiques	2	0
Champ magnétique terrestre	2	0
Uranium (environnement et matériaux de construction)	2	IRSN
Défaut d'appareils de radiographie	2	Questionnaire
Césium	2	0
Installations nucléaires	2	BD TOPO IGN
Radon	2	IRSN
Ondes radars des aéroports	2	BD TOPO IGN
Antennes relais / CEM	2	ANFR
Lignes à Haute Tension / CEM	2	BD TOPO
Risques chimiques (hors phytosanitaires)		
Liant polyuréthane des revêtements de sols des parcs	2	0
Dioxines, PCB libérés lors d'incendies	2	ARIA
Accidents industriels / environnementaux	3	ARIA
Proximité d'un bassin minier / de mines	2+3	GEODERIS
Effluents des papeteries et imprimeries	2+3	Basias/Basol
Proximité de carrières	1+2	Basias/ Basol
Proximité de décharges / incinérateurs	1+2	Basias/France incinération
Ethers de Glycol, Solvants Chlorés	1	DARES/INSEE
Proximité de zone industrielle / ICPE / SEVESO / IREP / ETS	1+2	Basias/Georisques
Peintures (solvants, COV, ...)	2	Questionnaire
Mésusage de désinfectants	2+3	Questionnaire
Utilisation de désodorisants d'intérieur	0	Questionnaire
Exposition à des produits chimiques via des loisirs	0	Questionnaire
Expositions professionnelles des parents	0	Questionnaire
Expositions professionnelles des grands-parents	0	Questionnaire
Phytosanitaires		
Proximité à des lieux d'épandages de pesticides	1+2+3	RPG
Proximité des résidences à des activités agricoles	1+2	RPG
Résidence dans une commune rurale	2	Référentiel géographique français
Tests plein champ de produits phytopharmaceutiques	3	Enquêtes Anses / DRAAF
Produits importés illégalement en France	3	0
Mésusage de phytosanitaires (dose ou usage)	3	0
Utilisation plus importante en 2011-2012	3	Enquêtes Anses / DRAAF
Effet cocktail / produit de dégradation	3	0
Répulsif contre l'Ibis sacré	3	0
Parents éleveurs / agriculteurs / employés	1+2	Questionnaire
Eau de boisson		
Nappes (forages), prises d'eau à proximité de zones humide	3	SISE-EAUX / BD TOPO
Consommation d'eau du puits potentiellement contaminé	2	Questionnaire
Pollution du réseau hydrographique et des nappes aquifères	2	SISE-EAUX
Pollution du réseau d'eau par des rejets de papeterie	3	SISE-EAUX
Pollution du réseau d'eau potable par des travaux	3	SISE-EAUX / ARS / Exploitant
Situation « en bout de réseau » ou « entre deux réseaux »	3	SISE-EAUX / ARS
Contaminants du réseau d'eau potable (arsenic, nitrates, produit de désinfection...)	1	SISE-EAUX
Pollution de l'eau potable localisée et non chronique	3	SISE-EAUX
Autres		

Catégorie et facteur de risque potentiel	Source ¹	Base de données
Pollution atmosphérique	1+2	Modélisation Gazel Air
Pollution marine (proximité de côtes / ports)	1	BD TOPO
Tabagisme maternel et paternel	0	Questionnaire
Thalidomide, vieux stock, azathioprine, clomifène	2	Questionnaire
Virus, zoonose	3	Questionnaire
Consommations alimentaires	0	Questionnaire
Consommation excessive de graines de tournesol	2	0
Intervention chirurgicale pendant la grossesse	1+2	0
Crotalaria spectabilis	2	0
Mycotoxines	2+3	0
Toxines phytoplanktoniques	2+3	0

¹ Source : 1 = revue pilote de la littérature [rapport CES juillet](#) p.86. 2 = hypothèses citoyennes [rapport du CES juillet](#) p.104. 3 = groupe de travail constitué par le REMERA ([rapport](#)).

9.8 Méthodologie de l'enquête de la DRAAF auprès des exploitants agricoles sur les traitements phytopharmaceutiques utilisés

L'objectif de cette enquête était de collecter les données concernant les traitements phytopharmaceutiques réalisés par les exploitants agricoles dans un rayon de 200 mètres (rayon élargi à 300 mètres dans un deuxième temps) pendant les trois premiers mois de grossesse des trois mères résidant dans la Commune 1 du Morbihan. Les experts du CES ont eu accès aux informations relatives aux produits phytopharmaceutiques, aux cultures réalisées sur les ilots, aux exploitants durant la période à risque des 3 grossesses

L'enquête a été menée par deux enquêtrices de la DRAAF.

La recherche des parcelles agricoles et des exploitants (Exp.) s'est basée sur les déclarations de surface aux aides Politique Agricole Commune (PAC)³⁵ en fonction des mois et années de grossesse.

Les ilots PAC qui se situaient dans un rayon de 300 mètres ont ainsi été identifiés. Un îlot cultural est un ensemble de parcelles contiguës appartenant à une même exploitation agricole. Le rayon de 200 mètres a été élargi à 300 mètres suite à la tenue du Comité d'orientation (COS) du 5 novembre 2019 car pour l'une des mères, aucune parcelle agricole déclarée ne se trouve dans le périmètre de 200 mètres.

La période ciblée par la collecte de données était le premier trimestre de grossesse des trois mères mais des données ont également été collectées sur les mois précédents le premier trimestre de grossesse.

Les exploitations ont fait l'objet d'une visite sur place des enquêtrices afin de collecter les données disponibles. Outre la visite sur place des parcelles, la collecte des données s'est appuyée sur les préconisations faites par les techniciens des coopératives (si conservées), bons de livraison de produits, matériel utilisé et enfin sur les déclarations des exploitants (couple produits utilisés/ilots, coopératives où les produits sont achetés).

Les exploitants ont été interrogés sur les traitements phytopharmaceutiques qui avaient été faits pendant la période identifiée, voire un peu avant ou un peu après, pour vérifier la cohérence des déclarations de traitement par rapport aux cultures effectuées.

Les résultats de cette enquête ont été transmis par la DRAAF/le Service Régional de l'Alimentation (SRAL) sous la forme d'une note en date du 7 février 2020.

³⁵ Les parcelles agricoles sont répertoriées dans le cadre de la Politique Agricole Commune (PAC) : leur déclaration est indispensable à l'octroi de l'aide accordée aux agriculteurs.

9.9 Méthodologie de la recherche des essais réalisés en plein champs avec des produits phytopharmaceutiques

L'objectif était d'identifier les essais réalisés en plein champs à proximité de la commune 1 du Morbihan pour les périodes correspondants au premier trimestre des grossesses des trois mères.

Ces expériences ou essais effectués à des fins de recherche ou de développement impliquant un produit phytopharmaceutique autorisé ou non autorisé ne peuvent être réalisés qu'après évaluation des données et délivrance d'un permis d'expérimenter valable pour une durée qui ne peut excéder trois ans par les autorités compétentes³⁶. Il existe des dérogations encadrées par le point 4 de l'article 54 « ...si l'État membre a reconnu à la personne concernée le droit d'entreprendre certaines expériences et certains essais et a déterminé les conditions dans lesquelles ces expériences et essais doivent être effectués ».

Jusqu'en 2015, l'autorité en charge de la délivrance de ces permis était la DGAL (mission transférée à l'Anses après 2015). Ces essais sont réalisés sur des petites surfaces, l'expérimentateur doit détruire la récolte. En sus de l'obtention du permis d'expérimenter, le début et le lieu de l'essai doivent faire l'objet d'une déclaration administrative auprès des autorités compétentes.

Les essais officiellement reconnus permettent d'avoir des essais reconnus BPE (conformes aux bonnes pratiques d'expérimentation). Cette reconnaissance est nécessaire pour figurer dans une demande d'AMM. La déclaration de mise en place des essais doit être faite préalablement à la fin des observations et 20 jours au plus tard après la première application des produits testés et la déclaration de clôture des essais doit être faite 20 jours au plus tard après la fin des observations ou de la destruction de la récolte.

Ces informations sont disponibles dans la base de données de la DGAL intitulé COLEOR. Une extraction de la base de données COLEOR a été réalisé en juin/juillet 2019 par la DGAL à la demande de l'Anses sur les années de grossesse.

³⁶ Les expériences ou les essais effectués à des fins de recherche ou de développement impliquant l'émission dans l'environnement d'un produit phytopharmaceutique non autorisé ou impliquant l'utilisation non autorisée d'un produit phytopharmaceutique ne peuvent avoir lieu que si l'État membre sur le territoire duquel l'expérience ou l'essai doit être réalisé a évalué les données disponibles et délivré un permis pour effectuer des essais. Ce permis peut limiter les quantités à utiliser et les zones à traiter, et imposer des conditions supplémentaires destinées à prévenir les éventuels effets nocifs sur la santé humaine ou animale ou tout effet négatif inacceptable sur l'environnement (...) (L'article 54 du règlement (CE) n° 1107/2009

9.10 Méthodologie pour les analyses complémentaires menées par Santé publique France sur les facteurs de risque non-environnementaux

9.10.1 Population d'étude

Au moment de l'étude, seul l'agrégat du Morbihan était validé statistiquement.

- 3 cas de la Commune 1 du Morbihan pour lesquels le diagnostic avait été confirmé par l'expertise clinique collective (1 cas initialement investigué par la Cellule et le registre a été exclu).
- 1 cas de la Commune 2 du Morbihan, pour lequel le diagnostic d'ATMS avait été confirmé par l'expertise clinique collective, identifié après le signalement initial

9.10.2 Source des données

Les parents des 4 cas confirmés d'ATMS, dans la Commune 1 et la Commune 2, ont répondu au questionnaire développé par Santé publique France et le registre, sur le modèle du questionnaire de l'étude Pélagie. Ce questionnaire comportait des informations sur la santé de la mère et les antécédents familiaux, les activités professionnelles des parents et grands-parents et les expositions éventuelles à des facteurs de risque, l'alimentation, le mode de vie, l'environnement de résidence et notamment, la proximité des logements occupés pendant la grossesse à des zones cultivées, à un site d'activité passée ou présente d'incinération, de fonderie de métaux, de fabrication/recyclage de batteries/accumulateurs, de verrerie, d'aciérie électrique ou de traitement de minerais.

9.10.3 Identification des facteurs de risque à étudier

Les données de la littérature (identifiées lors de la revue pilote) sur les facteurs de risque des ATMS sont peu nombreuses et souvent non spécifiquement dédiées aux ATMS. Ces facteurs de risques sont souvent étudiés dans un ensemble comportant les anomalies réductionnelles de membre dans leur ensemble, isolées ou liées à d'autres malformations.

Les travaux de caractérisation présentés ci-après se sont notamment appuyés sur :

- les facteurs de risques investigués dans les articles identifiés lors de la revue pilote de la littérature, **sans présumer du niveau de preuve concernant la relation entre l'exposition à ces facteurs de risque et la survenue d'ATMS.**

Rappel important

L'objectif de la revue de littérature pilote était d'identifier les grandes catégories de facteurs de risque investigués dans la littérature et d'appréhender les limites des études réalisées. Les facteurs présentés dans le tableau ci-après ne sont pas tous des facteurs de risque pour lesquels un niveau de preuve est clairement établi ; ce sont uniquement les facteurs investigués, identifiés dans la revue pilote.

- des facteurs suggérés dans les hypothèses citoyennes ([Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS, 2019](#), p.104 et annexe 21)
- sur des suggestions du rapport du groupe de travail constitué par le REMERA ([Gnansia et al., 2019](#)).

Ces facteurs sont listés dans le Tableau 6. Si l'exposition à certains de ces facteurs a pu être estimée au travers des réponses fournies dans les questionnaires, **d'autres n'ont pu être renseignés à l'heure actuelle, en raison de l'absence d'items correspondant dans le questionnaire.**

Tableau 6 : Facteurs de risque non environnementaux évoqués pour les ATMS (Revue pilote de la littérature, hypothèses citoyennes et rapport REMERA). Complément au rapport du CES sur les ATMS publié le 11 juillet 2019, comité d'experts scientifiques, France, 2021

Catégorie et facteur de risque potentiel	Source ¹	Base de données
Caractéristiques sociodémographiques		
Origine ethnique des parents	1	Questionnaire
Niveau sociodémographique des parents (niveau d'étude, profession, et revenus du ménage)	1	Niveau d'étude, activité professionnelle de la mère et du père renseignés dans le questionnaire
Age des deux parents	1	Age de la mère renseigné dans le questionnaire
Antécédents familiaux et personnel		
Polymorphisme, mutation rare à rechercher chez les parents	3	Non. Cependant le questionnaire interroge sur les antécédents personnels et familiaux de malformations congénitales et de maladies génétiques ou chromosomiques
Antécédents médicaux		
IMC avant grossesse	1	Questionnaire
Diabète préexistant à la grossesse	1	0
Hypertension	1	0
Thrombophilie	1	0
Migraine	1	0
Asthme	1	0
Maladies inflammatoires de l'intestin/Rectocolites hémorragiques	1	0
Epilepsie	1	0
Pathologies psychiatriques	1	0
Antécédents obstétricaux		
Gestité	1	Questionnaire
Parité	1	Questionnaire
Fausse couches spontanées	1	Questionnaire
Déroulement de la grossesse		
Survenue d'un épisode d'hyperthermie	1	Questionnaire
Grippe	1	0
Gastro-entérite	1	0
Infections urinaires	1	0
Infections génitales	1	0
Diabète gestationnel	1	0
Hypertension gravidique	1	0
Episode asthme	1	0
Episode épilepsie	1	0
Episode migraine	1	0
Autre virus	3	0
Zoonose	3	0
Interventions chirurgicales pendant la grossesse		
Biopsie de trophoblaste	1	0
Traumatismes physiques durant la grossesse		
Accidents de voiture, chute, blessures causées par autrui	1	0
Exposition au stress		
Exposition à un stress aigu	1	0
Exposition au tabac en période péri-conceptionnelle et pendant la grossesse		
Tabagisme maternel actif	1	Questionnaire
Tabagisme maternel passif	1	Questionnaire
Tabagisme du père	1	Questionnaire
Exposition à l'alcool en période péri-conceptionnelle et pendant la grossesse		
Quantité d'alcool consommée en début et pendant la grossesse	1	Questionnaire
Exposition à des stupéfiants en période péri-conceptionnelle et durant la grossesse		

Catégorie et facteur de risque potentiel	Source ¹	Base de données
Cannabis	1	Questionnaire
Cocaïne	1	Questionnaire
LSD	1	0
Consommations alimentaires durant la grossesse		
Consommation de caféine	1	Questionnaire
Alimentation durant la grossesse	1	Questionnaire
Apport alimentaire en nitrate/nitrite/nitrosamine	1	0
Expositions médicamenteuses en période périconceptionnelle et durant la grossesse		
Antibiotiques	1	Indirectement. Le questionnaire interroge sur la prise de médicaments prescrits ou non au cours de la grossesse et le mois précédant
Misoprostol	1	
Antipsychotiques	1	
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	1	
Vasoconstricteurs	1	
Médicaments nitrosables	1	
Anti inflammatoires	1	
Paracétamol	1	Questionnaire
Traitement pour les troubles de l'hyperactivité avec déficit de l'attention	1	Indirectement. Le questionnaire interroge sur la prise de médicaments prescrits ou non au cours de la grossesse et le mois précédant
Antiépileptiques	1	
Cyclophosphamides	1	
Traitement de l'asthme : corticostéroïdes inhalés, Montélukast, bêta-stimulants à durée d'action courte	1	
Contraceptifs oraux	1	Questionnaire
Dispositif intra-utérin	1	Questionnaire
Thalidomide, azathioprine, clomifène	2	Indirectement. Le questionnaire interroge sur la prise de médicaments prescrits ou non au cours de la grossesse et le mois précédant
Stock de médicaments périmés	2	0

¹ Source : 1 = revue pilote de la littérature [rapport CES juillet](#) p.86 ; 2=Hypothèses citoyennes ; 3=groupe de travail constitué par le REMERA

9.11 Plateformes PREVENIR (PREvention Environnement Reproduction)

Il existe de nombreuses difficultés dans l'analyse de l'impact de l'environnement sur la reproduction qui sont liées à :

- la diversité des espèces chimiques mises en cause qui peuvent être des molécules identifiées (liste des reprotoxiques de l'Union Européenne) ou des mélanges complexes (tabac, pollution atmosphérique, mélange de pesticides, produits de dégradation thermique, produits de transformation chimique...) et les difficultés de l'identification des sources (auto-déclaration, enquêtes sur le terrain) ;
- les relations dose-effet qui ne sont pas établies et des interactions probables de certains polluants (perturbateurs endocriniens avec des effets agonistes et antagonistes) pour lesquels est évoqué un « effet cocktail » ;
- les relations temps-effet, qui concerne aussi bien la période pré-conceptionnelle que la grossesse elle-même : le découpage et l'individualisation de ces périodes d'exposition peut être difficile à faire à l'échelon individuel ;
- la prise en compte des autres facteurs étiologiques, parfois évidents (prises médicamenteuses, maladies associées, infections intercurrentes), parfois plus discutables (activités physique, risques psycho-sociaux...) ;
- la notion d'imputabilité individuelle qui est difficile à établir.

Le réseau des plateformes PREVENIR (PREvention Environnement Reproduction) est un réseau de cinq plateformes pluridisciplinaires mises en place en France ces dernières années : ARTEMIS (Bordeaux), CREER (Marseille), REPROTOXIF (AP-HP (Fernand Widal)), MATEREXPO-REPROTOXIF (CHIC Créteil) et PRE2B (Rennes). Les plateformes ont mis en place des partenariats avec les ARS au niveau local et avec l'ANSES et Santé Publique France au niveau national.

Ces plateformes sont dédiées à l'évaluation des expositions environnementales chez des patients présentant des troubles de la fertilité, des pathologies de la grossesse (retard de croissance intra-utérin, pré-éclampsie, mort foetale in utero, prématurité) et des malformations congénitales (cardiaques, digestives, urogénitales) permettant la préconisation de messages de prévention ciblés. En effet, la découverte d'une exposition professionnelle ou domiciliaire à des facteurs de risques environnementaux avérés ou présumés doit entraîner la mise en place d'actions de prévention visant à optimiser le futur. Les facteurs de risque sur la reproduction investigués dans le cadre de la prise en charge ont été définis préalablement à partir d'une revue des données scientifiques existantes. Les facteurs de risque sur la reproduction retenus, sont des facteurs de risque avérés ou présumés. Les facteurs de risque peuvent être regroupés en 11 catégories : les contraintes physiques et organisationnelles, les agents physiques, les agents biologiques, les pesticides, les médicaments, les solvants, les fumées complexes, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les réactifs chimiques, le monoxyde de carbone et les métaux.

La prise en charge se déroule en plusieurs étapes. Une consultation médicale durant laquelle est expliqué au couple que cette prise en charge environnementale n'a pas pour objectif d'expliquer la survenue de la maladie mais a un objectif de prévention. En effet l'imputabilité à un niveau individuel reste difficile à établir entre des expositions environnementales et la survenue de troubles de la fertilité, de pathologies de la grossesse ou de malformations congénitales. Le couple a ensuite un entretien avec préventeur ou une infirmière. Cet entretien est un recueil d'informations destiné à identifier à partir des situations d'expositions des

patients en milieu professionnel et dans l'environnement général, les expositions à des facteurs de risque sur la reproduction. Durant l'entretien, des messages de prévention adaptés et ciblés sur les activités des couples sont donnés et expliqués. Un temps important de l'entretien est passé également sur la prise en compte des consommations de tabac et d'alcool. Suite à l'entretien une analyse plus approfondie est réalisée par un ingénieur en environnement pour identifier les facteurs de risque sur la reproduction ainsi que les mesures de prévention associées. Selon les résultats du bilan clinique et du bilan d'exposition environnementale, des examens de biométrie (plombémie) et /ou investigations complémentaires peuvent compléter le bilan.

Remerciements

Le Comité d'Experts Scientifiques sur les ATMS souhaite adresser ces plus vifs remerciements aux médecins généticiens du groupe d'expertise clinique collective, aux médecins et professionnels de santé des maternités et structure de santé en Loire Atlantique qui ont participé à la collecte des pièces des dossiers médicaux.

Citation suggérée : Santé publique France, Anses. Complément au rapport du comité d'experts scientifiques sur les Agénésies Transverses des Membres Supérieurs (ATMS), publié le 11 juillet 2019. Saisine n° 2018-SA-0242 « Demande d'avis relatif à l'existence de cas groupés d'agénésie transverse des membres supérieurs dans des zones géographiques restreintes de trois départements (Ain, Morbihan et Loire-Atlantique) ». DÉPÔT LÉGAL : MAI 2021