

Clusters de malformations : une trop longue controverse

Jacques Estève, *Epidémiologiste* estevejacques@neuf.fr

Elisabeth Gnansia, *Médecin généticienne, Présidente du Conseil Scientifique de Remera*
elisabeth.gnansia@sfr.fr

Un cluster¹ d'un type rare et très spécifique de malformation congénitale², a été observé dans trois départements en France : Ain, Morbihan, et Loire-Atlantique, mais la réalité de cet excès a été mise en doute par Santé Publique France (SpF) pour le département de l'Ain. La méthodologie utilisée par SpF pour arriver à cette conclusion a été contestée. Le vif débat qui a suivi semblait achevé, mais certains scientifiques ont jugé opportun de relancer la polémique sur la réalité de l'excès de cas observés dans le département de l'Ain.^{3,4} Ces publications apparaissent alors que la controverse s'était apaisée et que les responsables des registres pensaient pouvoir reprendre sereinement leur travail. Sans insister sur l'aspect insultant et inapproprié de ces publications, nous pensons qu'elles ajoutent de la confusion à une situation qui n'en avait pas besoin. Le débat est souhaitable, il est la garantie du progrès, mais la vérité scientifique ne relève pas d'une sorte d'infailibilité pontificale comme semblent le suggérer les auteurs de ces deux publications. Il est vrai que la presse non spécialisée a largement documenté avec plus ou moins de pertinence la controverse. La consultation d'internet avec la phrase « naissance de bébés sans bras en France » produit un nombre impressionnant d'articles. Quelques-uns laissent songeur, et montrent à quel point la situation reste confuse et peu favorable à la reprise d'un débat sans préjugé.

Il nous a semblé nécessaire de tenter d'expliquer les raisons de l'impasse actuelle en revenant sur l'histoire des naissances de bébés sans bras ou sans main afin de démêler l'étrange mélange de science et de politique qui caractérise cette controverse.

L'histoire commence en 2010 avec le signalement de deux cas d'ATMS survenant dans la clientèle d'un médecin généraliste de l'Ain, les enfants résidant à très courte distance l'un de l'autre. Nous la ferons commencer en 2016, alors que 7 cas sont survenus depuis 2010 dans cette région du département de l'Ain, et que le compte rendu d'une réunion organisée par SpF sur le sujet apparaît dans la presse⁵. En réalité, ce sont 14 cas « groupés » de cette même pathologie qui ont été observés en France : quatre bébés nés entre 2011 et 2013 dans un village du Morbihan et trois enfants scolarisés dans une école maternelle de Loire Atlantique sont nés avec la même malformation en 2007 et 2008. SpF affirme que « *les investigations ont été faites. Aucune cause commune n'a pu être établie* ». Néanmoins SpF assure rester vigilante, et assure que les résultats des investigations feront l'objet d'un compte rendu aux familles. C'est le début d'une sérieuse différence d'interprétation des données disponibles entre SpF et le registre Rhône Alpes des malformations

¹ Terme anglais utilisé en épidémiologie désignant une zone géographique isolée où on a observé un excès de cas d'une pathologie dans une période de temps limitée. Quelquefois traduit par agrégat en français.

² Agénésie transverse des membres supérieurs, (ATMS), dont la prévalence est estimée à $1,3 \times 10^{-4}$ à partir des registres qui couvrent 20% des naissances françaises

³ Affaire des bébés sans bras. C. Hill, *Revue du Praticien*. 2018, 68 :1061-2. Réponses, 2019, 69 : 253-5 et 256-8

⁴ *Science & Pseudo-Sciences*, 4/ 2019

⁵ Malformations congénitales : d'étranges coïncidences. P. Santi. *Le Monde* 26/09/2016

congénitales (Remera). Sa directrice en fait état dans un éditorial publié fin 2016⁶ dans « Environnement Risques et Santé ». Bien que le contenu soit plutôt factuel, le ton de l'éditorial est très critique vis-à-vis de SpF. On ne le lui pardonnera pas. Fin du premier acte

En 2017 les financements de Remera par l'Inserm et la région Auvergne-Rhône-Alpes sont supprimés et ceux attribués par SpF sont suspendus en 2018. Cet assèchement des finances du registre est l'objet d'un article du monde⁷. SpF considère qu'il doit réagir et publie un communiqué de presse le 4 octobre 2018⁸, expliquant qu'il a tout fait selon les règles de l'art et on y lit notamment ; « suite à l'investigation...dans L'Ain, l'analyse ne met pas en évidence un excès de cas par rapport à la moyenne nationale ...SpF n'a pas identifié [d']exposition commune, l'absence d'hypothèse... ne permet pas d'orienter des investigations complémentaires». En revanche les deux clusters du Morbihan et de la Loire Atlantique sont cette fois tous deux considérés comme « significatifs » mais on n'a pas non plus pour eux d'hypothèse d'exposition commune. La seule solution proposée est de continuer la surveillance, et donc ... d'attendre que d'autres cas se produisent. L'analyse épidémiologique détaillée de chacun des trois clusters est fournie en référence dans le communiqué. Pour l'Ain,⁹ la situation qui y est décrite est l'occurrence de 7 cas se produisant dans une région représentant moins de 16% de la surface du territoire. Sans surprise, en rapportant ce nombre de cas à la totalité des naissances du département pendant la période d'étude on retrouve la prévalence « nationale ». Ni la concentration des cas dans cette petite partie de l'Ain ni l'absence de cas dans le reste du département n'a attiré l'attention de l'analyste, pas plus que celle de SpF qui assume la paternité de ce rapport non signé. Comme la directrice de Remera a toujours soutenu qu'une concentration anormale et statistiquement significative de cas d'ATMS s'était produite dans l'Ain, l'affirmation qu'il n'y a rien de suspect dans ce département mais qu'au contraire les deux autres clusters sont significatifs est une façon de suggérer que Remera (sa Directrice, son statisticien, son conseil scientifique) n'a pas la compétence nécessaire pour déterminer si un cluster existe ou non. Cette suggestion est reprise plus explicitement par un article de l'Express¹⁰ dans lequel un portrait peu flatteur de la directrice de Remera est fait par les personnes que le journaliste a interrogées. On assiste alors à une véritable campagne de dénigrement et les subventions étant supprimées, les Hospices Civils de Lyon, qui gèrent le personnel du registre, annoncent qu'ils ne pourront plus le rémunérer. Les lettres de licenciement pour toutes les personnes travaillant au registre sont prêtes à être envoyées. Fin du deuxième acte.

Stéphane Foucart, journaliste au Monde, conscient de la faiblesse statistique du rapport de SpF sur le cluster de l'Ain nous contacte et publie avec notre accord la probabilité d'observer 7 cas sur les 5738 naissances observées dans l'ensemble des villages de l'Ain où un cas a été découvert. Ce chiffre à lui seul ne prouve évidemment rien quant à la réalité d'un cluster puisque ce serait exactement le même chiffre si les villages étaient distribués au hasard dans le département de l'Ain. Il faudrait le corriger sur la base d'une évaluation de la proximité des villages, ce qui sera expliqué ci-dessous. Développer les arguments nécessaires n'est pas adapté à une communication dans un journal comme Le Monde. En revanche la probabilité publiée est très faible et aura l'effet escompté. Les deux autres biostatisticiens contactés ont l'élégance de laisser faire et utilisent des arguments différents pour montrer qu'en matière de statistique Remera a fait l'analyse

⁶ ERS 2016 ; 15 465-468

⁷ Stéphane Foucart Le Monde 15/09/2018

⁸ Santé Publique France : Surveillance des anomalies congénitales. Communiqué de presse, 4/10/2018

⁹ Investigation d'une suspicion d'agrégat spatio-temporel de malformations congénitales dans le département de l'Ain. Saint-Maurice : Santé publique France, 2018. 9 p.

¹⁰ L'autre mystère des bébés sans bras de l'Ain. L'Express 16/10/2018

adéquate et que SpF a commis une erreur en affirmant qu'il n'y avait pas de cluster dans le département de l'Ain¹¹. Cet article a déclenché une tempête médiatique dans laquelle les arguments politiques, écologiques habituels sont invoqués ainsi que la nécessité de protéger les lanceurs d'alerte. La ministre de la santé, interrogée sur le sujet constate que les scientifiques ne sont pas d'accord, et déclare que Remera doit retrouver son financement et que des investigations doivent être menées. Elle saisit alors SpF et l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (Anses). La controverse s'apaise, au moins en apparence, et chacun retourne à son travail ou à d'autres controverses. Fin du troisième acte

Malheureusement un article publié fin 2018 dans la Revue du Praticien² reprend la controverse et essaye de nouveau de prouver qu'il n'y a pas de cluster dans l'Ain ; nous avons fait l'erreur d'y répondre, ce qui a permis à son auteure de publier en mars 2019 une « réfutation » de notre réponse encore plus agressive. On est loin d'une saine discussion scientifique.

Pour être complet il est nécessaire d'ajouter à ce texte quelques remarques sur la réalité du cluster de l'Ain.

Dans l'article de l'express déjà cité⁸ le journaliste interroge la Présidente du comité d'évaluation des registres : « *sept enfants concernés en six ans dans un territoire aussi restreint, n'est-ce pas anormal ?* ». « Non », répond-elle, « *quand on connaît le sophisme du tireur texan* » (Un individu qui veut prouver son talent tire une série de balles sur la porte d'une grange, avant de dessiner une cible autour des impacts et s'écrier « je suis un tireur d'élite ») « *c'est exactement ce qu'a fait Emmanuelle Amar* », ajoute-t-elle, « *en définissant la zone d'étude après avoir repéré les malformations...* ». Cette histoire est bien un sophisme, une proposition qui a l'apparence de la logique, mais qui est en fait un raisonnement erroné construit avec l'intention de tromper. Si celui ou celle qui l'utilise croit à son énoncé, c'est dommage pour lui ou elle. En effet si le fameux tireur n'est pas doué il sera incapable de réaliser un tir groupé et l'ajout d'une cible ne changera rien au manque de précision de son tir. En termes de statistique il pourra corriger le biais mais pas la variance. Pour prolonger l'analogie, imaginons que la porte de la grange soit la carte du département de l'Ain, que la cible soit circulaire et qu'elle ait la surface définie par le cluster, soit 15.7% de celle du département, si le tireur n'est pas très doué les impacts seront distribués presque au hasard sur la surface de l'Ain et la probabilité que les 7 impacts soient inclus dans la surface de la cible est quasi nulle ($0.157^7=0.0000024$).

Oublions donc le tireur texan, si souvent invoqué dans les problèmes d'agrégat, et revenons aux malformations. Comme il a été dit plus haut le calcul du nombre de malformations rapporté au nombre de naissances dans les villages où un cas a été observé ne prouve rien si on n'y ajoute pas une mesure de proximité des cas enregistrés. Il semble que pour SpF, la seule proximité qui vaille est l'appartenance des cas au même village (cf. : « *cette méthode détecte un agrégat dans le Morbihan et en Loire-Atlantique et pas dans l'Ain* »). La seule raison pour laquelle il n'y aurait pas de cluster dans l'Ain serait-elle que les cas sont survenus dans des communes distinctes ? Cependant si les villages n'étaient séparés les uns des autres que par forêts et terres agricoles, la probabilité citée dans Le Monde⁹ aurait la même valeur démonstrative¹² que pour les deux autres clusters, en dépit du relatif éloignement de ces villages. Le nombre de naissances à prendre en compte serait alors les 5738 observées dans l'ensemble de ces communes.

Comme d'autres villages dans lesquels aucun cas n'a été observé séparent ceux où il y a un cas, répondre à la question de l'existence d'un cluster dans cette région nécessite de connaître le nombre de naissances

¹¹ Le Monde 17/10/2018

¹² Valeur souvent exagérée: l'observation extrême d'une distribution, détectée *a posteriori*, n'a pas la distribution parente

survenues entre 2009 et 2014 dans l'ensemble de ces communes afin d'obtenir le dénominateur correct auquel rapporter les 7 cas observés. Bien que cette information soit connue du registre, on n'a pas jugé nécessaire de l'utiliser lors de la rédaction de la réponse à la Revue du Praticien, car, considérant la valeur infime de la probabilité publiée dans Le Monde, il est presque sûr que la correction fournira une probabilité qui gardera sa signification statistique. Il est facile de s'en convaincre en calculant le nombre de naissances qu'il faudrait observer dans cette région entre 2009 et 2014 pour que cette probabilité soit supérieure ou égale à 0.05. Le calcul donne 19326 naissances¹³ soit 46% des naissances du département entier. Il est invraisemblable que 46% des naissances se produisent dans 15.7% du territoire même si la distribution des naissances est très hétérogène. Dans la réponse à la Revue du Praticien nous n'avons pas dit autre chose.

Nous ajouterons que Remera n'a jamais utilisé ce type d'argument mais a préféré, à juste titre, utiliser la statistique de Kulldorff¹⁴ qui ne définit pas la région suspecte par un excès de cas observés *a posteriori*, mais construit un algorithme qui détecte la région qui a le plus de chances d'être celle où la pathologie est la plus fréquente comparée au reste du territoire du registre. Cette approche qui fera l'objet d'une publication après mise à jour des données¹⁵ est actuellement une des plus satisfaisantes pour montrer l'existence d'une région suspecte et la localiser précisément.

L'auteur de *la Revue du Praticien* a préféré répondre à nos observations en nous attribuant des arguments erronés que nous n'avions pas utilisés. C'est une méthode assez habile mais tout à fait malhonnête pour soutenir une fois encore que l'excès de cas observé dans l'Ain n'existe pas. Cette nouvelle approche, comme celle de SpF lors de sa conférence de presse, est indéfendable. La stratégie qui consiste à imputer une grossière erreur à l'adversaire pour faire disparaître la sienne n'y change rien. Fin de l'histoire ?

Epilogue. La survenue d'un nombre anormal de pathologies graves suscite inévitablement émotion et anxiété dans la population, si bien que les journalistes en rendent compte et les politiques s'en emparent. L'histoire des bébés sans bras ne fait pas exception à la règle. Ce qui est plus inhabituel dans ce cas est le manque de sang-froid de certains scientifiques. La situation actuelle voit en effet s'opposer deux camps : les partisans de la réalité d'un cluster (dont nous sommes, on l'aura compris), et ceux qui nient cette réalité. Les premiers défendent la nécessité du déclenchement rapide d'une enquête de terrain à visée étiologique, et les seconds sont enclins à conclure à un non-événement, préconisant de « continuer la surveillance ». Les premiers ont proposé des hypothèses, ainsi qu'une stratégie pour mener l'enquête¹⁶, les seconds continuent de développer des arguments statistiques, à notre sens erronés. Le vocabulaire est emprunté au champ sémantique du conflit, et c'est regrettable, parce que si aucune enquête n'est décidée, cela correspondra à une défaite de la santé publique.

¹³ Pour faire ce calcul on a utilisé la probabilité $1.7 \cdot 10^{-4}$ utilisée dans le rapport de SpF et non $1.3 \cdot 10^{-4}$ valeur obtenue dans une mise à jour récente

¹⁴ Martin Kulldorff. A Spatial Scan Statistic. Commun.Statist. Theory Meth.,26(6) 1481-1496 (1997)

¹⁵Après prise en compte des 9 cas éligibles survenus entre 2009 et 2014 L'analyse confirme l'existence d'un cluster dans l'Ain contenus dans un cercle ayant un rayon légèrement plus faible et dont le centre est déplacé de quelques kilomètres

¹⁶ Remera. Note d'étape N°2. Agrégats spatio-temporels de cas d'agénésie transverse du membre supérieur en France. Comment progresser dans la recherche des causes ? https://www.remera.fr/wp-content/uploads/2019/04/Cluster-ATMS_méthodologie-de-recherche-des-causes-V3-10042019-B.pdf