

> **SOMMAIRE // Contents**

ARTICLE // Article

Signalement de cas groupés de syndromes de choc toxique staphylococcique d'origine menstruelle, Pays de la Loire, 2013 et 2016  
// Reporting of clusters of staphylococcal toxic shock syndrome linked to menstruation, Pays de la Loire (France), 2013 and 2016 .....p. 32

**Delphine Barataud et coll.**

Santé publique France, Cire Pays de la Loire, Nantes, France

ARTICLE // Article

Mise en place d'une surveillance spatialisée des malformations congénitales à La Réunion : choix méthodologiques // Implementation of spatial surveillance of congenital malformations in Reunion Island (France): Methodological choices .....p. 38

**Hanitra Randrianaivo et coll.**

Registre des malformations congénitales de La Réunion (Remacor), CHU de La Réunion, Saint-Pierre, France

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de Santé publique France. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'oeuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://invs.santepubliquefrance.fr>

**Directeur de la publication** : François Bourdillon, directeur général de Santé publique France  
**Rédactrice en chef** : Judith Benrekassa, Santé publique France, [redaction@santepubliquefrance.fr](mailto:redaction@santepubliquefrance.fr)  
**Rédactrice en chef adjointe** : Jocelyne Rajnchapel-Messaï  
**Secrétaire de rédaction** : Farida Mihoub  
**Comité de rédaction** : Juliette Bloch, Anses; Isabelle Bonmarin, Santé publique France; Sandrine Danet, HCAAM; Cécile Durand/Damien Mouly, Cire Occitanie; Bertrand Gagnière, Cire Ouest; Isabelle Grémy, ORS Ile-de-France; Romain Guignard, Santé publique France; Françoise Hamers, Santé publique France; Nathalie Jourdan-Da Silva, Santé publique France; Valérie Ollé, Santé publique France; Sylvie Rey, Drees; Hélène Therre, Santé publique France; Philippe Tuppin, CnamTS; Sophie Vaux, Santé publique France; Agnès Verrier, Santé publique France; Isabelle Villena, CHU Reims.  
**Santé publique France** - Site Internet : <http://www.santepubliquefrance.fr>  
**Préresse** : Jouve  
**ISSN** : 1953-8030

## SIGNALEMENT DE CAS GROUPÉS DE SYNDROMES DE CHOC TOXIQUE STAPHYLOCOCCIQUE D'ORIGINE MENSTRUELLE, PAYS DE LA LOIRE, 2013 ET 2016

// REPORTING OF CLUSTERS OF STAPHYLOCOCCAL TOXIC SHOCK SYNDROME LINKED TO MENSTRUATION, PAYS DE LA LOIRE (FRANCE), 2013 AND 2016

Delphine Barataud<sup>1</sup> (delphine.barataud@santepubliquefrance.fr), Anne Tristan<sup>2</sup>, Anne-Gaëlle Ranc<sup>2</sup>, Jean-Michel Liet<sup>3</sup>, Nicolas Joram<sup>3</sup>, Elise Launay<sup>3</sup>, Soizic Tiriau<sup>4</sup>, Dominique Merrien<sup>5</sup>, Christiane Michalewicz<sup>6</sup>, Bruno Hubert<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Santé publique France, Cire Pays de la Loire, Nantes, France

<sup>2</sup> Centre national de référence des Staphylocoques, Lyon, France

<sup>3</sup> Service de réanimation pédiatrique, pédiatrie, CHU de Nantes, France

<sup>4</sup> Service de pédiatrie, CHD de la Roche-sur-Yon, France

<sup>5</sup> Service de médecine post-urgence, CHD de la Roche-sur-Yon, France

<sup>6</sup> Agence régionale de santé des Pays de la Loire, Cellule de veille et d'alerte, Nantes, France

Soumis le 15.09.2017 // Date of submission: 09.15.2017

### Résumé // Abstract

**Contexte** – Des cas de syndromes de choc toxique staphylococcique (CTS) liés à l'utilisation de tampons périodiques ont été signalés à deux reprises en Pays de la Loire, en raison de leur survenue rapprochée dans le temps : 2 cas en 2013 et 3 cas en 2016, dont des sœurs jumelles. Il s'agit d'une affection rare (environ 20 cas décrits en France par an par le Centre national de référence (CNR) des Staphylocoques), causée par une souche de *Staphylococcus aureus* productrice de toxine TSST-1. Des investigations épidémiologiques et microbiologiques ont été menées pour décrire ces deux épisodes de cas groupés.

**Méthodes** – Les cas étaient définis selon les critères cliniques et biologiques des *Centers for Disease Control and Prevention* (États-Unis). Un questionnaire a été complété pour chaque cas afin de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et l'utilisation de tampons par les jeunes filles. Un risque individuel de récurrence, caractérisé par l'absence d'anticorps sériques dirigés contre la toxine TSST-1, a été évalué par le CNR des Staphylocoques.

**Résultats** – Parmi les 5 cas de CTS, 3 étaient certains et 2 autres probables mais confirmés par la bactériologie. Une mauvaise utilisation des tampons a été décrite : le tampon était porté la nuit (soit une durée d'utilisation supérieure à huit heures) par 4 cas et utilisé avant la date attendue des règles pour un cas. L'ensemble des cas présentait un risque accru de récurrence impliquant d'éviter l'utilisation de tampons vaginaux.

**Discussion** – Le risque de développer un CTS d'origine menstruelle est le plus souvent associé au mésusage des tampons périodiques. Il est important d'évaluer le risque de récurrence chez ces jeunes filles par la recherche d'anticorps protecteurs contre la toxine.

**Background** – Some cases of staphylococcal toxic shock syndromes linked to the use of periodic tampons were reported on two occasions in the Pays de la Loire, due to the occurrence close in time: 2 cases in 2013 and 3 cases in 2016, including twin sisters. This is a rare condition (about 20 cases described per year in France by the National Reference Centre (CNR Staphylocoques) caused by a strain of TSST-1 toxin-producing *Staphylococcus aureus*. Epidemiological and microbiological investigations were conducted to describe reported cases, in both episodes, according to their clinical signs, biological results and risk factors.

**Methods** – Cases were defined according to the clinical and biological criteria of the *Centers for Disease Control and Prevention* (USA). A questionnaire was completed for each case to describe the clinical, biological characteristics, and the use of tampons by girls. An individual risk of recurrence, characterized by the absence of serum antibodies to the TSST-1 toxin, was assessed by the CNR Staphylocoques.

**Results** – Among the 5 cases of STSS, 3 cases were certain and 2 others probable but confirmed by bacteriology. A bad use of the tampons was described: tampon was worn at night (a duration of use greater than 8 hours) by 4 cases and used before the expected date of the menstruations for one case. All cases had an increased risk of recurrence and has to avoid using vagina tampons.

**Discussion** – The risk of developing a menstrual TSS is most often associated with the misuse of tampons. It is important to estimate the risk of recurrence in these girls by looking for protective antibodies against the toxin.

---

**Mots-clés** : *Staphylococcus aureus*, Syndrome de choc toxique, TSST-1, Cas groupés, Tampon périodique  
// **Keywords** : *Staphylococcus aureus*, Menstrual toxic shock syndrome, TSST-1, Cluster, Periodic tampon

---

## Introduction

Le syndrome de choc toxique staphylococcique (CTS) est une affection rare potentiellement sévère, causée par une souche de *Staphylococcus aureus* productrice de la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1). Cette toxine est un superantigène provoquant une cascade inflammatoire systémique, favorisée par l'absence ou une quantité insuffisante d'anticorps anti-TSST-1<sup>1</sup>.

Le CTS d'origine menstruelle (CTS-M) a été décrit pour la première fois en 1978 par Todd et coll.<sup>2</sup>. Une augmentation très importante du nombre de cas de CTS, principalement chez des jeunes femmes, a été identifiée en 1980 aux États-Unis, mettant en évidence un lien entre le CTS-M et le port d'un tampon périodique<sup>3,4</sup>. Une marque, RELY®, avait alors été mise en cause ; elle commercialisait des tampons occlusifs et hyperabsorbants. Les études menées à l'époque ont conduit à la mise en œuvre de recommandations/réglementations sur la fabrication des tampons (pouvoir absorbant, composition...), diminuant ainsi l'incidence des CTS. Aux États-Unis, la déclaration des CTS est devenue obligatoire en 1980.

En France, la surveillance des CTS est assurée par le Centre national de référence (CNR) des Staphylocoques à Lyon, qui recueille des données sur les cas et analyse les souches de staphylocoque transmises par des cliniciens ou des biologistes à des fins diagnostiques et épidémiologiques. Le CNR recense en moyenne une vingtaine de cas de CTS-M par an. Les quatre facteurs requis pour le développement de CTS-M semblent être : une colonisation vaginale par une souche de *S. aureus* toxigène, la production de TSST-1, la pénétration à travers l'épithélium vaginal d'une quantité suffisante de TSST-1 pour causer la pathologie et l'absence ou le titre insuffisant d'anticorps neutralisants cette toxine<sup>1</sup>.

Maladie peu connue du grand public, elle fait l'objet d'une couverture médiatique importante depuis quelques années. Le CNR et Santé publique France ont rappelé, par une mise au point publiée en mai 2017, que les données recueillies ne mettaient pas en évidence d'augmentation significative du nombre de cas rapportés de CTS-M au cours des six dernières années mais qu'il fallait maintenir une surveillance<sup>5</sup>.

## Signalement

En Pays de la Loire, l'Agence régionale de santé (ARS) a été alertée à deux reprises de plusieurs cas de CTS-M chez des jeunes filles, dont la survenue était rapprochée dans le temps : 2 cas en 2013 et 3 cas en 2016, dont des sœurs jumelles. Ces signalements avaient été effectués spontanément par les cliniciens ayant pris en charge les patientes, s'inquiétant de la concomitance de la survenue de ces cas. La Cellule d'intervention en région (Cire) Pays de la Loire de Santé publique France a été saisie par l'ARS pour une aide à la caractérisation du signal et à l'investigation.

L'objet de cet article est de décrire les cas signalés lors de ces deux épisodes en termes de signes cliniques, de résultats bactériologiques et de facteurs de risque.

## Méthodes

### Investigation épidémiologique

La démarche d'investigation retenue par la Cire, en lien avec l'ARS des Pays de la Loire et le CNR Staphylocoque pour les deux épisodes, a été de :

- décrire précisément le mode d'utilisation des tampons vaginaux par les 5 cas et la chronologie de survenue du CTS par rapport à la période menstruelle ;
- s'assurer que les mesures de gestion individuelles étaient bien initiées, notamment l'évaluation du risque individuel de récurrence ;
- confirmer l'absence d'autres cas similaires diagnostiqués dans la région sur une même période.

Nous avons utilisé la définition d'un syndrome de choc toxique des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, États-Unis) regroupant plusieurs critères biologiques associés à des critères cliniques (listés dans le tableau 1). La présence des cinq critères cliniques permet de définir un cas certain et celle de quatre d'entre eux un cas probable<sup>6</sup>.

Tableau 1

### Critères cliniques et biologiques de diagnostic d'un syndrome de choc toxique, définition des *Centers for Disease Control and Prevention* (États-Unis) [6]

Critères cliniques
1. Hypotension artérielle $\leq 90$ mmHg
2. Fièvre $\geq 38,8^\circ\text{C}$
3. Rash diffus maculo-érythrodermique
4. Desquamations (paumes et plantes surtout, 1 à 2 semaines après les premiers symptômes)
5. Manifestations systémiques (trois ou plus parmi celles citées ci-dessous) :
– Digestives : vomissements, diarrhée, douleurs abdominales
– Musculaires : myalgies, augmentation des CPK ( $\geq 2$ fois la normale)
– Hyperhémie des muqueuses : vaginale, oropharyngée, conjonctivale
– Rénales : hyperurémie ( $\geq 2$ fois la normale), hypercréatinémie ( $\geq 2$ fois la normale), leucocyturie sans infection urinaire
– Hématologiques : thrombopénie ( $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ )
– Neurologiques : désorientation, altération de la conscience
– Hépatiques : augmentation de la bilirubine totale, élévation ALAT ou ASAT ( $\geq 2$ fois la normale)
Critères biologiques
6. Résultats négatifs pour les tests suivants (si pratiqués) :
– Sérologies négatives pour rickettsiose, leptospirose et rougeole
– Cultures négatives pour liquide céphalorachidien et sang (hémocultures parfois positives à <i>S. aureus</i> )

Un cas confirmé par la bactériologie était caractérisé par l'isolement de la souche de *S. aureus* producteur de la TSST-1.

Un cas de CTS d'origine menstruelle était défini par la survenue des symptômes pendant la période de menstruation ou jusqu'à trois jours suivant la fin des règles.

Lors de chaque investigation, en 2013 et en 2016, un questionnaire exploratoire standardisé a été complété pour chaque cas par téléphone auprès des cliniciens, des cas et de leur famille. Il recueillait les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques et des informations sur l'utilisation des tampons. Les données de la fiche de recueil des données médicales en cas de suspicion de choc toxique staphylococcique du CNR, qui accompagnait chaque prélèvement à analyser, ont été consultées.

Chaque entretien avec des cas était précédé, pour les mineures, d'une information donnée aux parents par téléphone par un médecin de l'ARS, et suivi par des recommandations d'utilisation des tampons.

### Investigation microbiologique

Des examens bactériologiques ont été réalisés sur des hémocultures et des prélèvements vaginaux. Un génotypage a été réalisé sur les souches de *S. aureus* isolées pour rechercher des gènes producteurs de toxines.

Un risque individuel de récurrence est associé à l'absence d'anticorps sériques dirigés contre la toxine TSST-1. Un dosage initial des anticorps anti-TSST-1

a été réalisé par le CNR pour chaque cas. Une séroconversion a été recherchée par un 2<sup>e</sup> prélèvement réalisé trois semaines plus tard.

### Recherche active de cas

Une recherche active (par téléphone et courriel) d'autres cas de CTS-M en région Pays de la Loire a été effectuée, aux moments des signalements (2013, 2016), auprès des services de réanimation adulte et pédiatrique de la région, du Centre anti-poison et du CNR des Staphylocoques.

Cette recherche de cas a été complétée par une analyse régionale des données des résumés de passages aux urgences. Le code de la CIM-10 (Classification internationale des maladies – 10<sup>e</sup> révision) utilisé était A483, correspondant à un syndrome de choc toxique.

## Résultats

### Investigation épidémiologique

#### Description clinique des 5 cas

Parmi les 5 cas de CTS, 3 cas présentant l'ensemble des cinq critères cliniques ont été classés comme certains. Les 2 autres étaient probables : une desquamation cutanée secondaire au rash n'a pas été observée ; cependant, les quatre autres critères cliniques étaient présents. L'évolution a été favorable pour tous les cas.

Le tableau 2 présente une synthèse des caractéristiques des 5 jeunes filles. Elles étaient âgées

Tableau 2

### Synthèse des caractéristiques des cas de choc toxique staphylococcique menstruel, Pays de la Loire (France), épisodes de 2013 et 2016

Caractéristiques	Cas A	Cas B	Cas C	Cas D	Cas E
<b>Épisodes</b>	2013	2013	2016	2016	2016
<b>Département de résidence</b>	Vendée (85)	Loire-Atlantique (44)	Vendée (85)	Vendée (85)	Vendée (85)
<b>Âge à la première utilisation de tampons</b>	12 ans	12 ans	14 ans	14 ans	14 ans
<b>Âge lors de l'infection</b>	15,5 ans	12 ans	18 ans	18 ans	21 ans
<b>Délai entre début des règles et signes cliniques</b>	3 jours	4 jours	2 jours	2 jours	2 jours
<b>Critères cliniques [1]</b>					
1. Fièvre ( $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ )	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
2. Éruption maculeuse diffuse (rash)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
3. Desquamation cutanée secondaire (dans les 2 semaines suivant le rash)	Oui	Non	Oui	Non	Oui
4. Hypotension	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
5. Atteinte multi-systémique*	Oui (5/7)	Oui (6/7)	Oui (6/7)	Oui (5/7)	Oui (3/7)
<b>Identification de la souche de <i>S. aureus</i> dans un prélèvement vaginal</b>	Non	Oui	Non	Oui	Oui
<b>Identification toxine TSST-1</b>		+		+	+
<b>Hémocultures</b>	–	–	–	–	–
<b>Traitement associant un agent anti-toxinique (clindamycine) à une <math>\beta</math>-lactamine</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

\*Atteinte multisystémique si présence d'au moins 3 de ces 7 critères : digestive, musculaire, hyperhémie muqueuse, rénale, hépatique, hématologique, neurologique.

de 12 à 21 ans et toutes ont été hospitalisées en réanimation. Au début de la maladie, les cas présentaient un tableau fébrile sans autre signe spécifique. Aucun antécédent médical gynécologique n'a été décrit pour les 5 cas. Cependant, le cas D a rapporté des épisodes antérieurs et répétés de fatigue et de vertiges survenus pendant ses règles avec l'utilisation de tampons.

Un lien entre la survenue du CTS et le port de tampons périodiques a été proposé par les cliniciens en l'absence d'autres portes d'entrée décrites (notamment des lésions cutanées). Le délai médian entre le début des règles et la survenue des premiers signes cliniques était de 2 jours (étendue 2-4 jours).

### Recherche de facteurs de risque (tableau 3)

Au moment de l'infection, l'antériorité d'utilisation de tampons variait de un an à sept ans.

Les jeunes filles ont jugé que les niveaux d'absorption des tampons utilisés étaient en adéquation avec leur flux menstruel. Pour 4 cas, un tampon était porté la nuit, soit une durée d'utilisation en continu supérieure à 8 heures. Pour 1 cas, il avait été mis en place la nuit précédant la date attendue des règles. Aucun mésusage du tampon n'a été décrit pour le cas E.

Le lavage des mains avant et après la mise en place du tampon était variable selon les cas.

Les jeunes filles utilisaient des marques différentes de tampons, avec des types (avec ou sans applicateur) et des pouvoirs absorbants différents. Trois cas (A, C et D) utilisaient des tampons d'absorption super/super+. Le même niveau d'absorption était utilisé tout au long du cycle menstruel chez les cas A et B.

### Recherche de lien commun entre les cas

En 2013, les deux cas résidaient et fréquentaient des établissements scolaires dans deux départements différents, sans lien identifié.

En 2016, deux cas étaient des sœurs jumelles (C et D), leur commune de résidence était différente de celle du 3<sup>e</sup> cas signalé, distantes entre elles de 50 km.

### Investigation microbiologique

La mise en culture des prélèvements vaginaux des cas B, D et E, tous réalisés après une antibiothérapie, a permis d'identifier une souche de *S. aureus*. Les analyses du CNR ont conclu à une souche appartenant au complexe clonal CC30, agr3, produisant la toxine TSST-1 et l'entérotoxine A.

Le prélèvement vaginal du cas A a été mis en culture pendant 4 jours sans résultat. Concernant le cas C, la culture du prélèvement vaginal retrouvait une flore polymorphe normale. Aucune analyse bactériologique des tampons des jeunes filles n'a été réalisée.

### Évaluation de la récurrence

Toutes les jeunes filles étaient séronégatives pour les anticorps anti-TSST-1 au moment du choc toxique. Aucune séroconversion n'a été mise en évidence sur les sérums prélevés 3 semaines après le premier prélèvement.

### Recherche active d'autres cas

Aucun autre cas récent n'a été identifié par d'autres sources de données pour les deux épisodes.

### Discussion

Le signalement spontané des cliniciens reposait sur la survenue de cas de CST-M regroupés dans le temps pour chacun des deux épisodes décrits en 2013 et 2016. Les données cliniques, épidémiologiques et microbiologiques recueillies chez ces jeunes filles étaient en faveur de cas de choc toxique staphylococcique d'origine menstruelle, sans lien décrit entre elles, et attribués à une mauvaise utilisation de tampons vaginaux dans chacun des épisodes.

Tableau 3

### Recherche de facteurs d'utilisation à risque des tampons, Pays de la Loire (France), épisodes de choc toxique staphylococcique menstruel de 2013 et 2016

	Cas A	Cas B	Cas C	Cas D	Cas E
<b>Tampons</b>					
Marque	A	A	B	B	A
Absorption	Super/Super+	Régulier	Super/Super+	Super/Super+	Super
Applicateur	Oui	Oui	Non	Non	Oui
<b>Utilisation</b>					
La nuit (>8 h)	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Avant le début des règles	Non	Oui	Non	Non	Non
Fréquence de changement (pendant la journée)	<4 heures	<4 heures	4-8 heures	4-8 heures	<4 heures
<b>Lavage des mains</b>					
Après la pose	Parfois	Parfois	Oui	Oui	Oui
Avant la pose	Parfois	Parfois	Non	Non	Parfois

Alors que l'utilisation des tampons est fréquente chez les femmes, l'incidence de la maladie reste faible. La majorité des femmes sont principalement colonisées par des souches de *S. aureus* non toxigènes et présentent des anticorps anti-TSST-1 persistants<sup>1</sup>. Une étude de séroprévalence, conduite aux États-Unis, a montré que 81% des adolescentes de 13 à 18 ans avaient développé des anticorps anti-TSST-1<sup>1</sup>. Une autre étude, également menée aux États-Unis, a montré un taux d'incidence annuel du CTS-M de 1,4 cas pour 100 000 femmes âgées de 13 à 24 ans<sup>7</sup>.

Concernant les signes cliniques, trois cas ont présenté la totalité des cinq signes cliniques définissant un CTS. L'absence de desquamation cutanée secondaire observée pour deux cas était en cohérence avec d'autres études décrivant ce signe comme inconstant, avec une fréquence décrite proche de 40%<sup>6</sup>.

Les examens microbiologiques (culture du prélèvement vaginal et identification du gène producteur de TSST-1) ont permis de confirmer les deux cas probables. Ils doivent être considérés comme un élément de diagnostic complémentaire. Le clone identifié est celui qui prédomine classiquement en France et est responsable de choc menstruel. Une identification du clone a été possible, bien que les prélèvements aient été réalisés après la mise sous antibiotique.

Le mécanisme d'action joué par le tampon est encore mal connu et un cas associé à l'utilisation d'une coupe menstruelle a été rapporté dans la littérature<sup>8</sup>. Des travaux ont mis en évidence le rôle de la composition de la flore vaginale, qui faciliterait la survenue d'un CTS en augmentant la production de TSST-1<sup>9</sup>, ce qui pourrait expliquer la survenue chez des sœurs jumelles. Un projet d'étude est en cours au CNR pour étudier l'impact du microbiote vaginal dans le développement du CTS-M. Ce projet pourrait dans le futur permettre le développement de nouvelles techniques de prévention chez les personnes à risque de CTS-M<sup>5</sup>.

L'investigation menée auprès des jeunes filles a mis en évidence une mauvaise utilisation de ces tampons. Il apparaît que le risque de développer un CTS-M est lié au mésusage des tampons périodiques. Il est proportionnel à l'absorbance du tampon utilisé, à la durée d'utilisation du tampon, au nombre de tampons utilisés durant les menstruations et au nombre de jours d'utilisation de tampons<sup>10</sup>. Ainsi, les recommandations présentes sur les notices d'utilisation des tampons doivent être respectées : les tampons ne doivent être utilisés qu'en période menstruelle et changés régulièrement. L'absorbance des tampons devra être adaptée au flux des menstruations (voir encadré 1). Il est également important de rappeler les règles d'hygiène de base, notamment en matière de lavage des mains avant la mise en place et le changement de tampon.

Afin d'évaluer le risque de récurrence des cas et orienter les recommandations aux jeunes filles, les anticorps sériques dirigés contre la TSST-1 ont été recherchés par une technique développée par le CNR des Staphylocoques depuis 2010<sup>11</sup> : réalisation d'une sérologie précoce, suivie par une sérologie plus tardive 3 à 4 semaines plus tard. La persistance de l'absence d'anticorps, retrouvée pour les 5 cas, est donc indicatrice d'un risque accru de récurrence impliquant d'éviter l'utilisation de tampons vaginaux par ces jeunes filles<sup>12</sup>.

Le choc toxique staphylococcique menstruel est rare mais nécessite un diagnostic et une prise en charge rapide. Il doit être évoqué chez des femmes jeunes, sans antécédents particuliers, présentant un syndrome de choc en période menstruelle, et notamment en cas d'utilisation de tampons ou de coupes menstruelles. Suite à ces signalements, des recommandations ont été transmises aux services de réanimation de la région, encourageant le signalement des cas au CNR pour une aide au diagnostic et au suivi de la prise en charge (voir encadré 2). ■

Encadré 1

### Recommandations aux jeunes filles pour prévenir le choc toxique staphylococcique menstruel (CTS) [12]

Les jeunes filles et les femmes qui utilisent des tampons ou des coupes menstruelles peuvent prévenir le CTS et réduire les risques liés à leur utilisation en suivant les recommandations suivantes :

- lisez la notice qui accompagne les tampons et suivez toutes les instructions ;
- évitez d'utiliser des tampons si vous avez déjà reçu un diagnostic de CTS ;
- lavez-vous les mains au savon avant d'insérer ou de retirer un tampon, une coupe menstruelle ;
- changez de tampon toutes les 4 à 8 heures et évitez d'en porter la nuit : n'utilisez un tampon que pendant une partie de la journée en alternant l'utilisation des tampons et des serviettes hygiéniques. Utilisez, par exemple, des serviettes la nuit et des tampons le jour ;
- n'oubliez pas d'enlever le tampon ;
- attendez le début de vos règles avant d'utiliser un tampon. Évitez d'utiliser un tampon par mesure de précaution lorsque vous vous attendez à être menstruée d'une journée à l'autre ou pour absorber d'autres types de pertes ;
- utilisez des tampons ayant un pouvoir absorbant minimal nécessaire pour répondre à vos besoins personnels. Le risque de contracter un CTS est plus élevé avec des tampons très absorbants.

**Choc toxique staphylococcique menstruel (CTS) : recommandations aux cliniciens**

En cas de suspicion de CTS d'origine menstruelle (à envisager chez des adolescentes présentant un syndrome de choc associé à des menstruations récentes et à une utilisation de tampons) :

- retirer rapidement le tampon hygiénique et l'envoyer au laboratoire pour analyses bactériologiques ;
- confirmer l'étiologie et mettre en évidence une souche de staphylocoque par :
  - une analyse bactériologique du tampon lui-même ;
  - un prélèvement vaginal réalisé de façon précoce et si possible avant la mise sous antibiotique ;
- si une souche est identifiée, la transmettre au CNR pour rechercher la toxine ;
- évaluer le risque de récurrence par une recherche d'anticorps sériques dirigés contre la TSST-1 (analyse CNR). La persistance de l'absence d'anticorps est associée à un risque accru de récurrence impliquant d'éviter l'utilisation de tampons vaginaux [12].

**Références**

- [1] Parsonnet J, Hansmann MA, Seymour JL, Delaney ML, Dubois AM, Modern PA, *et al.* Persistence survey of toxic shock syndrome toxin-1 producing *Staphylococcus aureus* and serum antibodies to this superantigen in five groups of menstruating women. *BMC Infect Dis.* 2010;10:249.
- [2] Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I staphylococci. *Lancet.* 1978;2(8100):1116-8.
- [3] Shands KN, Schmid GP, Dan BB, Blum D, Guidotti RJ, Hargrett NT, *et al.* Toxic-shock syndrome in menstruating women: association with tampon use and *Staphylococcus aureus* and clinical features in 52 cases. *N Engl J Med.* 1980;303(25):1436-42.
- [4] Gregg MB. Le pouvoir de l'épidémiologie dans la pratique de la santé publique. *Bull Epidémiol Hebd.* 1989;(14):53-5. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/1989/14/beh\\_14\\_1989.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/1989/14/beh_14_1989.pdf)
- [5] Choc toxique staphylococcique menstruel : mise au point de Santé publique France et du Centre national de référence des Staphylocoques. [Internet]. <http://cnr-staphylocoques.univ-lyon1.fr/>
- [6] Centers for Disease Control and Prevention. Toxic-shock syndrome (other than streptococcal) (TSS). 2011 case definition. [Internet]. <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/toxic-shock-syndrome-other-than-streptococcal/case-definition/2011/>
- [7] DeVries AS, Leshner L, Schlievert PM, Rogers T, Villaume LG, Danila R, *et al.* Staphylococcal toxic shock syndrome 2000-2006: Epidemiology, clinical features, and molecular characteristics. *PLoS One.* 2011;6(8):e22997.
- [8] Mitchell MA, Bisch S, Arntfield S, Hosseini-Moghaddam SM. A confirmed case of toxic shock syndrome associated with the use of a menstrual cup. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2015;26(4):218-20.
- [9] Macphee RA, Miller WL, Gloor GB, McCormick JK, Hammond JA, Burton JP, *et al.* Influence of the vaginal microbiota on toxic shock syndrome toxin 1 production by *Staphylococcus aureus*. *Appl Environ Microbiol.* 2013 ;79(6):1835-42.
- [10] Murray RJ. Recognition and management of *Staphylococcus aureus* toxin-mediated disease. *Intern Med J.* 2005;35 Suppl 2:S106-19.
- [11] Parsonnet J, Hansmann MA, Delaney ML, Modern PA, Dubois AM, Wieland-Alter W, *et al.* Prevalence of toxic shock syndrome toxin 1-producing *Staphylococcus aureus* and the presence of antibodies to this superantigen in menstruating women. *J Clin Microbiol.* 2005;43(9):4628-34.
- [12] Médicaments et instruments médicaux. Tampons menstruels. Gouvernement du Canada. [Internet]. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-et-appareils-medicaux/tampons-menstruels.html>

**Citer cet article**

Barataud D, Tristan A, Ranc AG, Liet JM, Joram N, Launay E, *et al.* Signalement de cas groupés de syndromes de choc toxique staphylococcique d'origine menstruelle, Pays de la Loire, 2013 et 2016. *Bull Epidémiol Hebd.* 2018;(2):32-7. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/2/2018\\_2\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/2/2018_2_1.html)

## MISE EN PLACE D'UNE SURVEILLANCE SPATIALISÉE DES MALFORMATIONS CONGÉNITALES À LA RÉUNION : CHOIX MÉTHODOLOGIQUES

// IMPLEMENTATION OF SPATIAL SURVEILLANCE OF CONGENITAL MALFORMATIONS IN REUNION ISLAND (FRANCE): METHODOLOGICAL CHOICES

Hanitra Randrianaivo<sup>1</sup>, Bénédicte Bertaut-Nativel<sup>1</sup>, Mathilde André<sup>1</sup>, Mireille Irabe<sup>1</sup>, Pierre-Yves Robillard<sup>2</sup>, Brahim Boumahni<sup>3</sup>, Morgan Mangeas<sup>4</sup>, Emmanuel Roux<sup>4</sup>, Téséphore Yao Brou<sup>4</sup>, Patrick Gérardin<sup>5</sup>, Laurent Filleul<sup>6</sup>, Vincent Herbreteau<sup>4</sup> (vincent.herbreteau@ird.fr)

<sup>1</sup> Registre des malformations congénitales de La Réunion (Remacor), CHU de La Réunion, Saint-Pierre, France

<sup>2</sup> Centre d'études périnatales Océan Indien (EA 7388), CHU de La Réunion, Saint-Pierre, France

<sup>3</sup> Service de réanimation néonatale et pédiatrique, CHU de La Réunion, Saint-Pierre, France

<sup>4</sup> UMR Espace-Dev (IRD, Université Antilles-Guyane, Université de Montpellier, Université de La Réunion), Station SEAS-OI, Saint-Pierre, France

<sup>5</sup> Centre d'investigation clinique (Inserm CIC1410), CHU de La Réunion, Saint-Pierre, France

<sup>6</sup> Santé publique France, Cire Océan Indien, Saint-Denis de La Réunion, France

Soumis le 31.03.2017 // Date of submission: 03.31.2017

### Résumé // Abstract

**Introduction** – Le Registre des malformations congénitales de La Réunion (Remacor) assure la surveillance de ces pathologies à des fins de santé publique et de recherche. Cette surveillance consiste en un recueil exhaustif des cas et en l'analyse temporelle de leur survenue. Afin de permettre leur analyse spatiale et la détection de signaux sanitaires, le Remacor a géocodé rétroactivement les données et mis en place une surveillance spatialisée, dont les choix méthodologiques sont présentés ici.

**Matériel et méthodes** – Chaque cas est géolocalisé conformément à l'adresse de la mère. Les prévalences relatives aux naissances sont ensuite calculées par agrégation des cas selon les différentes échelles administratives. Le choix de l'échelle est déterminé à l'aide d'un test de Poisson qui permet d'estimer le nombre de naissances minimum nécessaire pour réaliser l'analyse de manière statistiquement significative, puis d'un compromis entre cette significativité de l'information, la complétude des données et la résolution spatiale.

**Résultats** – Il a été possible de géolocaliser 95% des cas. Différentes méthodes de détection d'agrégats de cas ont été utilisées afin de repérer les zones les plus touchées. Enfin, les agrégats détectés à différentes échelles ont été intersectés pour calculer un indice d'appartenance à 1, 2 ou 3 échelles.

**Discussion et conclusion** – La base de données spatialisée mise en place permet aujourd'hui au Remacor de prendre en compte l'hétérogénéité spatiale de la distribution des malformations congénitales les plus fréquentes pour informer les acteurs de la santé publique.

**Introduction** – The Registry of Congenital Malformations (CM) in Reunion Island (REMACOR) oversees the surveillance of CM for public health and research purposes. This surveillance consists of the exhaustive collection of cases, and temporal analysis of CM. Since 2013, REMACOR has retrospectively geolocated the data to allow their spatial analysis and the detection of health signals the methodology of which is presented hereunder.

**Materials and methods** – Each case is geolocated according to the mother's address, using the reference address databases. Birth-related prevalence is then calculated by aggregating cases according to the different administrative scales. The choice of the suitable scale is determined using a Poisson test that estimates the minimum number of births required to perform the analysis in a statistically significant manner, and then a compromise between this representativeness of information, data completeness and spatial resolution.

**Results** – 95% of the cases could be geolocated. Different cluster detection methods are used to identify the most affected areas. Finally, clusters detected at different scales are finally intersected to calculate an index of belonging to 1, 2 or 3 scales.

**Discussion and conclusion** – The spatialized database set up now allows REMACOR to consider the spatial heterogeneity of the distribution of the most frequent CM in order to inform public health stakeholders.

**Mots-clés** : Malformations congénitales, Surveillance spatiale, Système d'information géographique, Agrégat de cas, Géocodage

// **Keywords**: Birth defects, Spatial surveillance, Geographical information system, Cluster, Geocoding



## Introduction

Les malformations congénitales sont définies comme des anomalies de structure ou de fonction, présentes à la naissance mais pouvant être diagnostiquées plus tard dans la vie. Elles résultent d'une anomalie de développement de l'embryon ou du fœtus pouvant concerner différentes parties du corps ou des organes, ou d'une anomalie génétique. Reconnues comme l'une des principales causes de morbidité, de mortalité infantile et de handicap dans les pays industrialisés, les malformations congénitales sont des événements de santé relativement rares. Qu'elles soient structurelles ou fonctionnelles, elles constituent un groupe hétérogène de troubles pouvant avoir des causes variées. Ces causes peuvent être endogènes (anomalies génétiques) ou exogènes (agents tératogènes médicamenteux, environnementaux). Cependant, si de plus en plus de facteurs exogènes sont aujourd'hui incriminés comme pouvant causer ces malformations, les causes ne sont pas identifiées dans la plupart des cas.

Le Registre des malformations congénitales de La Réunion (Remacor) assure depuis 2002 un recueil continu et exhaustif des données relatives à ces malformations sur l'ensemble du département de La Réunion, à des fins de santé publique et de recherche. Il est déclaré auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil, autorisation n° 909410) et du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS). À La Réunion, en dehors des anomalies chromosomiques, dont la prévalence était de 43,2 sur 10 000 naissances pour la période 2008-2013, les malformations les plus fréquentes sont les malformations cardiaques,

avec une prévalence de 60,9/10 000 naissances, les anomalies des membres (44,2/10 000), les anomalies du système nerveux (42,6/10 000), les malformations urinaires (38,3/10 000) et enfin les malformations génitales (27,3/10 000).

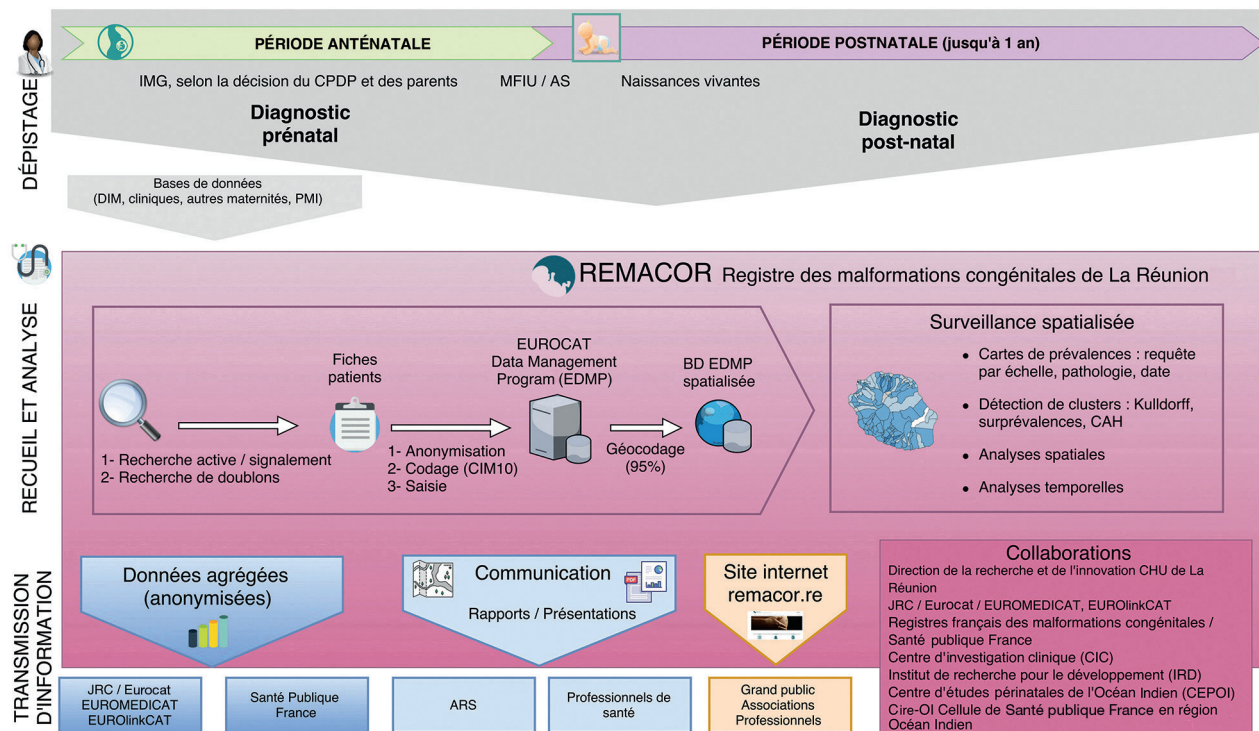
Le Remacor collabore, au niveau européen, avec le *Joint Research Center*, dans le cadre du réseau Eurocat (*European Surveillance of Congenital Anomalies*) et, au niveau national, avec les cinq autres registres français et les différents acteurs de la santé publique (figure 1).

Les registres partagent un protocole et un logiciel communs (*Eurocat Data Management Program*, EDMP) pour standardiser la surveillance des anomalies congénitales : recueil d'informations et exploration des fluctuations temporelles (évolution des prévalences et tendances, détection de regroupements anormaux de cas dans le temps). Ces analyses des prévalences constituent des indicateurs de la santé périnatale importants pour La Réunion. Auparavant, et conformément au protocole et aux outils d'Eurocat, les analyses ne portaient que sur les composantes temporelles.

Bien que le recueil des adresses existe depuis 2002, la mise en place d'une surveillance spatialisée des malformations congénitales n'a démarré que récemment et rétrospectivement depuis 2008, année à partir de laquelle les informations d'adresse ont été systématiquement saisies. Cette surveillance vise à analyser la variabilité spatiale des données recueillies et à détecter rapidement des regroupements anormaux ou agrégats de cas<sup>1</sup>. Une telle évolution de la surveillance paraissait en effet nécessaire à La Réunion, qui se caractérise par une grande variabilité de contextes

Figure 1

### Fonctionnement et interactions du Registre des malformations congénitales de La Réunion (Remacor), France



IMG : Interruption médicale de grossesse, CPDP : Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, MFIU : Mort fœtale *in utero*, AS : Avortement spontané, DIM : Département d'information médicale, PMI : Protection maternelle et infantile, CIM-10 : Classification internationale des maladies - 10<sup>e</sup> révision, CAH : Classifications ascendantes hiérarchiques, JRC : Joint Research Center, ARS : Agence régionale de santé

environnementaux, socioéconomiques et sanitaires sur un espace restreint de 2 512 km<sup>2</sup>. La variabilité spatiale des malformations congénitales peut en effet être liée à une distribution inégale des déterminants contextuels et individuels de la santé périnatale. Parmi ces déterminants, la précarité sociale est spatialement très marquée, avec une organisation sociale de l'espace qui s'observe à différentes échelles géographiques<sup>2</sup>. Or, la précarité sociale peut entraîner des problèmes de malnutrition et d'alcoolisation fœtale dans un contexte de non-programmation des grossesses. À ces éléments socio-environnementaux s'ajoutent une forte croissance démographique, des changements sociétaux et écologiques rapides, susceptibles d'engendrer une modification des comportements de santé au niveau communautaire, ainsi que de nouvelles pollutions liées au transport, à l'agriculture ou aux déchets. Différentes études ont montré que l'exposition à de telles pollutions durant le développement embryonnaire est généralement spatialement marquée et peut engendrer localement des conditions favorables à la survenue d'anomalies<sup>3-8</sup>.

Compte tenu de ces éléments, de plus en plus d'études proposent une approche géographique pour analyser la variabilité spatiale des malformations congénitales grâce au développement de l'interdisciplinarité dans la recherche. Toutefois, le passage à une surveillance spatialisée nécessite des choix et une adaptation des bases de données pour construire des outils de surveillance opérationnels (localisation des cas et cartographie en temps réel des nouveaux cas, cartographie rétroactive, détection d'agrégats de cas, analyses spatiales).

L'objectif de cet article est de présenter et de discuter les méthodes choisies par le Remacor pour mettre en place une surveillance spatialisée des malformations congénitales à La Réunion. Ces méthodes sont ici illustrées par la spatialisation des données de malformations dues à des causes non génétiques, de 2008 à 2013.

## Matériel et méthodes

### Données relatives aux malformations congénitales

Toutes les malformations congénitales diagnostiquées, en anténatal ou en postnatal jusqu'à la fin de la première année de vie, sont incluses dans le registre. Tous les enfants malformés dont les mères sont domiciliées dans le département sont répertoriés, qu'ils soient nés vivants ou mort-nés, ou que la grossesse ait été interrompue pour malformation fœtale. Tous les types de malformations sont pris en compte, qu'il s'agisse de malformations isolées ou de syndromes polymalformatifs, identifiés ou non, à caryotype normal ou anormal. Sont exclus les enfants dont les mères ne résident pas à La Réunion, les anomalies mineures<sup>9</sup> et les diagnostics réalisés après un an de vie. Les malformations sont classées selon la classification Eurocat en 16 groupes, dont les anomalies chromosomiques et les anomalies géniques.

### Géocodage des cas

Chaque cas enregistré par le Remacor est localisé selon l'adresse de résidence de la mère. Cette adresse est écrite à la main sur la fiche du patient puis retranscrite dans le logiciel EDMP. Les adresses comportent le nom des communes, mais n'indiquent pas l'appartenance aux subdivisions administratives définies par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) : les Iris<sup>(1)</sup> (îlots regroupés pour l'information statistique, unité spatiale de base pour la diffusion des données infra-communales) et les grands quartiers<sup>(2)</sup> (regroupements d'Iris effectués selon des critères démographiques). Il est donc nécessaire dans un premier temps de géocoder précisément les adresses, puis d'agréger les cas dans les quartiers et les Iris afin de représenter et d'analyser la distribution spatiale des cas de malformation congénitale et leurs prévalences au niveau de ces subdivisions. Le géocodage peut être réalisé avec une base de données d'adressage, associant chaque adresse à des coordonnées géographiques. À partir de 2013, différentes bases de données d'adressage étaient utilisables à La Réunion : la Base de données Adresse (BD Adresse) de l'Institut national de l'information géographique et forestière (IGN), le Service national adresse (SNA) de La Poste, la Base adresse nationale ouverte (BANO) d'*OpenStreetMap* France et la base adresse de Google. Cependant, pour les années 2008 à 2013, la BD Adresse était la plus complète et la mieux décrite. Elle a donc été utilisée pour le géocodage des cas enregistrés entre 2008 et 2013 qui font l'objet de cette analyse. Les adresses saisies sur déclaration des patients comportent parfois des erreurs d'orthographe ou d'indication du type de voie (par exemple « rue » au lieu de « ruelle »), voire même du code postal. Par conséquent, un formulaire de saisie des adresses, construit à partir de la BD Adresse, a été développé au niveau du Remacor afin de standardiser la numérisation des adresses, éviter les erreurs de saisie et faciliter l'étape de géocodage. Après chaque saisie, ce formulaire permet d'associer automatiquement les coordonnées géographiques aux adresses.

### Unités spatiales de surveillance

Le territoire de l'île de La Réunion est découpé administrativement en trois niveaux emboîtés : 24 communes, 130 grands quartiers et 344 Iris. Les contours géographiques utilisés proviennent de l'IGN. Les prévalences sont calculées pour 10 000 naissances par unité spatiale. Le nombre de naissances est donné précisément par l'Insee pour chaque commune (données de l'état civil) et estimé par Iris et par grand quartier en géocodant les adresses déclarées. Le choix d'une échelle administrative pour agréger les données de malformations congénitales doit d'abord prendre en compte le nombre minimal de naissances requis dans chaque unité administrative afin de détecter

<sup>(1)</sup> <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1523>

<sup>(2)</sup> <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1008>

au moins un cas de manière statistiquement significative. Le calcul est basé sur un test de Poisson, adapté aux événements rares, à partir de la prévalence moyenne calculée pour l'échantillon. En fonction de cette prévalence moyenne et du test de Poisson, certaines unités administratives cumulant trop peu de naissances ne peuvent pas être intégrées à l'étude. Il faut alors choisir de travailler à une échelle pour laquelle on n'aura pas ou peu d'unités manquantes. Toutefois, sur un petit territoire comme La Réunion, l'échelle des communes, bien qu'étant la plus complète, a tendance à masquer les variations locales, contrairement aux échelles plus fines comme l'Iris ou le grand quartier. Le choix de l'échelle est donc celui d'un compromis entre significativité de l'information, complétude des données et résolution spatiale.

### Détection des agrégats

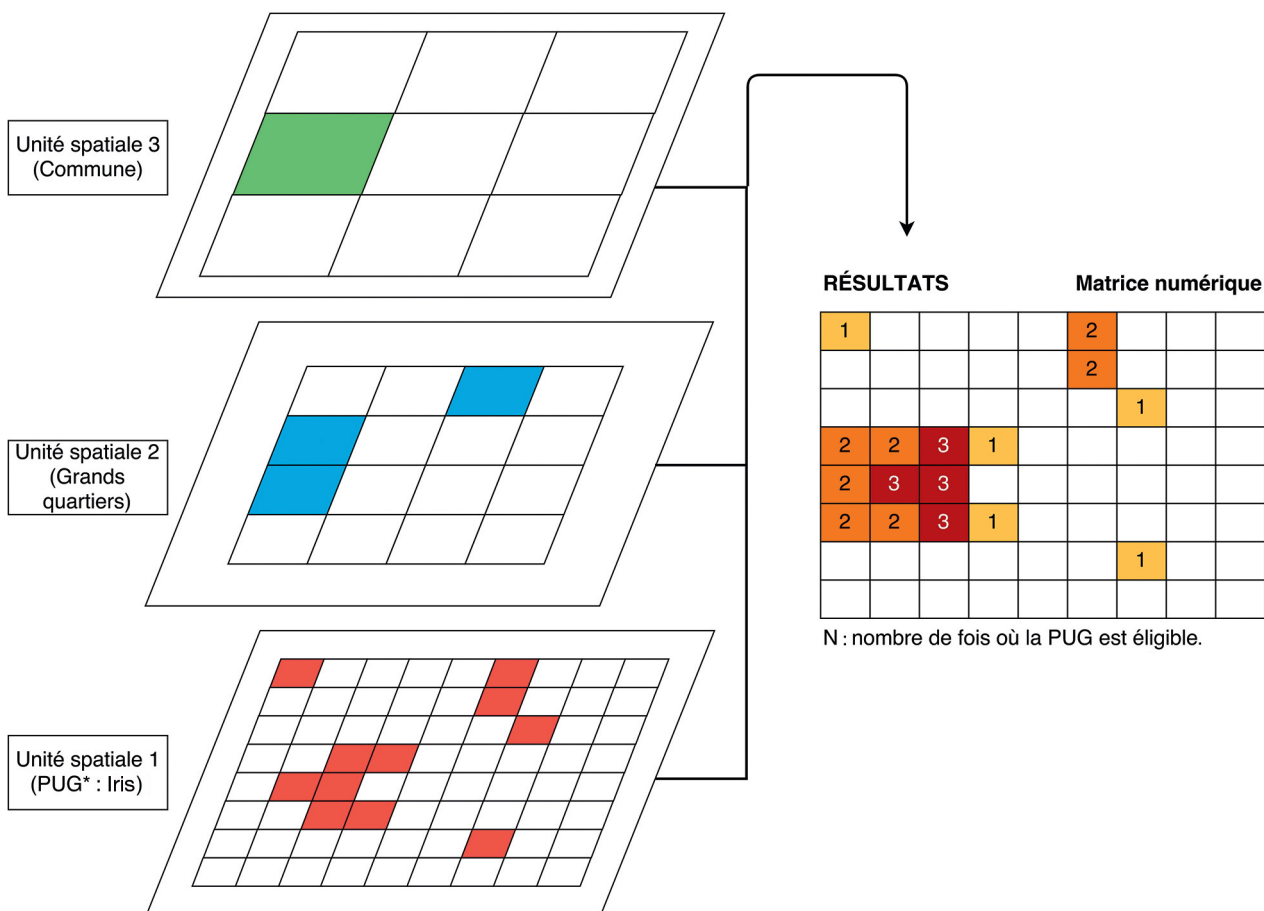
Lorsque l'agrégation des données est finalisée, des méthodes d'analyses spatiales peuvent être appliquées afin d'étudier la distribution des malformations congénitales sur l'île. Une analyse préliminaire consiste à repérer les zones les plus touchées en détectant d'éventuels regroupements de cas. Pour ce faire, la méthode la plus utilisée est celle de Kulldorff, développée dans le logiciel SaTScan<sup>10</sup>. Elle permet de déterminer les zones maximisant le test du rapport

de vraisemblance<sup>11</sup>, appelées agrégats les plus probables (*most-likely clusters*). La méthode de Kulldorff indique la significativité de chaque agrégat par une *p-value*. Une seconde méthode consiste à calculer le ratio de prévalence standardisée (SPR). Le SPR permet de représenter les zones en sur et en sous-prévalence par rapport à la moyenne départementale, et de déterminer si ces écarts à la moyenne sont significatifs ou non. Pour cela, le test de significativité de Poisson permet de comparer le nombre de cas observés au nombre de cas théoriques. Les cas théoriques sont calculés en multipliant le nombre de naissances par la prévalence moyenne observée sur tout le territoire. La méthode de l'épicentre géographique développée par F. Boumediene<sup>12</sup> permet d'affiner ces résultats. Elle est utilisée pour croiser les agrégats obtenus à partir des différentes méthodes de détection. Les résultats sont intersectés à différentes échelles administratives, ce qui permet d'assigner un indice à chaque plus petite unité géographique (figure 2).

Par exemple, si l'échelle des Iris est utilisée comme plus petite unité géographique, elle est alors croisée avec l'échelle des grands quartiers, unité intermédiaire, et l'échelle des communes, la plus grande unité. Un indice de 3 attribué à un Iris signifie qu'il a été identifié comme agrégat à chacune des trois échelles : cet Iris est localisé dans un grand quartier

Figure 2

### Méthode de l'épicentre géographique. Adapté de F. Boumediene [12]



\* PUG : Plus petite unité géographique.

et dans une commune qui ont tous les deux été détectés comme appartenant à un agrégat. Un indice de 2 signifie que l'Iris a été identifié comme appartenant à un agrégat à l'échelle des Iris et à une seule des deux autres échelles administratives.

## Résultats

Le Remacor a enregistré une prévalence moyenne de 303,5 cas de malformations congénitales pour 10 000 naissances entre 2008 et 2013 (2 637 cas, dont 75,5% nés vivants), et une prévalence moyenne de 249,3 pour les anomalies non génétiques. Sur cette période, les cas ont été observés sur l'ensemble des communes.

### Spatialisation des données et choix des échelles d'analyse

Le géocodage a permis de géolocaliser 95% des cas enregistrés entre 2008 et 2013 dans la base de données (liée au logiciel EDMP) pour les intégrer dans une nouvelle base de données, la « BD EDMP Spatialisée ». Le géocodage n'a pas été possible pour certaines adresses, incomplètes ou absentes de la BD Adresse.

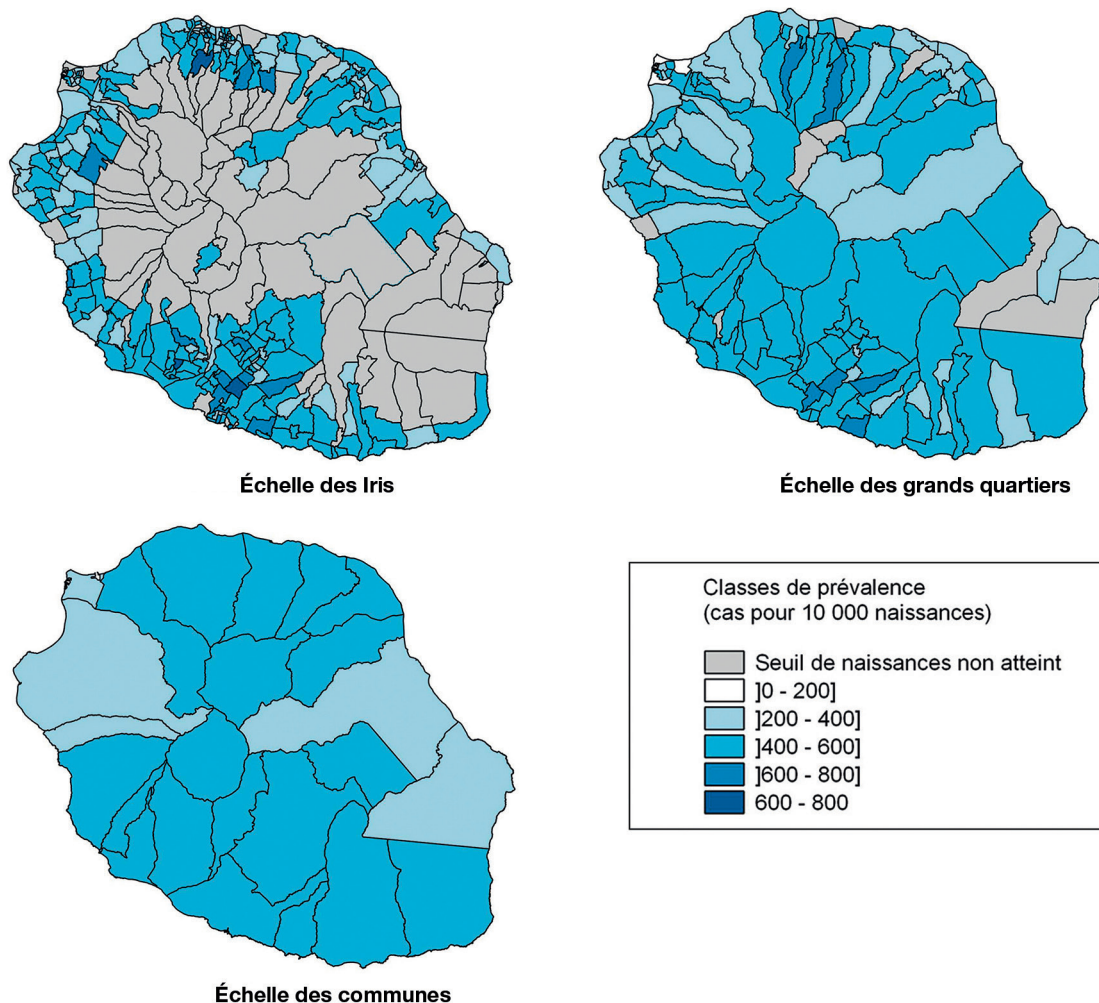
Dans le cas de l'analyse des prévalences des malformations non génétiques (prévalence de 249,3 pour 10 000 naissances entre 2008 et 2013), les unités administratives devaient avoir au minimum 130 naissances selon le test de Poisson. Cette analyse était possible sur l'ensemble des communes de La Réunion mais, à l'échelle des grands quartiers et des Iris, toutes les unités n'ont pas pu être incluses (6 grands quartiers sur 130 et 77 Iris sur 344 ont eu moins de 130 naissances). Toutefois, l'échelle des communes, bien que la plus complète, n'est pas la plus intéressante pour les analyses spatiales, car l'hétérogénéité infra-communale est importante du point de vue des facteurs socio-économiques ou environnementaux. La figure 3 montre que les prévalences les plus élevées ont été observées dans des Iris et des grands quartiers des communes de Saint-Denis, Saint-Louis et Saint-Pierre. À l'échelle des communes, la répartition spatiale des prévalences masque ces variations locales.

### Analyse des agrégats de malformations congénitales non génétiques

La méthode de Kulldorff fait ressortir un large agrégat de cas ( $p\text{-value}=0,001$ ) sur la région Sud de l'Île, quelle que soit l'échelle géographique (figure 4).

Figure 3

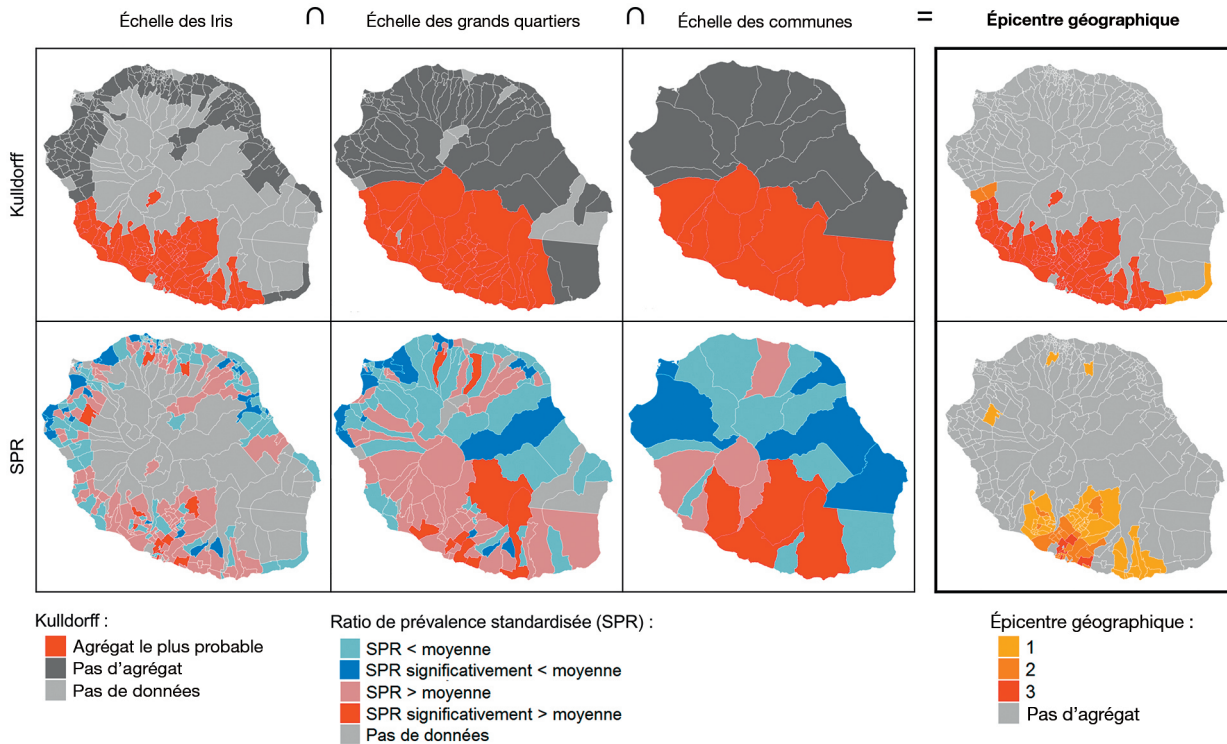
### Cartographie de la prévalence de l'ensemble des malformations congénitales non génétiques pour 10 000 naissances à trois échelles administratives, La Réunion (France), 2008-2013



Sources : Limites administratives : IGN ; Données épidémiologiques : Remacor ; Nombre de naissances (2008-2013) : Insee

Figure 4

**Cartographie des agrégats (méthodes de Kulldorff et du SPR) des malformations congénitales non génétiques à trois échelles administratives, La Réunion (France), 2008-2013**



Sources : Limites administratives : IGN ; Données épidémiologiques : Remacor ; Naissances : à partir des données de l'Insee

La méthode de l'épicentre géographique confirme que seuls quelques Iris sur les bords de l'agrégat (niveau 1 à l'Est et niveau 2 à l'Ouest) ne sont pas inclus à toutes les échelles (niveau 3). La méthode du SPR fait ressortir significativement plusieurs zones de sur-prévalence et de sous-prévalence tout autour de l'île. Des Iris et des grands quartiers du nord de l'île sont identifiés en sur-prévalence significative, alors qu'ils n'étaient pas détectés par la méthode de Kulldorff.

Le calcul de l'épicentre géographique montre que ces Iris du Nord sont de niveau 1 alors que tous les Iris de niveau 2 et 3 sont dans le Sud. Les deux méthodes montrent donc une cohérence dans le regroupement des unités spatiales du sud de l'île en sur-prévalence, ce qui est confirmé par le croisement des échelles illustré par les cartes de l'épicentre géographique.

**Discussion**

Les prévalences des malformations congénitales étant statistiquement faibles, leur analyse aux échelles les plus fines (Iris et grands quartiers) montre qu'un grand nombre d'unités administratives ne peuvent être incluses (figures 3 et 4) du fait d'un nombre insuffisant de naissances. Ces cartographies des prévalences et des agrégats sont toutefois informatives et complémentaires. Les cartes des agrégats font ressortir le Sud comme la région la plus probable à la survenue de malformations non génétiques, alors que les cartes de prévalence rappellent que des cas sont aussi répartis sur les autres régions. Il est aussi important de confronter différentes méthodes de détection

d'agrégats. La méthode de Kulldorff permet d'identifier un large agrégat unique qui tend à regrouper des unités spatiales proches, bien que peu touchées, autour d'unités spatiales où le risque est élevé. Les zones de sur-prévalence du Nord n'ont ainsi pas été retenues. Dans le cas de La Réunion, les « effets de bord » (les unités sur le pourtour de l'île ont *a priori* moins d'unités voisines que les autres) peuvent également diminuer la puissance du test, les agrégats détectés par la procédure de Kulldorff étant classiquement circulaires<sup>13</sup>. La méthode du SPR est intéressante car elle fournit davantage de précisions sur les niveaux de sur- et de sous-prévalence. La méthode de l'épicentre géographique permet de synthétiser les résultats aux différentes échelles. Appliquée au SPR, elle conserve le niveau de détail en faisant ressortir les Iris les plus touchés au sein d'un plus large agrégat.

Pour éviter d'avoir des unités spatiales exclues de l'étude par manque de naissances, il serait envisageable de regrouper certains grands quartiers ou Iris. Par exemple, pour les cardiopathies, dont la prévalence moyenne est de 62,8 pour 10 000 naissances, le seuil de naissances minimum est de 500 par unité géographique selon le test de Poisson. Dans ce cas, les grands quartiers ayant un nombre de naissances trop faible pourraient être regroupés avec leurs voisins afin d'obtenir une nouvelle échelle. Dans le système d'information géographique (SIG) utilisé, il faudra alors non seulement veiller à regrouper uniquement les grands quartiers appartenant à une même commune, mais aussi à ne pas regrouper des grands quartiers qui présenteraient une occupation

du sol ou des caractéristiques socio-économiques très différentes (selon les données de l'Insee)<sup>14</sup>.

De plus, sans la prise en compte de la dimension temporelle, les analyses spatiales se consolident au fil des années en cumulant l'ensemble des cas et deviennent envisageables à ces échelles.

En amont de l'analyse spatiale, le géocodage des adresses a requis un long travail de saisie et d'identification des adresses inconnues dans les bases de référence. Depuis 2013, les bases d'adressage se sont enrichies et une initiative nationale a émergé pour permettre une interrogation conjointe des bases de données françaises : il s'agit de la Base Adresse Nationale (BAN, <https://adresse.data.gouv.fr>), qui regroupe la BD Adresse, le SNA et la BANO, utilisable à La Réunion depuis 2016. Le Remacor s'est doté en 2017 d'un outil qui facilite ce travail de géocodage en interrogeant directement la BAN. Toutefois, une saisie normalisée des adresses en début de parcours éviterait ce géocodage *a posteriori* et fiabiliserait les données.

## Conclusion

La base de données étant désormais spatialisée, le Remacor peut analyser rétroactivement la distribution spatio-temporelle des maladies congénitales les plus fréquentes à La Réunion et détecter des agrégats. Toutefois, étant donné les prévalences généralement très faibles des malformations congénitales considérées individuellement, de telles analyses sont rarement possibles à l'échelle la plus fine des Iris, laquelle présente pourtant un plus grand intérêt pour la prise en compte de la variabilité des facteurs socioéconomiques et environnementaux. Dans une perspective de surveillance, le Remacor est aussi apte à détecter des regroupements inhabituels de cas qui, constituant un signal sanitaire, seraient ensuite signalés à l'Agence régionale de santé Océan Indien afin de mener des investigations complémentaires si nécessaire. Ce travail de mise en place d'une surveillance spatialisée pourrait être appliqué à d'autres pathologies qui peuvent être liées à l'exposition à des facteurs socio-environnementaux, comme l'infertilité, les cancers, l'autisme ou les troubles envahissant du développement<sup>8</sup>. Cependant, ceci nécessite aussi l'existence de registres ou de bases de données dédiées à ces pathologies. ■

## Remerciements

Nous remercions tous nos financeurs, l'ARS Océan Indien, ainsi que l'Inserm et Santé publique France ; tous les professionnels des maternités publiques et privées, les membres du Remacor, Mme Wuillai (association « Naître aujourd'hui »), Jérémy Commins et la DRI ; et les étudiantes, Katherine Abbey Owers, Emeline Benard et Emmeline Davoine.

Nous tenons également à remercier les relecteurs de l'article, pour leurs propositions constructives.

## Références

[1] Andre M, Randrianaivo H, Bertaud-Nativel B, Herbreteau V. Spatial investigation of congenital malformations in Reunion Island (2008-2012). 13<sup>th</sup> EUROCAT Scientific Symposium on

Advancing congenital anomaly research through collaboration ; 2016 June 16-17, 2016, Milan. Birth Defects Res Part A. Clin Mol Teratol. 2016;509.

[2] Vaillant Z. La Réunion, koman i lé ? Territoires, santé société. Paris: PUF ; 2008. 253 p.

[3] Gu X, Lin L, Zheng X, Zhang T, Song X, Wang J, *et al.* High prevalence of NTDs in Shanxi Province: A combined epidemiological approach. Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol. 2007;79(10):702-7.

[4] Grewal J, Carmichael SL, Song J, Shaw GM. Neural tube defects: An analysis of neighbourhood- and individual-level socio-economic characteristics. Paediatr Perinat Epidemiol. 2009;23(2):116-24.

[5] Brender JD, Zhan FB, Suarez L, Langlois P, Gilani Z, Delima I, *et al.* Linking environmental hazards and birth defects data. Int J Occup Environ Health. 2006;12(2):126-33.

[6] Cech I, Burau KD, Walston J. Spatial distribution of orofacial cleft defect births in Harris County, Texas, 1990 to 1994, and historical evidence for the presence of low-level radioactivity in tap water. South Med J. 2007;100(6):560-70.

[7] Cedergren M, Selbing A, Kaällén B. Geographic variations in possible risk factors for severe cardiac malformations. Acta Paediatr. 2002;91(2):222-8.

[8] Serrano T, Chevrier C, Multigner L, Cordier S, Jégou B. International geographic correlation study of the prevalence of disorders of male reproductive health. Hum Reprod. 2013;28(7):1974-86.

[9] EUROCAT Subgroups of Congenital Anomalies (Version 2014 ; implemented in EDMP December 2014, used for website prevalence tables from December 2014). Guide 1.4. Chapter 3.3. 2014. [Internet]. <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.4-Section-3.3.pdf>

[10] Kulldorff M, Athas WF, Feurer EJ, Miller BA, Key CR. Evaluating cluster alarms: A space-time scan statistic and brain cancer in Los Alamos, New Mexico. Am J Public Health. 1998;88(9):1377-80.

[11] Demattei C. Détection d'agrégats temporels et spatiaux. Université Montpellier I, UFR de médecine ; 2006. 171 p. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00134491/document>

[12] Boumediene F. Ingénierie géomatique en Limousin : le difficile parcours des systèmes de coordination et de communication d'informations géographiques vers des diagnostics territoriaux partagés. Thèse de doctorat en Géographie, Université de Limoges ; 2011. 483 p. [http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/advanced-search.html?submenuKey=advanced&userChoices%5Bsimple\\_all%5D.simpleValueRequestType=default&userChoices%5Bsimple\\_all%5D.simpleValue=boumediene+farid&search=true&menuKey=all](http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/advanced-search.html?submenuKey=advanced&userChoices%5Bsimple_all%5D.simpleValueRequestType=default&userChoices%5Bsimple_all%5D.simpleValue=boumediene+farid&search=true&menuKey=all)

[13] Gaudart J, Giorgi R, Poudiouyou B, Touré O, Ranque S, Doumbo O, *et al.* Détection de clusters spatiaux sans point source prédéfini : utilisation de cinq méthodes et comparaison de leurs résultats. Rev Epidemiol Santé Publique. 2007;55(4):297-306.

[14] Actif N, Levet A, Hoarau S, Maillot H. Cartographie sociale des territoires – Des quartiers inégaux face à la précarité. Insee Partenaires (Insee La Réunion-Mayotte). 2013;26:1-6. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1292044>

## Citer cet article

Randrianaivo H, Bertaud-Nativel B, André M, Irabe M, Robillard PY, Boumahni B, *et al.* Mise en place d'une surveillance spatialisée des malformations congénitales à La Réunion : choix méthodologique. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(2):38-44. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/2/2018\\_2\\_2.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/2/2018_2_2.html)