

**ANOMALIES
CONGÉNITALES**

OCTOBRE 2018

ÉTUDES ET ENQUÊTES

ANOMALIES CONGÉNITALES
LIÉES AUX EXPOSITIONS
MÉDICAMENTEUSES ET
ENVIRONNEMENTALES

Proposition de réponse à la demande ministérielle
de création d'un dispositif national de veille
et de surveillance

3.1.3 Mesures pour améliorer la validation du signal et la gestion du risque

Créer une instance d'expertise en tératovigilance des médicaments

En cas de signal potentiel, il apparaît nécessaire que celui-ci puisse être validé par des acteurs multidisciplinaires ; et qu'en cas de confirmation du signal, soit organisée et de sécurisée la prise de décision afin de mettre en place les mesures adéquates en matière de santé publique. A cette fin, le besoin d'une instance dédiée à part entière, composée d'un groupe d'experts ou de spécialistes et de représentants de la sphère décisionnelle (DGS, Agences, etc.) a été identifié. Il pourrait être envisagé de placer une telle instance au niveau ministériel, avec des sous-comités pilotés par les différentes Agences concernées afin de traiter les problématiques entrant spécifiquement dans leur domaine de compétence. Ainsi, il est proposé de créer au niveau de l'ANSM un sous-comité « Médicaments », réunissant à intervalles réguliers les différents acteurs de terrain concernés, afin d'échanger sur les signaux et/ou informations nouvelles et de permettre de valider ou non un signal identifié. Cette instance aura pour missions de :

- rendre un avis au directeur général de l'ANSM sur un signal relatif aux risques liés à l'exposition au cours de la grossesse des médicaments et des produits entrant dans le champ de compétence de l'ANSM et sur les mesures à prendre pour suivre, prévenir, réduire ou faire cesser les risques liés à l'utilisation de ces médicaments ainsi que sur toute question ayant trait aux risques médicamenteux au cours de la grossesse ;
- proposer au directeur général de l'ANSM les études qu'elle estime utiles à l'exercice de la pharmacovigilance ;
- évaluer les résultats des travaux demandés aux différents acteurs du réseau ;
- examiner les cas marquants « Grossesse » et de proposer, le cas échéant, des mesures d'investigations complémentaires et de suivi lorsqu'un signal est évoqué ;
- prendre connaissance des données bibliographiques d'intérêt dans le domaine de la pharmacovigilance issues des publications nationales et internationales.

Cette instance permettrait également à l'ANSM de recueillir l'avis des différents acteurs de terrain concernés sur le risque et leurs propositions de mesures de gestion du risque, le cas échéant. Une disposition réglementaire permettant à l'ANSM d'assurer une coordination forte entre les acteurs et la mise en œuvre d'une telle instance apparaît souhaitable afin d'en asseoir le rôle, les responsabilités et la légitimité.

Il est à noter que les mesures préconisées doivent être déclinées de telle façon à ce qu'elles se répercutent en termes de pratiques cliniques. Ainsi, l'implication de sociétés savantes, de la HAS, des associations de patients, des structures d'enseignement et de formation continue, ainsi que la participation à des congrès à des fins de relais et de transmission de l'information semblent nécessaires.

3.1.4 Synthèse des mesures proposées

Il ressort du bilan de l'existant i) un manque de moyens ne permettant pas une remontée, un traitement, une analyse, un suivi et une exploitation optimal des signalements et ii) une absence d'interaction entre les différentes structures existantes, qui en tout état de cause, ne contribuent que peu aux missions de l'ANSM en termes de risque d'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse. Afin de pallier les lacunes actuelles, il est proposé d'articuler les mesures d'amélioration suivantes (cf. Annexe 3) :

- renforcer et étendre la remontée des signalements et la détection de signaux
- coordonner les acteurs concernés et les études *ad hoc* conduites
- créer au sein de l'ANSM une instance d'expertise en tératovigilance des médicaments, ayant pour missions de :
 - la remontée, les échanges et le partage des informations des différents acteurs de terrain (questions récurrentes, nouvelles questions, nouvelles pratiques, détection lors du recueil de cas ou d'interrogations de leur base, etc.) ;
 - les échanges et analyses pluridisciplinaires autour des signaux potentiels (quelle que soit leur origine) ;
 - de préconiser, le cas échéant, des conduites à tenir pour chacun d'entre eux (étude complémentaire, information des praticiens/patientes, etc.) ;
 - de faire un bilan régulier des différentes sources de données :
 - bilan des cas marquants « Grossesse »
 - bilan des données issues de la BNPV et/ou détection automatisée
 - signaux issus du Crat/Terappel/Efemeris/registres (pour ceux ne collaborant pas d'ores et déjà avec un CRPV)
 - de faire un point bibliographique régulier sur les problématiques émergentes et/ou récurrentes ;
 - d'informer des travaux auxquelles collaborent les différentes parties concernées.
- étendre la réflexion engagée ici aux troubles à distance (tels que les troubles du neurodéveloppement ou d'autres pathologies post natales).

Enfin, si l'appariement des données des registres avec les données du Sniiram apparaît indispensable, il requiert de formaliser en amont les modalités d'articulation entre les différents acteurs, en termes de pilotage, ressources, programme d'études et exploitation des données (que ce soit en termes de détection ou de validation de signal ou d'études *ad hoc*), en fonction des domaines de compétence de chaque acteur.

3.2 Proposition d'améliorations au niveau de la surveillance épidémiologique et de la coordination des registres des malformations congénitales

3.2.1 Renforcement de l'existant :

3.2.1.1 Création de la fédération des registres français des anomalies congénitales

La création de la fédération des registres français des anomalies congénitales permettra de répondre à plusieurs attentes :

Structuration du fonctionnement en réseau

- Rendre officielle une collaboration, qui existe déjà entre les registres, en les dotant d'une instance de gouvernance répondant à leur besoins.
- Assurer un fonctionnement conforme aux processus en vigueur au sein des deux tutelles : Santé publique France et l'Inserm.

Harmonisation des pratiques

- Disposer d'un espace/environnement facilitant le partage et la discussion collégiale permettant d'améliorer les pratiques des registres, d'accroître la qualité des données produites et l'efficacité.
- Partager les procédures d'enquête et de collecte de données permettant d'assurer l'exhaustivité des registres dans leurs zones géographiques respectives.
- Harmoniser les méthodes, collectes, protocoles, et pratiques de codage des anomalies congénitales.

Mutualisation

- Mutualiser les méthodes et outils informatiques permettant d'améliorer la qualité des données produites.
- Résoudre les problèmes d'accès aux données à caractère personnel dans les conditions posées aux registres par leur autorisation Cnil.
- Mutualiser la demande d'accès aux données des expositions, essentiellement médicamenteuses, notamment les bases de données médico-administratives (BDMA), telles que le Système interrégimes d'Assurance maladie (Sniiram).
- Mutualiser le coût et le travail d'appariement avec les bases des données des expositions.

Surveillance épidémiologique

- Se doter des compétences nécessaires pour réaliser les études épidémiologiques et les analyses statistiques des données, en mutualisant le recrutement d'un ou plusieurs statisticiens, un data-manageur connaissant la structure des données du Sniiram, la géomatique...
- Disposer d'une base de données commune pour la surveillance épidémiologique (cf. section correspondante), et pour vérifier des hypothèses de recherche scientifique.
- S'accorder sur la mise en place d'une investigation épidémiologique pour valider un signal ou répondre à une alerte et y participer.

Valorisation des données

- Assurer le lien avec la recherche pour l'ensemble des registres et une valorisation scientifique de leurs activités.
- Procédure de mise à disposition des données pour des projets de recherche
- Web de restitution des données au public (open data...)

Gouvernance

- Concernant le choix de l'instance de gouvernance, il est proposé d'opter pour un partenariat sur la base d'une Charte ratifiée entre les six registres, Santé publique France et l'Inserm. Il existe plusieurs exemples de collaboration ayant adopté ce type de gouvernance, comme le Réseau FranceCoag, ou un partenariat ExpoNano entre Santé publique France, l'Université de Bordeaux-Segalen, le CEA, l'Ineris et l'INRS. La création d'une association Loi 1901, à l'instar du réseau Francim, n'est pas souhaitable. Contrairement à Francim, qui réunit 31 registres de cancer, la fédération des registres français des anomalies congénitales ne réunira que six registres et ne pourra sans doute pas supporter la lourdeur de ce type de gouvernance
- La charte de la fédération des registres français des anomalies congénitales précisera ses objectifs, les engagements des parties et les règles de fonctionnement, notamment en matière de la gestion et l'utilisation de la base de données commune (cf. section correspondante). A cette convention sera adossée une fiche de projet annuelle, précisant les actions (études, développements méthodologiques, analyses comparatives de la qualité des données, actions réglementaires,...) programmées pour chaque année civile.
- Le programme sera élaboré par un comité de pilotage ou, éventuellement, un comité scientifique de la fédération. Ce comité sera mis en place conformément aux processus en vigueur au sein des deux tutelles.
- Une subvention spécifique pour le fonctionnement de la fédération sera nécessaire. Elle pourra toutefois être intégrée à la subvention que Santé publique France et l'Inserm versent chaque année à chaque registre (à condition de la prévoir en amont dans le calcul des subventions, car aucun registre n'a les moyens d'utiliser une partie de leurs subventions pour le fonctionnement de la fédération).

3.2.1.2 Amélioration de la qualité des données

La Fédération disposant d'un environnement facilitant le partage et la discussion collégiale permettra d'améliorer les pratiques des registres et d'accroître la qualité des données produites, notamment par l'harmonisation de la façon de coder certaines variables. La mutualisation des méthodes et outils informatiques peut contribuer à faire progresser la qualité des données produites.

L'appariement des données des registres de malformations congénitales à celles des bases de données médico-administratives qui seront incluses dans le futur SNDS (PMSI-Sniiram, causes médicales de décès) permettra de renseigner/d'améliorer les informations sur les potentielles expositions des femmes avant l'issue de grossesse, notamment pendant la période périconceptionnelle. Pour les médicaments, cette amélioration est « directe » mais ne concernera cependant que les médicaments remboursés par l'assurance maladie. Pour les expositions environnementales et professionnelles, en plus de cet appariement il sera nécessaire de coupler les données à d'autres sources mais la mise en œuvre de tels systèmes dit multisources est maintenant tout à fait envisageable (cf. chapitre 3.3).

Une sensibilisation des médecins pour la notification des expositions médicamenteuses, notamment en leur demandant de noter dans les dossiers médicaux l'absence de traitement par une mention spécifique serait également une voie d'amélioration. Cette sensibilisation pourrait cibler en priorité les médecins des CPDPN des régions couvertes par les registres, sachant que plus de 50% des malformations congénitales sont diagnostiquées par les CPDPN. Cette sensibilisation de médecins pourrait être complétée par des informations recueillies auprès de femmes enceintes adressées au CPDPN par l'apport d'un auto-questionnaire standardisé pour suspicion d'une anomalie congénitale proposé aux femmes dans la salle d'attente. Ce questionnaire, mis ensuite dans le dossier permettrait de collecter également des informations sur les traitements non remboursés.

3.2.1.3 Renforcement des moyens des registres

Le renforcement des moyens des registres est le préambule incontournable à l'amélioration du dispositif national de surveillance des malformations congénitales qui doit garantir la qualité des données, et être en capacité d'assurer une réponse rapide en cas d'alerte, et à valoriser les données. Les registres doivent disposer des compétences nécessaires pour réaliser les études épidémiologiques et les analyses statistiques des données, et pour pouvoir, lorsque le couplage avec les BDMA sera effectif, analyser les expositions médicamenteuses présentes dans le Sniiram. Les besoins en statistiques qui sont quasi-inexistants dans la plupart des registres et les besoins de consolidation des postes de responsable de registres sont particulièrement ciblés. Par ailleurs, la nécessité pour les registres d'embaucher du personnel en CDI est nécessaire pour garder le personnel en place.

3.2.1.4 La base de données commune

Pour alimenter la base des données commune (BDC) des registres français, plusieurs options sont possibles :

- Maintenir l'existant, c'est-à-dire dépendre entièrement d'Eurocat.
- Constituer une base autonome en utilisant les fonctions du logiciel EDMP mise à disposition de tous les registres par Eurocat.
- Développer une application entièrement autonome.

Option 1 : continuer à fonctionner comme dans le passé. Cela consiste à recevoir d'Eurocat la base de données commune, constituée de l'ensemble des données individuelles transmises par les registres français via l'application EDMP.

L'avantage est que EDMP réalise un contrôle de qualité des données en :

- 1) vérifiant le format du fichier,
- 2) réalisant des contrôles de cohérence des données.

EDMP réalise également un regroupement des cas en 96 sous-groupes et a un module Surveillance qui permet d'analyser les tendances et rechercher des agrégats. Ce module n'est pas pour l'instant mis à disposition de Santé publique France.

L'intérêt de cette option est, si la convention avec JRC-Eurocat est similaire à celle d'Eurocat en 2014, sa gratuité et sa facilité. L'inconvénient est de dépendre entièrement d'Eurocat pour la date de transmission du fichier et pour l'analyse des données par une application statistique et sur laquelle Santé publique France n'a pas la main.

Option 2 : demander à chaque registre d'utiliser le logiciel EDMP pour contrôler les données et transférer ensuite ces fichiers en format .csv sur le serveur de Santé publique France.

Cela nécessite que Santé publique France développe un programme spécifique pour la BDC (permettant de regrouper les cas en sous-groupes, d'analyser des données pour étudier les tendances et de détecter les agrégats), ainsi qu'une application permettant de vérifier la structure des différents fichiers envoyés par les registres et l'assemblage des différents fichiers en une BDC.

L'intérêt est d'utiliser les fonctionnalités de contrôle des données du logiciel EDMP mais de ne plus dépendre de d'Eurocat pour constituer la BDC. Cela permettrait de gagner quelques mois dans le délai de la constitution de la BDC, et de disposer d'une application d'analyse à façon et évolutive. Le coût de développement de ces programmes reviendra à Santé publique France.

Option 3 : la constitution de la BDC est entièrement indépendante d'Eurocat et de son logiciel EDMP.

Cela nécessitera en sus de l'option 2 de développer une application similaire à celle d'EDMP permettant de contrôler le format des fichiers transmis par les registres, de repérer les incohérences et de les notifier aux registres afin de leur permettre de corriger leurs données. Ce type d'application nécessite un développement informatique par un prestataire externe à Santé publique France avec un coût substantiel et une maintenance sur cette application.

L'option à retenir doit tenir compte de la nécessité pour les registres de transmettre annuellement leurs données à Eurocat et de la facilité à faire un appariement des données des registres avec les BDMA (Cf. Section 3). La plupart des registres privilégient l'option 1. Toutefois l'option 2 qui donnera à Santé publique France une autonomie vis-à-vis d'Eurocat avec un coût limité et une mise à jour annuelle de la base plus rapide paraît plus intéressante pour Santé publique France. Cela d'autant plus que l'accord de principe de JRC pour le transfert de la base n'est pas encore formalisé et les modalités de cet accord (coût éventuel, délai de transmission de la base, mise à disposition eu module « surveillance » de EDMP) ne sont pas connus.

La Fédération pourra être le promoteur d'études sur cette BDC. Les registres sont propriétaires (avec Santé publique France et l'Inserm) de leurs données et seront consultés pour toute utilisation par des tiers, des données de leurs registres présentes dans cette base.

3.2.2 Extension de l'existant

3.2.2.1 Extension du registre de Paris

Pour étendre les activités de Registre de Paris et/ou harmoniser le recueil de données avec les autres registres en France, trois pistes seraient envisageables :

- 1) l'extension de la période d'enregistrement des cas jusqu'à un an de vie. En effet, actuellement la période d'enregistrement des cas pour le Registre de Paris comprend tous les cas diagnostiqués en période périnatale et les cas diagnostiqués après la naissance jusqu'à la sortie de la maternité (à noter que dans le cas d'une suspicion d'anomalies congénitales avant la sortie de la maternité, les cas sont suivis jusqu'au diagnostic final). Or, pour certaines malformations, le diagnostic pourrait être plus tardif. L'extension de la période d'enregistrement des cas permettrait donc d'enregistrer certaines malformations de façon plus exhaustive. De plus, cette extension permettrait une harmonisation des critères d'inclusion avec les autres registres en France. Cette extension est impossible sans l'affectation de moyens supplémentaires.
- 2) l'extension du recueil des données aux femmes domiciliées à Paris qui accouchent (ou ont une Interruption médicale de grossesse ou IMG) dans une maternité de la Petite Couronne. Actuellement, la population couverte par le Registre de Paris comprend les femmes domiciliées à Paris ou dans la Petite Couronne qui accouchent (ou ont une IMG) à Paris. L'analyse temporelle des données concerne actuellement uniquement les femmes résidant à Paris. Cette extension permettrait un recueil plus exhaustif des cas pour les femmes domiciliées à Paris. Dans la mesure où actuellement il y a 29 maternités dans la Petite Couronne, cette extension de la population du Registre demande des moyens supplémentaires 1 pour le recueil de données pour les femmes résidant à Paris et accouchant dans la Petite Couronne. Si les extensions 1 et 2 sont envisagées, elles ne pourront être mises en place en qu'en deux temps

- 3) l'extension du recueil des données aux femmes domiciliées à Paris et accouchant dans la Petite Couronne. Cette extension multiplierait par 2,5 le nombre de naissances couvertes (environ 100 000 naissances au lieu des 40 000 couvertes actuellement). Si cette extension géographique est associée également à l'extension de la période de suivi jusqu'à un an de vie, des moyens supplémentaires beaucoup plus importants seraient nécessaires et impliqueraient également de très importants changements dans le fonctionnement et la gestion du Registre. Actuellement, une telle extension de la population du Registre et de la période de suivi n'est pas faisable pour l'équipe du Registre.

3.2.2.2 Création d'un nouveau registre

Dans le cas d'une création d'un nouveau registre, les paramètres à considérer devront être :

- la pertinence scientifique : gain de puissance statistique au niveau national pour investiguer de nouvelles questions de recherche, utilité de l'augmentation du taux de couverture au regard des questions posées, faisabilité opérationnelle, originalité des données... ;
- la pertinence géographique au regard de problématiques locales (environnementales ou autres) ;
- l'environnement scientifique qui pourrait porter la création d'un registre dans de bonnes conditions ;
- les sources de données et dispositifs existants localement ;
- le coût d'une création, en comparaison d'une extension d'un registre existant (qui sur le taux de couverture ou la puissance statistique aurait probablement les mêmes résultats, avec un coût marginal probablement inférieur au coût d'une création).

Si la création d'un nouveau registre était à prendre en compte, il est nécessaire de se fonder sur l'expérience de régions :

- la création un registre d'anomalies congénitales dans le département de Haute-Garonne qui dispose i) de la cohorte Efemeris qui recense les anomalies congénitales par les certificats de santé de l'enfant (avec un appariement aux données de l'Assurance Maladie), ii) et d'un registre des handicaps de l'enfant. Cette extension de l'existant serait par conséquent plus pertinente et moins coûteuse que la création d'un nouveau registre de malformations congénitales dans ce département. Sur le plan scientifique, la région Midi-Pyrénées est une deuxième région après l'Aquitaine fortement exposée aux pesticides, notamment en raison de l'abondance de l'arboriculture, du climat et du type d'exploitations agricoles ;
- la création d'un registre dans la Nouvelle Aquitaine (ou dans quelques départements de cette région) par l'élargissement à l'ensemble des anomalies congénitales, du projet de création de registres des cardiopathies congénitales, actuellement à l'étude en Nouvelle Aquitaine. Ce projet est proposé en complément du projet OXYNAT (financé par le PRME) et du projet Artemis (Aquitaine reproduction enfance maternité et impact santé-environnement) financé en région Nouvelle Aquitaine³¹.

³¹ <http://www.santeenvironnement-aquitaine.fr/autre/artemis-un-projet-novateur-de-prevention-autour-de-la-reproduction/>

3.2.3 Surveillance épidémiologique

3.2.3.1 Surveillance des anomalies congénitales à partir de la Base de données commune des registres

Cette surveillance pourrait être réalisée à l'aide du logiciel EDMP, sous réserve de la mise à disposition à Santé publique France du module « surveillance » d'EDMP. Cette solution pourrait être retenue si la base de données commune était, comme jusqu'à maintenant entièrement dépendante d'Eurocat (cf. option 1). La constitution de la base de données à partir des fichiers envoyés par les registres nécessitera le développement d'une application de surveillance à façon, modulable en fonction des besoins. Santé publique France aura besoin de moyens en personnel pour manager cette base et son appariement avec les données du SDN ainsi que son exploitation.

Les tendances correspondent soit à une augmentation, soit à une diminution de la courbe de prévalence des AC dans le temps, et sont basées sur la date de naissance du cas d'AC. Au niveau national, la surveillance comportera des comparaisons des prévalences inter registres et une analyse de tendance. Les résultats feront l'objet d'une discussion annuelle lors de la réunion des registres ou en urgence en cas d'alerte.

3.2.3.2 Surveillance des anomalies congénitales par les BDMA

Les données des registres sont considérées comme le « Gold standard » pour dénombrer les cas d'anomalies congénitales. Cependant, leur couverture territoriale est limitée pour estimer le taux d'incidence des anomalies congénitales au niveau national et par région, d'où la nécessité d'identifier des sources de données fiables sur les anomalies congénitales pour les zones non couvertes par des registres.

Le programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI) est une source de données déjà étudiée pour la surveillance des anomalies congénitales. Outre sa pertinence au regard des prises en charge potentielles des différents types d'anomalies congénitales, il est nécessaire d'évaluer sa performance. Les analyses préliminaires montrent que selon les anomalies, le nombre de cas identifiés dans le PMSI national diffère ou non du nombre de cas identifiés par les registres. Pour certaines anomalies ces différences sont importantes.

Compte tenu de la disponibilité du PMSI dans le Sniiram, il est possible maintenant de développer des algorithmes basés sur les données d'hospitalisation et relatives à la prise en charge en « ville ». De plus, les évolutions du cadre juridique devraient faciliter rapidement les appariements entre les registres et les BDMA.

Il est donc prévu de tester, en collaboration avec les registres, la qualité d'algorithmes permettant d'identifier les anomalies congénitales, en appariant les données des registres et les données du Sniiram-PMSI puis du futur SNDS. Si toutefois le cadre juridique adéquate tardait à ce mettre en place, des études avec appariements probabilistes seront mises en œuvre pour tester les algorithmes avec les données du Sniiram-PMSI.

Ces travaux permettront d'identifier les anomalies dont la surveillance à partir du futur SNDS paraît pertinente et de disposer pour ces anomalies de données nationales « étalonnées » sur la surveillance réalisée à partir de la base commune des registres.

3.2.3.3 Investigation des clusters

Un cluster peut être défini comme une agrégation de cas de malformations dans le temps et/ou dans l'espace et qui apparaît inhabituel en termes de fréquence. Les clusters sont basés sur la date de conception du cas d'AC. Une investigation doit être proposée si la surveillance

systematique réalisée par les registres ou au niveau de la base commune permet de suspecter un cluster. Le but de cette enquête est de déterminer la probabilité statistique que l'existence d'un tel cluster soit l'effet d'un simple hasard, ou au contraire, en relation avec une exposition commune (environnementale, professionnelle, infectieuse). La motivation habituelle de la recherche d'un tel cluster est l'hypothèse de l'existence d'une source locale d'exposition telle qu'une exposition industrielle, tout en ayant en arrière-pensée la grande fréquence d'artéfacts et de biais. Cependant, avant de lancer une enquête approfondie d'un cluster, une investigation préliminaire est nécessaire. Elle prévoit trois étapes :

1. la noso-détermination pour la confirmation qu'il s'agit effectivement d'un cas en tant que vrai diagnostic d'anomalie congénitale rentrant dans les critères d'inclusion du recueil ;
2. la chrono-détermination en évaluant correctement l'âge gestationnel et les dates de naissance ou la date d'expulsion ;
3. la géo-détermination, qui évalue s'il s'agit d'un transfert in utero par exemple, en prenant plutôt en compte l'adresse à la conception de la mère et non l'adresse à la naissance de l'enfant.

Si cette investigation préliminaire est en faveur de l'existence d'un cluster, une enquête étiologique (étio-détermination) sera réalisée. Cette enquête est la plus difficile car elle nécessite d'interroger les parents de l'enfant porteur d'anomalie afin de recueillir des informations détaillées sur leur différentes expositions y compris l'exposition environnementale.

Cette dernière phase qui nécessite d'interroger les parents sera réalisé selon un protocole standardisé³².

Si une situation est jugée « inhabituelle », comme par exemple la survenue de plusieurs clusters de la même anomalie, une surveillance renforcée de l'anomalie en question peut être proposée aux registres.

Un protocole d'une surveillance renforcée est actuellement testé pour les agénésies transverses des membres supérieurs (ATMS), à la suite du signalement de 3 clusters potentiels à confirmer. Ce protocole consiste au niveau des registres, 1) à surveiller la prévalence annuelle des ATMS par registre (en extrayant en routine annuellement les prévalences des ATMS, qui seront présentées dans le rapport annuel à Santé publique France en les ajoutant au tableau des prévalences et 2) à rechercher d'éventuels clusters à l'intérieur de chaque registre (par tri de tous les cas d'ATMS isolés par code postal de la résidence de la mère, afin de détecter d'éventuels agrégats). La suspicion d'agrégat doit faire l'objet d'un signalement à l'ARS de la région concernée.

Des investigations spatiales sur les AC ou certains sous-groupes particuliers d'AC entrant dans le cadre de signalements, peuvent être suivies d'une analyse géostatistique. Ces analyses seront réalisées avec les statisticiens et géographes de santé, et avec l'utilisation de logiciels et des méthodologies adaptées.

3.2.4 Mise à disposition des données pour le grand public

La surveillance épidémiologique exercée par les registres de malformations est communément comprise comme « un processus de collecte, de compilation et d'analyse des données, ainsi

³² Protocole d'Eurocat, guide d'investigation des clusters des anomalies congénitales Californien, ou un protocole rédigé par Santé publique France (l'élaboration d'un guide méthodologique d'analyse statistique des suspicions d'agrégat est programmée par SpF en 2017).

que leur diffusion à l'ensemble de ceux qui ont besoin d'être informés »³³, notamment dans le contexte de la montée en charge de l'open-data. Ce processus exige un traitement rapide de l'information, indispensable au bon fonctionnement du système de surveillance. Sa finalité est de fournir des informations qui serviront les décisions destinées à protéger la santé des populations.

Les registres sont garants de la qualité de leurs données. Ils doivent réaliser les analyses de routine correspondant aux missions qui leur ont été assignés et interpréter les résultats de ces analyses. Il est souhaitable que les analyses de routine soient être publiées sur un site accessible à tous³⁴. Les données brutes doivent être accessibles à des fins de recherche épidémiologique par des tiers sur demande et selon des règles transparentes. En cas de découvertes d'un changement inattendu dans la prévalence ou l'incidence, ou la découverte de facteurs de risque nouveaux ou d'effets inattendus d'une nouvelle intervention, les tiers devraient rapporter ces faits à l'Agence qui est à même de les traiter selon des modalités à déterminer en concertation avec les principaux acteurs de la surveillance. Ce modèle est déjà suivi par les registres des cancers dans le cadre du partenariat de surveillance entre le réseau Francim, le service de biostatistique des HCL, l'INCa et Santé publique France, qui ont décidé de rendre publique des estimations plutôt que des données brutes, des taux standardisés d'incidence et d'accompagner ces données d'éventuels warnings.

Principes de la mise à disposition des données à des tiers

- Les données pourraient utilement être mises à la disposition de tiers ce qui maximiserait leur utilisation et donc leur utilité, dans le respect des règles de bonne pratique et selon des procédures transparentes à définir avec toutes les parties-prenantes. Par exemple, les registres des cancers ont défini une procédure permettant d'examiner chaque demande par la tête de réseau Francim et d'informer les autres partenaires lors des réunions du comité de pilotage bimensuelles. Un fonctionnement similaire a été mis en place de longue date pour les registres des malformations congénitales du réseau Eurocat.
- Pour faciliter le travail d'extraction et de mise en forme des données, une application informatique ad hoc pourrait permettre une extraction et un traitement homogène semi-automatique à partir de la base des données communes six mois ou un an après la remise des travaux de recherche, la publication ou la communication. Elles pourraient ainsi être exploitées et valorisées par d'autres équipes intéressées.
- En concertation avec les partenaires et dans le respect des règles éthiques et de la loi Informatique et Libertés, les informations contenues dans les rapports d'activité des registres pourraient également être mises à disposition
- La partie du rapport consacrée à la gestion des alertes (cluster, augmentation de la fréquence d'une malformation) pourrait faire l'objet de règles particulières de communication.
- Un compte rendu des actions mises en œuvre à la suite de signalements effectués soit par le registre, soit par tout autre acteur de santé (médecins du travail, cliniciens, associations) pourrait être mis à disposition.

Tout ce qui peut contribuer à construire un échange avec les usagers, les associations, les services de santé devrait être encouragé (forums, mise en ligne de liens vers des associations locales, etc.). L'animation et la modération d'un forum ou d'une plateforme dédiée aux malformations, qui s'inscrirait dans un débat « sciences - société » en partenariat avec les associations intéressées, pourrait faire l'objet d'un financement³⁵.

³³ Langmuir AD. *The surveillance of communicable diseases of national importance*. New Engl J Med 1963;268:182-92

³⁴ Le site web de SpF offre la possibilité d'obtenir des grandes tendances pour un certain nombre de malformations : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Donnees>

³⁵ Cette plateforme pourrait être hébergée par un registre, SpF ou le Crat.

3.3 Proposition d'amélioration d'accès aux bases de données et de l'enrichissement du système d'information pour favoriser la recherche et la valorisation scientifique

Les enjeux de recherche en épidémiologie des anomalies congénitales sont nombreux : questions autour des prévalences et incidences des pathologies, facteurs étiologiques, prévention et recherche interventionnelle, parcours de soins et qualité de la prise en charge... Comme la surveillance et la veille sanitaire, ils s'inscrivent dans un contexte marqué par la diversité et le volume des données réutilisables pour d'autres finalités que leurs finalités initiales (« big data »), en particulier les bases de données « médico-administratives ». Ce contexte s'accompagne de défis techniques, méthodologiques et scientifiques relevant pour certains aussi de la recherche.

Pour répondre à la grande diversité des questions de recherche qui peuvent se poser, deux approches sont possibles :

- des études menées à partir de dispositifs / bases de données existants : des cohortes dont plusieurs cohortes de naissances, des registres de malformations congénitales (4 sur le territoire métropolitain et 2 dans les DOM) et de handicaps de l'enfant (2 sur le territoire métropolitain) et des bases de données médico-administratives (notamment PMSI, Sniiram et CépiDc regroupées prochainement au sein du SNDS). **Ces travaux ont l'avantage de reposer sur des données existantes, mais leur inconvénient est, à l'exception des cohortes, de ne pas inclure de données très précises sur les expositions, notamment environnementales ;**
- des études spécifiques, de type cas-témoins par exemple, ou de cohortes prospectives de préférence, entièrement construites « de novo » ayant l'avantage de pouvoir cibler des expositions à des substances précises et les questionner de manière approfondie.

3.3.1 Études à partir de dispositifs et bases de données existants

Malgré les limites évoquées, un appariement entre les données des registres et les données du Sniiram, puis du futur SNDS apparaît comme une priorité. Les conditions de sa mise en œuvre sont décrites dans la section 3.3.4.2 et l'Annexe 4. Cet appariement devrait être à la fois rétrospectif et prospectif pour permettre notamment de :

3.3.1.1 Renseigner l'exposition des femmes

L'évaluation des expositions est indispensable à l'identification des facteurs de risque et à la prévention, en particulier au cours de la grossesse mais également en période périconceptionnelle et même avant. Ces expositions sont principalement de trois ordres : 1-environnementales, 2-professionnelles, 3-médicamenteuses³⁶. La réutilisation de données existantes implique l'absence de contact avec les femmes pour renseigner ces expositions. Même quand le contact ou le retour aux dossiers sont possibles, le recueil des informations est peu « performant », notamment en raison des biais de mémoire et des imprécisions (hormis le cas d'un suivi prospectif dans des enquêtes spécifiques éventuellement avec des mesures *ad hoc*). Mais la multiplicité des données maintenant accessibles permet d'envisager le développement de systèmes multi-sources par le croisement de données de différentes natures qui pourraient palier certaines insuffisances après évidemment des études de faisabilité et de validation.

³⁶ L'exposition infectieuse est également importante à prendre en compte lors de l'évaluation. Idéalement cette évaluation devrait concerner les 2 géniteurs mais, par nature, l'exposition des mères est, sauf exception, la seule pratiquement accessible et prise en compte ci-dessous. Toutefois, la question de l'exposition des pères ne doit pas être exclue du champ des recherches dans ce domaine.

1) Dans le domaine des expositions environnementales, des matrices cultures-exposition couplées à des outils tels que le géocodage de l'adresse de résidence et le recours à un indice de proximité des cultures permettent de quantifier l'exposition individuelle à des produits phytosanitaires. Si ces outils existent, il convient de continuer leur structuration et leur validation afin de pouvoir les exploiter au mieux pour caractériser les expositions.

Pour renseigner l'exposition environnementale des femmes liée à leur lieu de résidence, qu'elle soit d'origine anthropique (agricole, industrielle ou atmosphérique) ou non, aiguë ou chronique, la connaissance de leur adresse, au mieux de façon exacte est nécessaire pour réaliser un géocodage secondaire. Actuellement, la connaissance de l'adresse exacte n'est envisageable que si on travaille dans le cadre d'un registre ou d'une étude *ad-hoc*. Dans les BDMA, on dispose de la commune de résidence de la mère pendant la grossesse et avant (les données sont disponibles depuis 2006). Les données du futur SNDS seront conservées au moins 20 ans (le projet de décret d'application prévoit 10 années supplémentaires), ce qui pourrait permettre de disposer d'un historique résidentiel. Par ailleurs, le retour à des informations identifiantes sera possible alors qu'il ne l'est pas actuellement. *Que ce soit en appariant les données des registres et BDMA ou en utilisant les BDMA seules, il devrait être possible de renseigner a minima la commune de résidence des mères. Cela permettra au moins d'utiliser les données d'exposition disponibles (matrices culture-exposition et indice de proximité de culture) à l'échelle de communes ou de cantons.*

Outre l'appariement entre registres et BDMA et la poursuite des travaux sur les matrices et autres indices évoqués ci-dessus, le groupe propose :

- pour les registres, que le lieu de résidence des parents (adresse exacte) soit systématiquement renseigné de telle sorte qu'il puisse être géocodé (cf. expérience des registres de cancer) ;
- pour les BDMA, a minima de s'assurer de la conservation de l'historique résidentiel au niveau communal, et, dans le futur SNDS, d'explorer les possibilités de renseigner *a posteriori* les lieux de résidence de façon plus précise, voire par l'adresse exacte géocodée.

2) Dans le domaine des expositions professionnelles, il existe des matrices emploi-expositions qui permettent de quantifier l'exposition professionnelle individuelle aux polluants en fonction de la profession et du secteur d'activités. La difficulté est ici d'obtenir une information exploitable sur l'emploi et le secteur d'activités des femmes avant et pendant la grossesse. La CNAV (Caisse nationale d'allocation vieillesse) dispose des historiques professionnels de l'ensemble de la population française. Un projet en cours à la DST de Santé publique France (projet « Sicapro »³⁷) explore la qualité des données de la Cnav et leur adéquation pour la caractérisation des expositions professionnelles dans les études épidémiologiques.

Si les résultats de ce projet sont satisfaisants, le groupe propose d'envisager des appariements avec les données de la Cnav tant pour les registres que pour des études *ad hoc* ou portant exclusivement sur les BDMA. Ces appariements sont déjà mis en œuvre par exemple avec des cohortes telles que Coset³⁸ et Constances³⁹.

3) Les expositions médicamenteuses ont été abordées précédemment : sans entrer dans les détails, malgré l'enregistrement d'information par les registres sur les traitements de la mère, il apparaît que l'appariement registres-Sniiram permettra d'enrichir les données avec l'exhaustivité des traitements remboursés pendant la grossesse et éventuellement

³⁷ Surveillance générale des cancers par profession et secteur d'activité (Sicapro)

³⁸ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Travail-et-sante/2012/Programme-Coset-Cohortes-pour-la-surveillance-epidemiologique-en-lien-avec-le-travail>

³⁹ <http://www.constances.fr/>

avant. À noter que la prise de médicaments non remboursés, prescrits ou non, ne peut être renseignée via cette source de données et que les médicaments remboursés ne sont pas obligatoirement « consommés ». Par ailleurs, les évolutions des politiques de remboursement induisent des évolutions des bases de données du Sniiram, une autre limite inhérente à sa finalité initiale dont il faut tenir compte.

3.3.1.2 Repérer les cas de malformations congénitales dans les BDMA

L'appariement entre les registres et le Sniiram (dont le PMSI) ou le futur SNDS, permettra également de **développer et d'évaluer des algorithmes de repérages des cas de malformations** (ou de sous-groupes de malformations) dans les BDMA en utilisant les registres comme « gold standard ». Si de tels algorithmes s'avèrent performants, même pour quelques malformations, il sera alors possible de réaliser des études à grande échelle, tant descriptives qu'analytiques, notamment sur les liens entre malformations et expositions des mères. La fouille de données pourrait par exemple, en reliant l'enfant à sa mère, identifier des couples « médicament – malformation » plus fréquents qu'attendu.

Les réflexions ci-dessus concernent les données existantes et accessibles actuellement. Compte tenu des évolutions rapides dans le domaine de la dématérialisation des données médicales produites dans le cadre des soins et des systèmes d'information partagés de santé, il est nécessaire d'assurer une veille active dans ce domaine afin de promouvoir des évolutions d'intérêt au regard des problématiques de veille et de surveillance et de faire évoluer le dispositif en conséquence.

3.3.1.3 Instaurer un suivi des enfants

Les registres d'AC, hormis celui de Paris, incluent les enfants ayant des AC repérées jusqu'à un an. Ils ne peuvent aller au-delà compte tenu de la charge de travail que cela représente. Comme évoqué ci-dessus, l'appariement entre registres et Sniiram-PMSI devrait permettre de développer et d'évaluer des algorithmes de repérages de « cas » de malformations dans les BDMA. Toutefois, des études seront indispensables pour évaluer leur intérêt au-delà d'un an, la prise en charge des malformations pouvant évoluer avec l'âge.

Outre la question du repérage des anomalies congénitales au-delà de un an, l'appariement registres-Sniiram pourra permettre un suivi passif des enfants inclus dans les registres du point de vue de leur prise en charge médicale et de leur survie.

Cependant, la prise en charge médico-sociale est actuellement un angle mort dans les bases de données médico-administratives, notamment de l'assurance maladie et donc dans le Sniiram. Les troubles du développement cognitif, qui ne sont évidemment pas couverts par les registres d'AC, ne sont pas non plus repérables dans les BDMA. Les données de la CNSA venant des MDPH devraient alimenter le futur SNDS mais en pratique, il n'existe pas actuellement de base nationale ou même locale exploitable. Il existe 2 registres du handicap de l'enfant et dont la couverture territoriale est limitée et ne correspond pas à celle des registres de malformations congénitales.

3.3.2 Évaluation de la nécessité de nouveaux « outils » de recueil de données

Comme déjà évoqué, pour répondre à certaines questions de recherche, **des études spécifiques seront toujours nécessaires**, notamment pour confirmer certains liens de causalité entre exposition et survenue d'une anomalie congénitale.

Il est irréaliste de penser que la multiplication des sources de données non spécifiques remplacera totalement ces études. Il peut s'agir de cohortes et d'études de type cas témoins par exemple, prospectives de préférence, entièrement construites « de novo » ayant l'avantage de pouvoir cibler des expositions à des substances précises et les questionner de manière approfondie.

De ce point de vue, **il conviendrait de faire un état des lieux des cohortes existantes, notamment des cohortes de naissances, de leur place et apport concernant la problématique des anomalies congénitales.**

3.3.3 Évolutions prioritaires des données existantes et leur conditions de mises en œuvre

3.3.3.1 Les registres de malformations congénitales et la base de données commune

Les registres d'AC ont des niveaux de structuration très hétérogène, certains étant assez fragiles sur le plan institutionnel. **Il convient d'envisager leur consolidation, de s'assurer que tous bénéficient de l'environnement scientifique et des compétences indispensables à leurs activités (statisticiens, épidémiologistes...) et que leur adossement à une structure publique soit effectif. Il faut veiller à ce que leur pérennisation soit assurée avant d'envisager leur extension ou la création de tout nouveau registre.**

La constitution de la base des données communes, son appariement avec les bases du SNDS et les bases de données d'expositions de données et son exploitation nécessitera des ressources supplémentaires au sein de Santé publique France, en tant que coordonnateur de la surveillance au niveau national.

3.3.3.2 L'appariement des données des registres de malformations congénitales à celles des bases de données médico-administratives qui seront incluses dans le futur SNDS (PMSI-Sniiram, CépiDc).

Cet appariement permettra de renseigner et d'améliorer les informations sur les potentielles expositions des femmes avant l'issue de grossesse, le suivi passif des enfants, et de développer et d'évaluer des algorithmes de repérages des cas de malformations en utilisant les registres comme « gold standard » (cf. supra). Les différents scénarii de chaînage envisagés sont présentés en Annexes (Cf. Annexe 4). Cependant, cela implique de tenir compte du chaînage mère-enfant effectif seulement depuis 2012 et d'un certain nombre de difficultés en amont :

- le cadre réglementaire devrait évoluer à court terme et faciliter le recueil du NIR ;
- en plus des questions de faisabilité réglementaire sur lesquelles il faut travailler, sur la question de l'exploitation des données du Sniiram et des autres BDMA, il faut résoudre le problème des compétences pour réaliser les exploitations. Aujourd'hui aucun registre de malformations congénitales n'a l'expérience de l'appariement des données de leur registre avec celles du Sniiram par exemple, ni de l'utilisation des données du Sniiram. Si certains ont clairement la masse critique et l'environnement scientifique suffisant pour se pencher

sur cette problématique, il est clair que d'autres registres n'ont actuellement ni les ressources humaines, ni les compétences pour le faire ;

- si l'exploitation des données du futur SNDS en lien avec les données des registres d'AC est susceptible d'apporter de grandes évolutions sur les questions de recherche autour de l'épidémiologie des malformations congénitales, il faudra s'assurer que toutes les dispositions relatives à la sécurité des données soient remplies. Cela implique de réfléchir en amont et de façon pragmatique aux acteurs et aux dispositifs permettant de réaliser ces travaux qui nécessitent un savoir-faire et une technicité très particuliers dont aucun registre d'AC ne bénéficie aujourd'hui : ainsi, la place de l'infrastructure de l'Inserm destinée à l'exploitation des bases de données médico-administratives pour la recherche, en cours de développement et qui devrait être opérationnelle fin 2017, devrait être importante pour appuyer les registres sur cette problématique. Cependant la question du coût se posera étant donné que le service aux registres n'est pas financé à l'heure actuelle dans le cadre de l'infrastructure.

3.3.3.3 Autres sources de données

Le dispositif de surveillance et de recherche pourrait s'appuyer sur les registres des handicaps de l'enfant et de registres de maladies rares (atrésie de l'œsophage). L'appariement des registres du handicap avec les BDMA pourrait peut-être permettre, notamment si le nombre de cas est suffisant, d'étudier les traitements pris au cours de leur grossesse des mères d'enfants présentant des troubles du développement cognitif. De plus Il faudra réfléchir à la place et à la complémentarité des grandes cohortes avec les autres outils existant, notamment les cohortes de naissance, même si les effectifs sont faibles au vu de la problématique et des incidences faibles de MC.

3.3.4 Propositions d'évolutions des données existantes à plus long termes

1. Renseigner l'exposition professionnelle des mères pendant la grossesse ou avant : **l'appariement avec les données de la CNAV doit être envisagé**, les résultats des projets en cours (Sicapro et autres) devraient permettre de juger de sa pertinence.
2. Compléter les informations sur les mères et le cadre familial : par exemple, via **un appariement avec les certificats de santé de l'enfant**.
3. Renseigner **les données médico-administratives à des échelles géographiques plus pertinentes** que la commune (histoire résidentielle) au regard des données disponibles concernant les expositions environnementales (plus fine et/ou s'affranchissant des limites administratives).

3.3.5 Axes et projets de recherche à privilégier

Au regard de la saisine et des éléments développés dans les paragraphes précédents, **trois axes de recherche semblent à privilégier.**

1. Recherche étiologique concernant les facteurs de risques d'AC et en particulier visant à établir des liens de causalité entre une exposition spécifique des mères et les AC par des études épidémiologiques analytiques (études de cohorte et études cas-témoins) et études interventionnelles.
2. Recherche méthodologique permettant le repérage des signaux faibles mais pertinents et leur investigation à l'heure du big data.
3. Recherche méthodologique appliquée à l'épidémiologie des anomalies congénitales. Celle-ci constitue un axe de recherche appliqué spécifique du fait de la très faible fréquence des anomalies congénitales. Il s'agit de développer les méthodes spécifiques

permettant d'estimer les indicateurs épidémiologiques descriptifs (estimation de l'incidence et des tendances) au niveau national et à des niveaux géographiques plus fins.

À moyen terme, des projets pourraient être développés pour optimiser l'exploitation des données existantes notamment après appariement entre registres et SNDS :

- de développement et d'évaluation d'algorithmes de repérage de cas pour certaines malformations, à l'échelle nationale, à partir des BDMA ;
- des méthodes de fouille des données massives (par exemple celles de détection de signal utilisées par Euromedicat, réseau de registres affiliés à Eurocat, dédié à l'analyse du lien entre exposition médicamenteuse au cours de la grossesse et malformations) pour repérer les variables associées avec une malformation ;
- les projets visant à étudier les facteurs de risques des malformations et en particulier visant à établir des liens de causalité entre une exposition spécifique et les malformations.

Toutefois, ces projets ne pourront réellement se développer que si un fond de ressources dédié à la recherche, permettant de lancer des appels à projets selon les préoccupations identifiées par le dispositif, est mis en place.

3.4 Perspectives en termes de l'organisation du dispositif national et de l'implication des différents acteurs concernés

Si ce travail a permis d'identifier les différents acteurs, de les réunir pour comprendre leur fonctionnement et leurs compétences respectives dans le domaine de la veille et de la surveillance des anomalies congénitales, la mise en place d'un dispositif national en tant que tel et l'articulation entre les différents acteurs au sein de ce dispositif coordonné ont été très peu abordés. En effet, dans le temps imparti, le travail consistait avant tout à inventorier et à analyser les structures et outils existants, de se concerter et de proposer les mesures permettant de les renforcer et d'accroître leur efficacité en matière de veille et de surveillance des anomalies congénitales en lien avec les expositions.

Il est nécessaire de poursuivre le travail de concertation entre les partenaires concernant l'organisation concrète des différents volets du dispositif et la répartition du travail entre les différents acteurs identifiés. La réflexion sur l'articulation au niveau national entre les structures de veille et d'alerte, les systèmes de surveillance et les priorités de la recherche doit être menée dans le cadre d'un comité *ad hoc*. Cette réflexion paraît indispensable pour s'assurer de la mise en œuvre i) des propositions présentées dans ce rapport et ii) d'un dispositif national coordonné entre les différents acteurs impliqués, dans leur domaine de compétences respectif.

La configuration finale du dispositif national coordonné dépendra du budget qui sera alloué à ce projet.

4. CONCLUSION

À la suite de la demande de la Direction générale de la santé de recueillir les cas d'anomalies congénitales liés à l'exposition à des médicaments, il est proposé de mettre en place un dispositif national de veille et de surveillance des anomalies congénitales liées aux expositions médicamenteuses et environnementales. Cette proposition s'appuie sur un bilan approfondi de l'existant qui met en évidence la présence de nombreux acteurs et structures compétents pour répondre aux missions de veille et/ou de surveillance du risque malformatif, leur complémentarité, mais aussi leurs fragilités institutionnelles et financières et, surtout, une absence d'articulation entre elles au sein d'un dispositif national d'alerte et de décision.

La réflexion et la concertation ont été menées avec le souci d'une valorisation optimale des structures déjà opérationnelles et l'implication de tous les acteurs identifiés. De plus, des récents progrès technologiques et réglementaires rendant possibles l'utilisation de bases de données médico-administratives (BDMA) - qui ne pouvaient pas être mobilisées jusqu'à présent - ont été pris en compte. Les solutions proposées sont donc pour certaines à court terme, pour d'autres à plus long terme.

Parmi les solutions à court terme, il paraît prioritaire de renforcer les dispositifs (registres, Efemeris, CRPV, Crat) et institutions existantes (ANSM, Santé publique France, Inserm). Il s'agit de leur accorder plus de moyens pour permettre notamment d'investiguer l'ensemble des cas de malformations transmis par les registres de malformations, d'assurer de manière optimale l'évaluation et le suivi de cas marquants « Grossesse » et d'analyser de manière approfondie et régulière les données dont ces structures disposent pour détecter rapidement le signal, valider ce signal et, si nécessaire, déclencher une alerte. De surcroît, une instance d'expertise spécifique, pilotée par l'ANSM pour ce qui entre dans son champ de compétence, apparaît nécessaire pour permettre un travail multidisciplinaire et coordonné entre ces structures. L'ANSM souhaite disposer d'une disposition réglementaire lui permettant d'assurer la coordination des acteurs et d'en assoir le rôle, les responsabilités et la légitimité.

Concernant les registres des malformations congénitales, il conviendrait d'envisager leur consolidation, de s'assurer que tous bénéficient de l'environnement scientifique et des compétences indispensables à leurs activités (statisticiens, épidémiologistes gestionnaires de bases de données...) et que leur adossement à une structure publique soit effectif. De plus, afin de rendre le dispositif cohérent, une fédération des registres est indispensable.

L'appariement des données des registres à celles des BDMA - qui seront incluses dans le futur SNDS (PMSI-Sniiram, CépiDc) - est important à plusieurs titres :

- pour développer des algorithmes permettant une détection automatisée de signal ou des méthodes de fouille de données massives ;
- pour documenter les expositions médicamenteuses des mères dans les études de clusters et les études pharmaco-épidémiologiques ;
- et enfin pour produire les indicateurs de l'exposition extrapolables à la population nationale.

Pour les BDMA, il est préconisé *a minima* de s'assurer de la conservation de l'historique résidentiel au niveau communal, avec les possibilités de renseigner *a posteriori* les lieux de résidence par l'adresse exacte géocodée pour documenter l'exposition environnementale.

À moyen et long termes, il convient d'envisager l'extension des structures existantes pour améliorer la qualité des données produites (exhaustivité) et d'étendre le suivi des enfants pour identifier les malformations ou handicaps non repérés à la naissance. L'appariement avec les données de la Cnav doit être envisagé pour les registres afin de documenter l'exposition professionnelle pendant la grossesse.

Il est important de souligner que pour répondre pleinement à la demande ministérielle, il paraît indispensable de mener une réflexion sur l'articulation au niveau national entre les structures de veille et d'alerte, les systèmes de surveillance et les priorités de la recherche. Cette réflexion n'était pas faisable dans le cadre du présent travail. Elle pourrait être menée dans le cadre d'un comité *ad hoc* pour s'assurer de la mise en œuvre i) des propositions présentées dans ce rapport et ii) d'un dispositif national coordonné entre les différents acteurs impliqués, dans leur domaine de compétence respectif.

Annexes

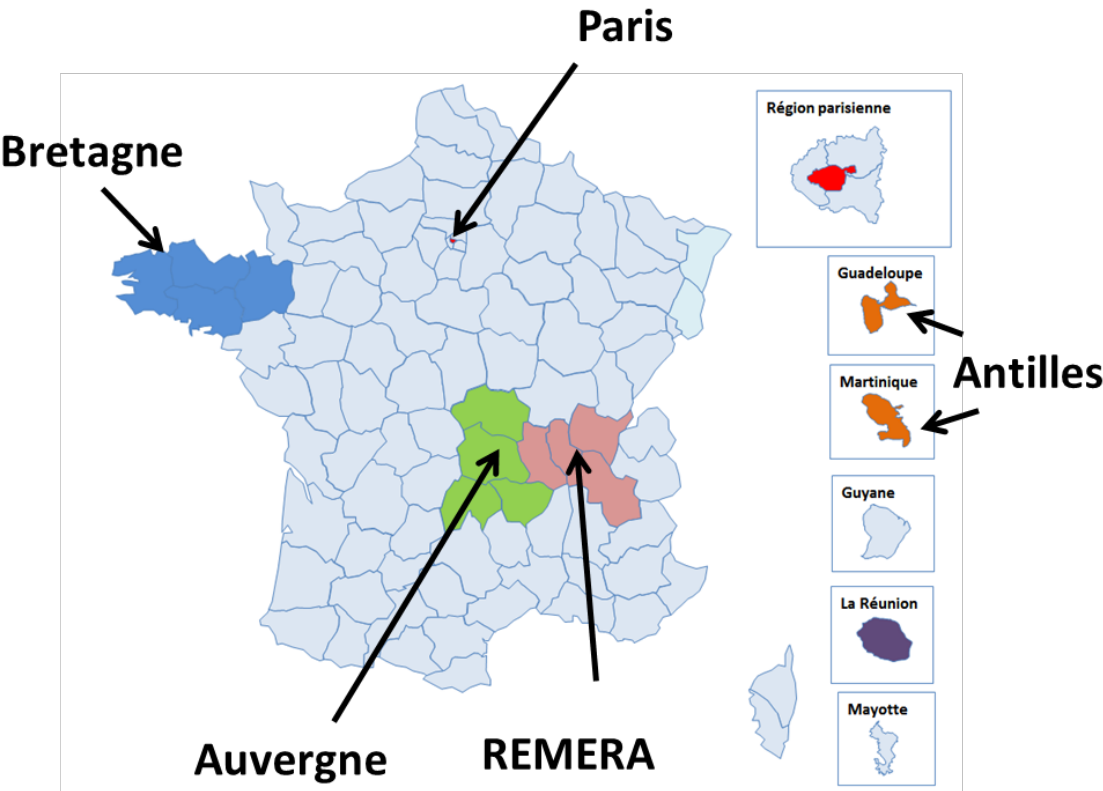
Annexe 1. Projets de recherche financés par l'ANSM relatifs à une problématique Médicaments & Grossesse

I TABLEAU 3 I			
Année	Titre	Coordonnateur	Établissement
2012	Évaluation de la tolérance des antirétroviraux durant la grossesse et en période postnatale : pharmacovigilance au sein de la cohorte épidémiologique ANRS-EPF	Warszawski Josiane	Inserm
2012	Impact des antalgiques sur le testicule humain fœtal et adulte	Jégou Bernard	Inserm
2012	Étude de la relation entre expositions professionnelles aux cosmétiques, travail en milieu de soins, anomalies de la reproduction et du développement	Garlantezec Ronan	Inserm
2013	Impact de l'exposition in utero aux AINS et paracétamol sur le développement précoce et la maturation des organes reproducteurs	Boizet-Bonhoure Brigitte	CNRS
2014	Méthodes de déclenchement du travail et issues périnatales : étude prospective, en population, en France	Le Ray Camille	APHP - Hôpital Cochin
2014	Médicaments administrés pendant la grossesse	Elie Valery	APHP
2014	Effet d'antalgiques couramment utilisés et alternatifs sur le développement des ovaires fœtaux humains	Mazaud-Guittot Séverine	Inserm
2015	Étude pharmacocinétique dose-effet randomisée double aveugle mesurant l'inhibition de la fibrinolyse par l'acide tranéxamique au cours de la césarienne hémorragique, dans un but de définition du rapport bénéfice risque optimal	Hennart Benjamin	CHRU de Lille
2015	Évaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques	Damase-Michel Christine	CHU de Toulouse
2016	Impact des recommandations des autorités de santé sur « médicaments et grossesse » sur la prescription de médicaments par les professionnels de santé : étude sur dix ans à partir de la base de données Efemeris	Lacroix Isabelle	CHU de Toulouse

Annexe 2. Principales caractéristiques des registres français des malformations congénitales

I FIGURE 1 I

Répartition géographique des registres de malformations congénitales



I TABLEAU 4 I

Principales caractéristiques des registres de malformations congénitales

Registres	Année création	Population couverte	Nombre de naissances vivantes (Insee 2013)	Mort nés ≥ 22 SA, IMG, NV jusqu'à...	Prévalence Totale 2013 Cas/NT*	Prévalence NV 2013 Cas nés vivants/NV
Antilles	2009	Martinique et Guadeloupe	9 469	1 an après la naissance	2,3%	1,5%
Auvergne	1997 (recensement depuis 1983 avec R. Centre-Ouest)	Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme	13 072	1 an après la naissance	4,0%	3,2%
Bretagne	2011	Côtes d'Armor, Finistère, Ile et Vilaine, Morbihan	36 582	1 an après la naissance	3,4%	2,7%
Paris	1981	Résidentes à Paris accouchant dans une maternité parisienne	25 359**	sortie de maternité	3,4%	2,4%
La Réunion	2001	Ile de la Réunion	14 002	1 an après la naissance	2,7%	2,1%
Remera	2008 (recensement depuis 1976 avec R. Centre-Ouest)	Ain, Isère, Loire, Rhône (depuis 2011) Isère, Loire, Rhône, Savoie (2008-2010)	57 678	1 an après la naissance	3,5%	2,8%
* Naissances totales (NT) = Naissances-vivante (NV) + Mort-nés						

I TABLEAU 5 I

Données disponibles dans la base commune transmise par Eurocat en 2014

Nombre de cas par registre par année d'activité							
Année	Registres						Total
	Alsace	Antilles	Auvergne	Paris	Réunion	Remera*	
1981	0	0	0	570	0	0	570
1982	263	0	0	567	0	0	830
1983	342	0	0	729	0	0	1071
1984	352	0	0	719	0	0	1071
1985	381	0	0	643	0	0	1024
1986	403	0	0	870	0	0	1273
1987	426	0	0	788	0	0	1214
1988	414	0	0	894	0	0	1308
1989	407	0	0	1128	0	0	1535
1990	444	0	0	1214	0	0	1658
1991	445	0	0	1149	0	0	1594
1992	531	0	0	1159	0	0	1690
1993	421	0	0	1277	0	0	1698
1994	459	0	0	1323	0	0	1782
1995	401	0	0	1200	0	0	1601
1996	380	0	0	1196	0	0	1576
1997	384	0	0	1277	0	0	1661
1998	419	0	0	1277	0	0	1696
1999	414	0	0	1399	0	0	1813
2000	471	0	0	1347	0	0	1818
2001	424	0	0	846	0	0	1270
2002	419	0	374	898	354	0	2045
2003	420	0	0	821	364	0	1605
2004	400	0	0	764	383	0	1547
2005	489	0	438	807	357	0	2091
2006	433	0	434	886	379	0	2132
2007	411	0	0	873	392	0	1676
2008	0	0	0	815	397	0	1212
2009	0	254	421	868	436	0	1979
2010	0	196	531	879	472	0	2078
2011	0	193	464	925	437	1755	3774
2012	0	236	0	898	358	0	1492
Total	10753	879	2662	31006	4329	1755	51384

NB : Les données transmises à Eurocat par l'Auvergne pour les années 2007-2008 et 2012 et par Remera pour 2012 n'ont pas été incluses dans le fichier transmis à Santé publique France

* Le registre Remera couvre les départements du Rhône, de la Loire, de l'Isère et de l'Ain (et Savoie jusqu'en 2012)

Annexe 3. Actions proposées pour améliorer la détection et la validation du signal en pharmacovigilance

I TABLEAU 6 I			
Objectif	Actions	Organisme pilote (contributeurs)	
Détection de signal	Remonter des signalements		
	Faire remonter les cas Grossesse provenant des acteurs du réseau dans la BNPV (CRPV, Terappel, Crat, registres de malformations)	<ul style="list-style-type: none"> - Définir un protocole national de transmission des cas avec effet indésirable suite à une exposition médicamenteuse au cours de la grossesse - Stimuler la déclaration de cas « Grossesse » de la part des professionnels de santé et des patients - Encourager les registres à collecter au mieux les expositions médicamenteuses - Poursuivre les collaborations existantes entre les registres et les CRPV et en estimer l'apport 	ANSM (CRPV, Crat, Registres Auvergne et Remera)
	Détecter des signaux à partir des données existantes		
	À partir des cas marquants	<ul style="list-style-type: none"> - Stimuler la remontée de cas marquants « Grossesse » constituant une alerte, en définissant des critères d'alerte et en assurer leur évaluation et leur suivi - Réaliser un bilan régulier des cas marquants « Grossesse » 	ANSM (CRPV)
	À partir de la BNPV	<ul style="list-style-type: none"> - Améliorer le codage des cas Grossesse en BNPV pour permettre une meilleure exhaustivité de la requête basée sur le codage « Grossesse » - Réaliser un bilan régulier des données 	ANSM (CRPV)
	À partir de Terappel	<ul style="list-style-type: none"> - Réaliser un bilan régulier des données 	ANSM (CRPV)
	À partir du Crat	<ul style="list-style-type: none"> - Réaliser un bilan régulier des données 	ANSM (Crat)
	À partir d'Efemeris	<ul style="list-style-type: none"> - Réaliser un bilan régulier des données 	ANSM (Efemeris)
	À partir des PSUR-PSUSA	<ul style="list-style-type: none"> - Rédiger et diffuser un « Avis aux demandeurs » spécifique pour les données « Grossesse » afin d'améliorer la présentation et l'analyse des données Grossesse dans les PSUR-PSUSA - Sécuriser l'évaluation des PSUSA par des évaluateurs dédiés « Grossesse » 	ANSM (CRPV)
	A partir de la veille bibliographique	<ul style="list-style-type: none"> - Formaliser une collaboration entre les différentes structures en termes la détection et de traitement/analyse de signaux issus de la veille bibliographique. - Sélection et analyse des publications pertinentes 	ANSM (CRPV, Crat, Registres)
	Développer de nouveaux outils pour générer des signaux		
	À partir de la BNPV	<ul style="list-style-type: none"> - Mettre en œuvre une détection automatisée en continue, spécifique à la grossesse en BNPV 	ANSM
	À partir d'Efemeris	<ul style="list-style-type: none"> - Mettre en œuvre une détection automatisée de signaux 	ANSM (Efemeris)
À partir des données Registres de malformations / Sniiram	<ul style="list-style-type: none"> - Apparier les données des registres avec les données du Sniiram - Mettre en place des algorithmes permettant une détection automatisée de signal ou des méthodes de fouille de données massives 	À déterminer	
À partir des données de remboursement Sniiram/PMSI	<ul style="list-style-type: none"> - Poursuivre l'évaluation des algorithmes de repérages des cas de malformations dans le PMSI en utilisant les registres comme gold standard - Mettre en place des méthodes de fouille de données massives 	ANSM (SpF, Registres, Cnamts, Inserm)	

	Objectif	Actions	Organisme pilote (contributeurs)
Validation de signal	Coordonner les acteurs en cas signaux potentiels (et/ou des signaux émergents) pour validation et/ou propositions	<ul style="list-style-type: none"> - Mettre en place un système d'échanges, continu et réactif, entre les différents acteurs du réseau (Terappel, Crat, registres de malformations, etc.) - Fixer les modalités de sollicitation et d'investigation d'un signal potentiel auprès des acteurs du réseau à des fins de confirmation / infirmation d'un signal - Constituer un sous-Comité de Tératovigilance « Médicaments », réunissant à intervalles réguliers les différents acteurs concernés 	ANSM (CRPV, Crat, Registres, Efemeris, SpF, autres experts concernés)
	Permettre la réalisation des études ad hoc nécessaires	<ul style="list-style-type: none"> - Coordonner les études ad hoc nécessaires - Réaliser les études ad hoc nécessaires 	

Annexe 4. Modalités de la mise en œuvre de l'appariement des registres avec les données du Sniiram, du PMSI

I. Mise en œuvre de l'appariement des registres avec les données du Sniiram, du PMSI, du futur SNDS

Pour cet appariement, il est possible d'envisager :

1. un appariement rétrospectif (avec les données disponibles depuis 2012 pour les établissements publics et privés) ;
2. un appariement prospectif (à partir de l'année de sa mise en place).

Du point de vue « méthode », un appariement sur les identifiants de confidentialités présents dans le Sniiram et le PMSI, imposant la récupération du NIR « côté registres », serait certainement plus performant qu'un appariement à partir des variables communes au Sniiram et aux registres, il doit donc être privilégié.

Le chaînage mère-enfant dans le PMSI est réalisable depuis 2012, sa qualité est déterminante pour la mise en œuvre de l'appariement, en particulier rétrospectif.

Dans tous les cas, il sera indispensable de réaliser une ou des phase(s) de test (pilotes).

Appariement reposant sur le NIR

Globalement ,en aval de la récupération du NIR, le schéma pourrait être le suivant : envoi à la Cnamts (par le registre ou un tiers de confiance) du NIR, de la date de naissance, du rang gémellaire, du sexe, associés à un code de confidentialité unique par individu et pour cette procédure ; à la Cnamts, transformation des variables reçues en pseudonyme (anosniir2), extraction des données correspondantes et exportation avec le code unique (et non anosniir2) vers le destinataire prévu (*a priori* pas les registres).

Concernant la récupération du NIR, si les registres disposent de l'identité complète des mères et des enfants (ils ne disposent pas du NIR), on peut envisager :

- la récupération du NIR des mères dans les maternités (le NIR de l'enfant à la naissance n'est pas disponible) : cette solution ne peut être envisagée que si le chaînage mère-enfant dans le PMSI est performant ;
 - pour l'appariement rétrospectif, elle est peu réaliste car représente un gros travail localement ;
 - pour l'appariement prospectif, elle doit être étudiée avec les différents registres, elle aurait l'avantage d'une meilleur performance de l'appariement ;
- la récupération des NIR auprès de l'Insee : les données identifiantes dont la date et le lieu de naissance sont envoyées à l'Insee qui réalisent alors une recherche dans le RNIPP ; cette prestation fournie par l'Insee a un coût ; les résultats dépendent de la qualité des identifiants envoyés, une étude de cette qualité auprès des registres est donc indispensable (de même qu'un rapprochement avec le CépiDC et les registres de cancer afin de connaître la performance de cette recherche) ;
 - pour les appariements rétrospectifs, si la qualité des identifiants des mères est insuffisante mais le chaînage mère-enfant performant, il serait possible de récupérer le NIR de l'enfant ;
 - pour les appariements prospectifs, outre l'effort concernant le recueil des identifiants, cette solution imposera a priori une démarche annuelle ou biannuelle.

Appariement reposant sur des variables communes au Sniiram-PMSI et au registre

Cette solution devra probablement faire intervenir un tiers qui réaliserait les procédures d'appariements sans détenir de données médicales du Sniiram ou des registres. Sa faisabilité et « qualité » dépendent du nombre de variables communes, de leur précision et qualité dans chacune des sources. Elle n'aurait a priori d'intérêt que pour l'appariement rétrospectif si la qualité des identifiants des mères ou des enfants ne permet pas une récupération du NIR auprès de l'Insee ou si la procédure juridique associée à l'utilisation du NIR s'avère trop complexe et trop longue.

II. Les contraintes juridiques et réglementaires

L'appariement entrainera un enrichissement des données avec un risque aggravé de ré-identification. Toutefois, les registres disposent déjà d'une autorisation de traitement de données à caractère personnel, l'appariement ne modifiera pas leur finalité globale, de plus, celle-ci relève de l'intérêt public et contribue aux missions de service public des agences. On peut donc espérer obtenir une dérogation au principe de consentement explicite. Il faudra évidemment en contrepartie mettre en place des conditions drastiques de sécurité et de confidentialité, à toutes les étapes du traitement.

La mise en œuvre par un organisme publique d'un traitement utilisant le NIR nécessite un décret en Conseil d'État (DCE) après avis de la Cnil. La loi de modernisation du système de santé (LMSS) supprime ce DCE. L'utilisation du NIR devrait donc être facilitée. Les décrets d'application de la LMSS devraient être publiés au cours du premier semestre 2017.

Si le DCE n'est pas/plus nécessaire (utilisation du NIR mais application de la LMSS ou pas d'utilisation du NIR), dans tous les cas, une autorisation de la Cnil avec avis du CCTIRS (ou du futur Ceres) au titre du chapitre IX de la loi informatique et libertés sera nécessaire (l'avis d'un CPP ne sera pas requis).

Le processus d'appariement dans son ensemble devra respecter le principe de cloisonnement entre les données médicales, les données directement identifiantes, dont le NIR, et les pseudonymes du Sniiram, l'intervention d'un tiers de confiance sera nécessaire.

La création du SNDS par la LMSS permettra relativement rapidement, en appariant les registres au Sniiram-PMSI (devenu SNDS), d'avoir également accès aux causes de décès. Toutefois, le SNDS et les bases de données « filles » (qui en seront extraites) ne pourront être conservées, accessibles et exploitées que dans un environnement respectant le référentiel de sécurité du SNDS qui doit être défini par arrêté. En pratique, celui-ci va imposer un confinement des données avec possibilité d'accès et d'exploitation sécurisés « à distance », sous conditions d'identification et d'authentification fortes. Le coût, la mise en œuvre et la maintenance d'un tel dispositif nécessitera des mutualisations de moyens financiers et humains dans des infrastructures telles que celle prévue par l'Inserm.

En fonction des choix de mises en œuvre des appariements rétrospectifs et prospectifs, une ou deux demandes d'autorisation pourront être faites à la Cnil.