

**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

# **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

# Synthèse

## 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

Dans les suites de l'affaire de la Dépakine, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi en juin 2016 Santé publique France pour la mise en place d'un registre national des malformations congénitales afin d'améliorer l'alerte liée notamment à une exposition médicamenteuse du fœtus et des nouveau-nés. Cependant, la création d'un tel registre est apparue d'emblée inadaptée. D'une part, sa mise en place serait une mesure coûteuse, qui prendrait plusieurs années sans que sa faisabilité ne soit garantie, alors qu'il existe des registres existants certes spécialisés mais sur lesquels il est possible de capitaliser. D'autre part, un registre n'est pas par nature un outil d'alerte, en particulier pour les tératogènes. Les données d'exposition collectées par les registres sont limitées, concernent le plus souvent des tératogènes déjà avérés, et ont besoin de deux ans pour consolider leurs données.

La saisine a alors été élargie à la proposition d'un dispositif national de vigilance et de surveillance des anomalies congénitales liées aux expositions médicamenteuses et environnementales, en utilisant au mieux les structures existantes, dont les registres de malformations. La réponse à la saisine a demandé un copilotage entre d'une part les agences sanitaires concernées : Santé publique France (qui cofinance et coordonne les registres de malformations) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), et d'autre part l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), autre cofinanceur de ces registres, ainsi qu'une concertation avec les autres parties prenantes. Cinq réunions de concertation et de travail, plusieurs entretiens téléphoniques et de nombreux échanges par courriel entre les différents partenaires ont été nécessaires pour identifier les différents acteurs et leurs rôles respectifs, réaliser un bilan global de l'existant et élaborer les propositions formulées dans le présent rapport.

### L'existant : structures, outils et dispositifs

Ce rapport décrit tout d'abord les diverses structures, dispositifs ou outils contribuant à la veille sanitaire, spécifiques ou non des anomalies congénitales. Ont été distingués ceux permettant de répondre aux objectifs de vigilance et d'alerte (détection et validation du signal) et ceux répondant aux objectifs de surveillance épidémiologique (construction et suivi des indicateurs descriptifs, analyse des tendances et investigation des agrégats spatio-temporels de cas d'anomalies congénitales). L'utilité de ces dernières pour valider le signal, y compris à l'aide des investigations approfondies (études pharmaco-épidémiologiques) a été examinée.

Pour les **vigilances**, l'existence de multiples structures et de leur complémentarité a été soulignée, au-delà des forces et limites de chacune. Les faiblesses sont principalement de deux ordres : 1) leur manque de moyens au regard des enjeux, fragilisant leur pérennité et ne leur permettant pas une analyse optimale des données dont elles disposent ; 2) le manque d'interaction régulière et de coordination des différentes structures concernées qui pourraient être corrigés par la formalisation d'un pilotage national institutionnel.

Pour les **expositions**, en particulier médicamenteuses, s'il n'existe pas à ce jour une surveillance continue et systématique chez la femme enceinte, il devrait être possible de caractériser l'exposition individuelle des femmes et des enfants dans la population française à partir des données du Sniiram/PMSI. Plusieurs sources de données existant également pour permettre une caractérisation de certaines expositions environnementales et professionnelles doivent pouvoir être mobilisées.

La **surveillance des malformations** repose essentiellement sur des registres dont la qualité est précieuse pour estimer l'incidence des anomalies congénitales, décrire leurs caractéristiques, suivre leurs évolutions au cours du temps et contribuer à la veille sanitaire. La pérennité des registres apparaît fragile aussi bien sur le plan organisationnel que financier, du fait des ressources contraintes. Si une coordination des registres a démarré depuis plusieurs années, elle mérite d'être approfondie en fédérant les registres existants. Cela permettra d'améliorer l'homogénéité de leurs pratiques d'identification et de codage de cas d'anomalies et facilitera la constitution et l'exploitation de la base de données commune.

Enfin, dans l'ensemble, le système actuel manque d'interactions et de coordination entre la vigilance et la surveillance, ce qui peut être préjudiciable, notamment en cas de signal, pour débiter des investigations plus rapidement et ainsi améliorer la prise de décisions et la gestion des risques.

Les actions proposées visent pour la plupart à renforcer les structures et outils de vigilance et de surveillance existant mais elles n'abordent que très peu la coordination entre eux. Ce volet du dispositif n'a pas pu être achevé dans le temps contraint imparti à ce travail, mais constitue un point majeur dans la mise en place d'un dispositif national coordonné. À ce titre, il apparaît nécessaire de constituer un comité de travail ad hoc pour proposer un plan d'action. Celui-ci définira des mécanismes formels de coordination permettant d'établir les interconnexions entre les différents acteurs identifiés, favoriser leur coopération et ainsi accroître l'efficacité et la réactivité du nouveau dispositif.

### **Des propositions pour le court terme et le moyen/long terme**

Les propositions sont structurées selon trois volets :

- 1) la veille et l'alerte, comprenant la pharmacovigilance et les autres systèmes de vigilance (améliorer la détection des signaux dans les différents systèmes, le lien entre les différents acteurs et outils, et l'accès aux données du Sniiram...) ;
- 2) la surveillance épidémiologique, d'une part les registres de malformations congénitales (fédération des registres avec fonctionnement harmonisé, charte de bonnes pratiques, base de données communes, appariement avec le Sniiram, ouverture des données, valorisation...) et d'autre part, la surveillance des expositions pendant la grossesse ;
- 3) la pharmaco-épidémiologie et la recherche via l'accès et l'appariement des registres aux bases de données des expositions et des événements de santé, notamment le Sniiram.

La mesure déterminante, commune aux trois volets, est l'appariement des données des registres avec les données du Sniiram. Les propositions sont pour certaines à court terme et 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 et l'Inserm. Cela, en leur accordant les moyens supplémentaires nécessaires pour permettre notamment d'investiguer l'ensemble des cas d'anomalies 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 ils disposent pour détecter rapidement le signal, valider ce signal et, si nécessaire, déclencher une alerte.

De surcroît, une instance d'expertise en tératovigilance de médicament, pilotée par l'ANSM, apparaît nécessaire pour permettre un travail multidisciplinaire et coordonné entre les agences et les autres parties prenantes.

Concernant les registres des malformations congénitales, il conviendrait d'envisager la consolidation de ceux qui existent et d'examiner les propositions de création de nouveaux registres, de s'assurer que tous bénéficient de l'environnement scientifique et des compétences indispensables à leurs activités (statisticiens, épidémiologistes...) et adossement à une structure publique soient effectifs. Enfin, 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) - paraît prioritaire 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 pour produire les indicateurs de l'exposition extrapolables à la population nationale et mener des travaux de recherche.

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 des mères au moment de la grossesse.

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 des historiques de carrières professionnelles doit être envisagé pour les registres afin de documenter l'exposition professionnelle pendant la grossesse.

### **Vers un dispositif national coordonné**

Enfin, il est nécessaire de poursuivre le travail de concertation entre les institutions et les autres parties prenantes 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 des propositions élaborées et d'un dispositif national coordonné entre les différents acteurs impliqués, dans leur domaine de compétences respectif.

Les enjeux et l'intérêt de la mise en place d'un dispositif national coordonné sont indéniables et apparaissent majeurs en matière de santé publique. Les ambitions d'un tel projet impliquent une mobilisation de ressources financières et humaines. Les besoins estimés à ce stade demandent à être précisés, mais les ressources allouées seront déterminantes pour définir la configuration finale du dispositif et, par conséquent, son rôle dans la stratégie nationale de caractérisation des expositions environnementales, professionnelles et médicamenteuses au cours de la grossesse.

### **MOTS CLÉS : ANOMALIES CONGÉNITALES, DISPOSITIF NATIONAL DE VEILLE ET DE SURVEILLANCE**

**Citation suggérée :** *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.*

Saint-Maurice : Santé publique France, 2018. 66 p. Disponible à partir de l'URL : [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)

ISBN-NET : 979-10-289-0473-9 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE - DÉPÔT LÉGAL : OCTOBRE 2018

## Rédaction/Contributions/Remerciements

Ce rapport a été coordonné par Santé publique France, en collaboration avec l'ANSM, les registres de malformations congénitales, le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, l'Anses, l'Inserm et les autres parties prenantes, en réponse à la saisine de la DGS de juin 2016.

### Rédaction

- **Irina Guseva Canu**, Santé publique France, direction des maladies non transmissibles et traumatismes
- **Véronique Goulet**, Santé publique France, direction des maladies non transmissibles et traumatismes
- **Cyndie Picot**, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

### Contributions

- **Emmanuelle Amar**, Registre des malformations en Rhône-Alpes (Remera)
- **Sécolène Aymé**, Institut du cerveau et de la moelle épinière, CNRS UMR 7225, Inserm U 1127
- **Yaya Barry**, Santé publique France, direction des maladies non transmissibles et traumatismes
- **Juliette Bloch**, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- **Geneviève Chêne**, Institut national de la santé et de la recherche médicale - Institut thématique santé publique
- **Anne Doussin**, Santé publique France, Mission scientifique et internationale
- **Rosemary Dray-Spira**, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **Elisabeth Elefant**, Centre de référence sur les agents tératogènes
- **Mounia El Yamani**, Santé publique France, direction santé travail
- **Eugenia Gomes**, Santé publique France, direction des maladies non transmissibles et traumatismes
- **Isabelle Gremy**, Santé publique France, direction des maladies non transmissibles et traumatismes
- **Babak Khoshnood**, Registre des malformations congénitales de Paris, Inserm UMR 1153
- **Nathalie Lelong**, Registre des malformations congénitales de Paris, Inserm UMR 1153
- **Joëlle Le Moal**, Santé publique France, direction santé environnement
- **Charles Persoz**, Institut national de la santé et de la recherche médicale - Institut thématique santé publique
- **Isabelle Perthus**, Centre d'étude des malformations congénitales en Auvergne, CHU Estaing
- **Hanitra Randrianaivo**, Registre de malformations congénitales de La Réunion, CHU Réunion
- **Florence Rouget**, Registre de malformations congénitales de Bretagne, CHU Rennes, Inserm U 1085
- **Bruno Schaub**, Registre de malformations congénitales des Antilles (Remalan), CHU Fort de France

## Remerciements

- **Alexandra Benachi**, Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, CHU Antoine-Béclère
- **Nathalie Bernard**, Centre régional de pharmacovigilance de Lyon
- **Sandrine Coquet**, Santé publique France, direction des régions, Cire Nouvelle Aquitaine
- **Isabelle Lacroix**, CHU de Toulouse, Inserm 1027
- **Florence De Maria**, Santé publique France, direction des maladies non transmissibles et traumatismes
- **Jean-Claude Desenclos**, Santé publique France, direction générale
- **Marie-Claire Paty**, Santé publique France, direction maladies transmissibles
- **Fabienne Pessione**, Agence de biomédecine
- **Fanny Raguideau**, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **Dominique Royere**, Agence de biomédecine
- **Johan Spinosi**, Santé publique France, direction santé travail
- **Julie Tort**, Agence de biomédecine
- **Thierry Vial**, Centre de pharmacovigilance, Centre antipoison, Hospices civils de Lyon
- **Minh Tai Vo Van**, Santé publique France, direction systèmes d'information
- **Alain Weill**, Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
- **Marie Zenut**, Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, CHU Clermont-Ferrand

## Correspondance

**Nolwenn Regnault**, Santé publique France, Direction des maladies non transmissibles et traumatismes.

## For all inquiries

Please contact: **Nolwenn Regnault**, Santé publique France, Non communicable diseases and trauma division



# Sommaire

Abréviations .....	8
<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>9</b>
1.1 Présentation du problème et éléments de contexte .....	9
1.2 Objet de la saisine .....	10
1.3 Préparation de la réponse .....	11
<b>2. BILAN DE L'EXISTANT : FORCES ET FAIBLESSES DU SYSTÈME ACTUEL.....</b>	<b>12</b>
2.1 Les vigilances .....	12
2.1.1 Pharmacovigilance .....	12
2.1.2 Autres vigilances .....	23
2.2 La surveillance.....	24
2.2.1 Surveillance des expositions pendant la grossesse.....	24
2.2.2 Surveillance des anomalies congénitales .....	28
<b>3. PROPOSITIONS POUR LA MISE EN PLACE D'UN DISPOSITIF NATIONAL DE VEILLE ET DE SURVEILLANCE DES ANOMALIES CONGÉNITALES LIÉES AUX EXPOSITIONS MÉDICAMENTEUSES ET ENVIRONNEMENTALES .....</b>	<b>36</b>
3.1 Proposition d'améliorations au niveau de la veille et de l'alerte (pharmacovigilance) .....	36
3.1.1 Mesures pour améliorer la détection du signal.....	36
3.1.2 Mesures pour améliorer l'investigation du signal .....	38
3.1.3 Mesures pour améliorer la validation du signal et la gestion du risque .....	40
3.1.4 Synthèse des mesures proposées .....	41
3.2 Proposition d'améliorations au niveau de la surveillance épidémiologique et de la coordination des registres des malformations congénitales .....	42
3.2.1 Renforcement de l'existant : .....	42
3.2.2 Extension de l'existant.....	45
3.2.3 Surveillance épidémiologique.....	47
3.2.4 Mise à disposition des données pour le grand public .....	48
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.....	50
3.3.1 Études à partir de dispositifs et bases de données existants .....	50
3.3.2 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 3.3.2. et l'Annexe 4. Cet appariement devrait être à la fois rétrospectif et prospectif pour permettre notamment : .....	50
3.3.3 Evaluation de la nécessité de nouveaux « outils » de recueil de données.....	53
3.3.4 Évolutions prioritaires des données existantes et leur conditions de mises en œuvre.....	53
3.3.5 Propositions d'évolutions des données existantes à plus long termes .....	54
3.3.6 Axes et projets de recherche à privilégier .....	54
3.4 Perspectives en termes de l'organisation du dispositif national et de l'implication des différents acteurs concernés .....	56
<b>4. CONCLUSION .....</b>	<b>57</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>59</b>
Annexe 1. Projets de recherche financés par l'ANSM relatifs à une problématique Médicaments & Grossesse.....	59
Annexe 2. Principales caractéristiques des registres français des malformations congénitales ..	60
Annexe 3. Actions proposées pour améliorer la détection et la validation du signal en pharmacovigilance.....	63
Annexe 4. Modalités de la mise en œuvre de l'appariement des registres avec les données du Sniiram, du PMSI.....	65



# Abréviations

<b>AC</b>	Anomalies congénitales
<b>ABM</b>	Agence nationale de biomédecine
<b>Anses</b>	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>BNPV</b>	Base nationale de pharmacovigilance
<b>CER</b>	Comité d'évaluation des registres
<b>CépiDc</b>	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Inserm)
<b>Cnav</b>	Caisse national d'allocation vieillesse
<b>CPDPN</b>	Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal
<b>Crat</b>	Centre de référence sur les agents tératogènes
<b>CRPV</b>	Centres régionaux de pharmacovigilance
<b>DCIR</b>	Données de consommation inter-régimes
<b>DGS</b>	Direction générale de la santé
<b>EDMP</b>	<i>Eurocat Data Management Program</i>
<b>Efemeris</b>	Évaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques
<b>Eurocat</b>	<i>European Registries of Congenital Anomalies</i>
<b>Francim</b>	Réseau français des registres des cancers
<b>Inserm</b>	Institut national de la santé et de la recherche médicale
<b>MCE</b>	Matrice culture-exposition
<b>MEE</b>	Matrice emploi-exposition
<b>NIR</b>	Numéro d'inscription au répertoire des personnes physiques
<b>PMSI</b>	Programme de médicalisation des systèmes d'information
<b>PSUR</b>	<i>Periodic Safety Update Reports</i>
<b>Remera</b>	Registres des malformations congénitales en Rhône-Alpes
<b>Sniiram</b>	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
<b>SNDS</b>	Système national d'identification des données de santé
<b>SpFrance</b>	Santé publique France
<b>Terrapel</b>	Base des centres de pharmacovigilance concernant l'exposition des femmes enceintes

# 1. INTRODUCTION

## 1.1 Présentation du problème et éléments de contexte

Il est établi que certains produits d'origine alimentaire, les médicaments, les substances à usage récréatif (dont l'alcool et le tabac), et les toxiques présents dans l'environnement ont un effet potentiellement délétère chez l'enfant à naître en cas d'exposition au cours de la grossesse. Les effets varient de nature en fonction de la période d'exposition au cours de la grossesse, les anomalies visibles à la naissance (malformations congénitales) résultant d'une exposition pendant la période embryonnaire (soit les deux premiers mois). C'est ce qui a été observé avec la thalidomide, l'isotrétinoïne ou les antiépileptiques. Les expositions plus tardives entraînent des dysplasies tissulaires avec un fonctionnement suboptimal des systèmes biologiques, comme des anomalies de l'architecture cérébrale responsables de déficits intellectuels et de troubles du comportement (observées après l'exposition à la dépakine), des anomalies du système de reproduction (observées après l'exposition au distilbène) ou des cancers. Les produits ayant un effet délétère chez l'embryon et/ou le fœtus sont appelés tératogènes ou fœtotoxique. Le plus puissant connu à ce jour et le plus répandu est l'alcool.

L'exposition à des tératogènes n'est pas la seule cause d'anomalies du développement anténatal. Celles-ci peuvent être dues à des infections, des maladies maternelles ou des anomalies génétiques (mutations *de novo* ou héritées) ou chromosomiques de l'enfant lui-même. L'étiologie des anomalies du développement anténatal est difficile à établir, en partie en raison d'un temps de latence entre l'exposition et la découverte de l'anomalie qui rend difficile la reconstitution exacte des expositions pendant la grossesse.

L'identification des médicaments tératogènes potentiels est une préoccupation ancienne qui a guidé la réglementation concernant les produits de santé afin de soustraire les femmes enceintes à leur exposition. L'effet tératogène des produits de santé est recherché au cours de leur développement préclinique, notamment sur la base d'études expérimentales qui ont une bonne valeur prédictive négative. Cependant, l'expérience de la thalidomide ou du misoprostol a montré que ces données expérimentales n'étaient pas suffisantes. Plusieurs dispositifs ont été mis en place afin de repérer précocement les nouveaux tératogènes dans le monde. En France, les dispositifs existants contribuant à ce repérage sont :

- le Centre de référence sur les agents tératogènes (Crat), structure dévolue aux risques spécifiques sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement, qui informe les femmes et les professionnels de santé sur l'impact des expositions en cours de grossesse à des agents médicamenteux ou non, et qui recueille des informations sur l'issue des grossesses exposées afin d'effectuer une mission de tératovigilance et de vigilance périnatale ;
- les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) qui collectent les notifications d'effets indésirables permettant notamment la détection des signaux, informent les femmes et les professionnels de santé sur les risques liés à l'exposition au cours de la grossesse, recueillent et enregistrent dans une base de données « Terappel » des informations sur les issues de grossesses ;
- les registres de malformations congénitales qui recensent activement, sur des zones géographiques définies, l'exhaustivité des cas de malformation diagnostiqués chez les enfants nés vivants, mort-nés ou lors d'une interruption médicale de grossesse (IMG) ;
- la cohorte Efemeris (Évaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques) en Haute-Garonne qui enregistre les médicaments délivrés aux femmes enceintes et les issues de grossesse (suivi des enfants jusqu'à l'âge 2 ans) à partir des données de remboursement et des services de Protection maternelle et infantile (PMI), et cela depuis 2004.

Ces différents dispositifs sont le plus souvent fragiles institutionnellement et financièrement et ne sont pas articulés au sein d'un dispositif national de vigilance, d'alerte et de décision.

**Le cas de la dépakine a mis en lumière la nécessité d'un système coordonné de veille et de surveillance associé à un dispositif de coordination et de décision des investigations complémentaires à mener pour infirmer ou pour confirmer les signaux et déclencher l'alerte, et d'un système de décision ultérieur sur les mesures à adopter relatives aux expositions environnementales, professionnelles ou médicamenteuses durant la grossesse mises en cause dans ces investigations.** La réflexion et la concertation ont été menées à la lumière de l'expérience passée, avec le souci de la valorisation optimale des structures déjà opérationnelles et l'implication de tous les acteurs identifiés. De plus, des récents progrès technologiques et réglementaires qui rendent possibles l'utilisation de bases de données médico-administratives (BDMA) qui ne pouvaient pas ou peu être mobilisées jusqu'à présent ont été considérés et pris en compte. Les solutions proposées dans ce rapport concernant les sources de données sont donc applicables pour certaines à court terme, pour d'autres à plus long terme. Ces dernières solutions sont susceptibles de faire évoluer le dispositif actuel.

## 1.2 Objet de la saisine

Le 30 juin 2016, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi Santé publique France pour la mise en place d'un registre national des malformations congénitales à partir du registre Remera<sup>1</sup>, l'objectif étant de recueillir l'exhaustivité des cas d'anomalies congénitales liés à l'exposition à des médicaments.

À la suite des discussions entre Santé publique France et la DGS, le projet de registre national a été reconsidéré, notamment sur la base des arguments apportés par la présidente du Comité d'évaluation des registres, Mme Aymé. Il est apparu à toutes les parties concernées que la création d'un registre national des malformations congénitales serait une mesure coûteuse ne pouvant contribuer à répondre aux besoins identifiés de détection de nouveaux tératogènes. En effet, les registres ne collectent que des données d'exposition limitées, le plus souvent liées à des tératogènes déjà avérés, et ont besoin de deux ans minimum pour consolider leurs données. De plus, il n'existe pas d'exemple de tératogène médicamenteux détecté par un registre. Les registres sont en revanche d'excellents outils de confirmation ou d'infirmerie d'un signal et permettent la mise en place rapide d'enquêtes complémentaires, notamment de type cas-témoin. Par conséquent, la réflexion s'est élargie pour proposer une amélioration significative du système de veille et de surveillance, de confirmation et de prise de décision capitalisant au mieux sur les structures existantes, dont les registres de malformations, sous forme d'un projet de création d'un dispositif national de veille et de surveillance des anomalies congénitales liées à des expositions médicamenteuses et environnementales. Le terme « anomalies congénitales » a été privilégié par souci de cohérence avec les dispositifs de surveillance au niveau européen<sup>2</sup> et international<sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup> Registre des malformations en Rhône-Alpes (Remera)

<sup>2</sup> Réseau européen de surveillance épidémiologique des anomalies congénitales basée sur les registres (*European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins*, Eurocat)

<sup>3</sup> Organisation mondiale de la santé (OMS), *National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities* (NCBDDD) des Centres de lutte contre la maladie (*Central Disease Centers*, CDC), Organisation internationale de surveillance et de recherche concernant les anomalies congénitales (*International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research*, ICBDSR). Surveillance des anomalies congénitales. Un manuel pour les administrateurs de programme. 2015. 113 p. [http://www.who.int/nutrition/publications/birthdefects\\_manual/fr/](http://www.who.int/nutrition/publications/birthdefects_manual/fr/)

## 1.3 Préparation de la réponse

L'élargissement du projet a nécessité un copilotage entre Santé publique France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale ainsi qu'une concertation avec les différentes parties prenantes.

Parties prenantes consultées dans le cadre de ce projet :

- Six registres français des malformations congénitales
- Agence nationale de biomédecine (ABM)
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)
- Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts)
- Centre de référence sur les agents tératogènes (Crat)
- Comité d'évaluation des registres (CER)
- Fédération nationale des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN)
- Direction générale de la santé (DGS)
- Deux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) collaborant avec leur registre
- Équipe en charge du projet Efemeris (Évaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques)
- Cellule interrégionale d'épidémiologie (Cire) de Nouvelle Aquitaine, direction des régions, SpFrance

Le travail de réflexion et de concertation a été mené dans le cadre de réunions organisées par Santé publique France à partir de la proposition d'une feuille de route du projet présentée au Comité stratégique des registres le 4 octobre 2016. Les réunions et les sous-groupes de travail ont ensuite été organisés avec l'ensemble des parties prenantes pour développer les options retenues et évaluer leur faisabilité et temporalité.

Au total, cinq réunions de concertation et de travail ont été nécessaires (Tableau 1). En plus des réunions, des échanges par mail et des entretiens téléphoniques ont été conduits permettant de compléter et préciser l'information. La description de l'état des lieux et les propositions formulées dans le présent rapport sont le fruit de l'ensemble de ces échanges.

### I TABLEAU 1 I

#### Réunions conduites dans le cadre du projet

Date	Organisateur	Participants	Objet
13/09/2016	SpFrance	6 registres	Information et concertation sur une feuille de route
14/09/2016	SpFrance	ABM, ANSM, Anses, Crat, DGS	Information et concertation sur une feuille de route
17/10/2016	SpFrance	ABM, ANSM, Anses, Cnamts, CER, Crat, Inserm, SpFrance et 5 registres	Travail en 3 sous-groupes: 1-Pharmacovigilance, 2-Surveillance, 3-Bases de données et recherche
04/11/2016	ANSM	2 CRPV (Lyon et Clermont-Ferrand), 2 registres (Auvergne et Remera), SpFrance, CER, Crat	Travail sur le volet Pharmacovigilance*
10/11/2016	SpFrance	6 registres et Inserm	Travail sur le volet Surveillance

\* Des échanges par mail ont eu lieu avec l'équipe en charge d'Efemeris

## 2. BILAN DE L'EXISTANT : FORCES ET FAIBLESSES DU SYSTEME ACTUEL

Il existe actuellement plusieurs structures, dispositifs ou outils répondant aux objectifs de la veille sanitaire, spécifiques ou non des anomalies congénitales. Il convient de distinguer ceux permettant de répondre aux objectifs de vigilance et d'alerte (détection et validation du signal), et ceux répondant aux objectifs de surveillance, ayant pour finalité d'évaluer, sur une période de temps plus ou moins longue, les tendances ou l'impact d'une politique de santé publique<sup>4</sup>.

### 2.1 Les vigilances

Les vigilances sont organisées autour d'un processus continu de recueil, d'analyse et de diffusion standardisée de données portant sur des événements sanitaires, indésirables ou toxiques, survenant au décours de l'exposition à un produit (de santé ou non)<sup>5</sup>. Il s'agit d'un système de recueil continu fondé sur la notification spontanée des effets indésirables. Malgré une obligation réglementaire de déclaration, ce système souffre de sous-déclaration. L'ANSM assure la mise en œuvre des systèmes de vigilance entrant dans son champ de compétence (pharmacovigilance, matériovigilance, réactovigilance, hémovigilance, addictovigilance et cosmétovigilance)<sup>6</sup>.

#### 2.1.1 Pharmacovigilance

##### *2.1.1.1 Structures et sources de données existantes contribuant à la détection et validation de signal*

À l'heure actuelle, s'agissant du risque d'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse, l'ANSM dispose directement de données (PSUR/PSUSA<sup>7</sup>, signaux européens, bibliographie), exploite les données issues d'autres organismes (Sniiram/PMSI), finance deux plateformes épidémiologiques et, au moins pour partie, des études ponctuelles (*via* des appels à projets) et des structures capables de colliger et fournir des données (CRPV, Crat, Efemeris)<sup>8</sup>. Ces différentes sources de données sont en mesure de générer ou d'identifier des signaux et/ou de permettre leur investigation à des fins de validation (confirmation/infirmation).

##### *Données des signaux nationaux (PSUR/PSUSA)*

##### Fonctionnement

Au titre des obligations qui leur incombent en matière de pharmacovigilance, les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM) soumettent aux autorités compétentes en la matière des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR). Ces rapports contiennent l'ensemble des données de pharmacovigilance recueillies sur le plan national et international par le laboratoire. À ce titre sont notamment fournies les données relatives aux expositions médicamenteuses au cours de la grossesse (ayant entraîné ou non la survenue d'effet indésirable) collectées durant la période considérée ainsi que des données cumulatives et les nouveaux signaux identifiés ou confirmés. Le traitement et l'analyse de ces données sont

<sup>4</sup> P. Astagneau, 2011. Définition et concepts. In *Surveillance épidémiologique. Principes méthodes et applications en santé publique*. Eds. P. Astagneau et T. Ancelle. Lavoisier, Paris.

<sup>5</sup> J.C. Desenclos et G. Brückner. 2016. Surveillance. In *Traité de santé publique*. Eds. F. Bourdillon, G. Brückner et D. Tabuteau. 3<sup>e</sup> édition. Lavoisier, Paris.

<sup>6</sup> Depuis le 01/12/2016, la mise en œuvre de la biovigilance, assurée par l'ANSM a été transférée à l'ABM.

<sup>7</sup> *Periodic safety update report (PSUR) et Periodic Safety Update Single Assessment (PSUSA)*.

<sup>8</sup> L'ANSM verse également une subvention au registre Remera.

majoritairement réalisés au sein de l'ANSM. À noter que ces analyses ne suivent pas les préconisations européennes éditées par l'Agence européenne des médicaments (EMA)<sup>9</sup> concernant la présentation, le traitement et l'analyse de ce type de données.

#### Financement

L'évaluation de ces données est assurée par l'ANSM (mobilisation d'ETP en interne).

#### Forces

- Remontée précoce des cas d'exposition à des médicaments nouveaux ou peu connus.
- Données internationales.

#### Faiblesses

- Mode de recueil basé sur la notification spontanée.
- Absence de groupe Témoins.
- Présentation des données non satisfaisante pour l'analyse.
- Cas généralement peu documentés.

### *Données des signaux européens*

#### Fonctionnement

Lorsqu'un État membre détecte un signal, il a la possibilité de le porter au niveau européen afin d'en informer l'ensemble des États membres européens et de prendre le cas échéant les mesures nécessaires. Les signaux peuvent être issus de sources diverses : détection automatisée de signaux dans EudraVigilance<sup>10</sup> ou dans les bases nationales, veille bibliographique, revue de données de sécurité par les agences nationales, notification spontanée, études épidémiologiques, agences de pays hors UE, etc. Dès lors qu'un signal est porté à la connaissance des États membres, celui-ci est dans un premier temps évalué par le pays rapporteur, puis discuté lors d'une réunion du Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (Prac)<sup>11</sup>, qui peut alors émettre des recommandations ou demander des données complémentaires (par exemple au laboratoire pharmaceutique ou aux auteurs d'un article en fonction de l'origine du signal). Dans ce dernier cas, le signal est alors rediscuté lors d'une nouvelle réunion du Prac.

#### Financement

L'évaluation de ces données est assurée par l'ANSM (mobilisation d'ETP).

#### Force

Partage d'information et de l'évaluation au niveau européen.

#### Faiblesse :

Moyens actuels ne permettent pas l'analyse de chaque signal européen.

### *Les centres d'information sur la tératogénicité (Crat, CRPV)*

#### Fonctionnement

À travers leur mission d'information et de réponse aux femmes et/ou aux professionnels de santé sur les risques liés à l'exposition au cours de la grossesse, le Centre de référence sur les agents tératogènes (Crat) et les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)

<sup>9</sup> EMA (Committee for medicinal products for human use) - Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy need for post-authorization data (EMA/CHMP/313666/2005).

<sup>10</sup> Le système EudraVigilance est conçu pour la notification des effets indésirables sous la coordination de l'Agence européenne des médicaments (<http://www.adrreports.eu/fr/eudravigilance.html>)

<sup>11</sup> Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (pour Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).



collectent des notifications des médecins concernant les effets indésirables en relation avec la grossesse et recueillent des informations sur les issues de grossesses, quelles qu'elles soient.

- **Le Crat** : actuellement, dans le cadre de sa mission de tératovigilance et de vigilance périnatale, le Crat déclare au système de pharmacovigilance des cas d'effets indésirables après exposition médicamenteuse au cours des grossesses pour lesquelles il est sollicité. De surcroît, le Crat a mis en place depuis 1975 un suivi de femmes enceintes exposées à divers agents en cours de grossesse, et dispose d'une cohorte de plus de 55 000 femmes.
- **Les CRPV** : l'ANSM s'appuie sur les données des CRPV qui enregistrent dans la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) les cas d'effets indésirables (dont les anomalies congénitales) en relation avec le médicament. Les CRPV signalent également à l'ANSM les cas pouvant générer des signaux au travers de la remontée de cas « marquants »<sup>12</sup>. De surcroît, les CRPV ont mis en place une base de données (Terappel), à laquelle contribuent 19 d'entre eux. Les données prospectives et rétrospectives colligées et enregistrées dans cette base constituent une cohorte prospective d'environ 30 000 femmes exposées à des médicaments suivies jusqu'à l'issue de la grossesse.

Ces structures enregistrent les données colligées à partir des appels reçus des femmes enceintes et des professionnels de santé et des suivis de grossesse qu'ils réalisent, et malgré le manque d'exhaustivité, présente certains avantages. Le système repose ainsi sur le mode déclaratif (prospectif et rétrospectif), il couvre tout le territoire national, permet une analyse tant quantitative (fréquence) que qualitative (profil malformatif) et permet une vision proche du terrain et une réactivité nécessaires à l'identification de signaux. Ainsi, ces structures sont en mesure de contribuer au système de vigilance ou d'alerte puisqu'elles détectent et font remonter des signaux.

De surcroît, les données prospectives enregistrées permettent aussi de constituer des cohortes prospectives de grossesses (avec les issues normales et anormales et les données précises d'exposition aux médicaments). Dans ces bases sont également enregistrées des données rétrospectives, venant des médecins ou de patientes qui appellent pour signaler un événement indésirable et/ou renseigner le lien entre cet événement et une prise de médicament. Par conséquent, ces structures sont également en mesure de contribuer à l'investigation des signaux, notamment par l'analyse de leurs bases de données respectives qui permet i) la recherche de cas dans leurs bases et ii) la mise en place d'études *ad hoc*.

#### Valorisation des données

La valorisation des données issues de ces deux cohortes prospectives (Terrapel des CRPV et celle du Crat) est notamment assurée par des publications réalisées en collaboration avec les structures équivalentes au niveau international. En effet, ces deux systèmes contribuent au réseau européen ENTIS (European Network of Teratology Information Services), mettant en commun les données dans le cadre d'études multicentriques afin de réaliser des études *ad hoc* sur les risques d'expositions médicamenteuses au cours de la grossesse.

#### Financement

- **Le Crat** : à ce jour, le pilotage et le financement de cette structure sont assurés par l'ANSM et l'AP-HP pour les missions qui les concernent, et sont formalisés dans le cadre d'une convention triennale.

---

<sup>12</sup> Les cas marquants sont définis comme étant un ou plusieurs cas d'effets indésirables pouvant constituer un signal porté à la connaissance du Comité technique de pharmacovigilance pour information ou pour avis sur les mesures à prendre.



- **Les CRPV** : l'ANSM participe au financement des CRPV en complément du financement par les Missions d'intérêt général et l'aide à la contractualisation (Migac) et de financements dont ils peuvent bénéficier par ailleurs. Les modalités de fonctionnement de ces structures sont fixées par voie de convention, conclue entre l'ANSM et les établissements de santé où sont agréés les CRPV.

#### Forces

- Remontée précoce des cas d'exposition à des médicaments nouveaux ou peu connus.
- Centralisation des données nationales au sein de deux cohortes prospectives.
- Inclusion des cas sans malformation et sans exposition considérée comme dangereuse (témoins).
- Précision sur les données d'exposition médicamenteuse.
- Bonne description des issues de grossesse et dates réelles de grossesse.

#### Faiblesses

- Mode de recueil basé sur la déclaration volontaire et la notification spontanée<sup>13</sup>.
- Financements actuellement insuffisants pour assurer de manière optimale l'exploitation et le suivi des données disponibles (cas marquants « Grossesses », PSUR, BNPV, etc.).
- Puissance statistique limitée.
- Biais de sélection, les patientes pour lesquelles un CRPV/Crat est contacté n'étant pas nécessairement représentatives de la population des femmes enceintes traitées.

### *La cohorte Efemeris*

#### Fonctionnement

Efemeris (Évaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leurs risques) est une cohorte ouverte constituée des femmes couvertes par le régime général de l'Assurance maladie ayant accouché ou subi une interruption médicale de grossesse en Haute-Garonne depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2004, soit 116 000 couples « mère-issu de grossesse » inclus actuellement avec les données médicales qui y sont associées. Efemeris s'incrémente annuellement d'environ 10 000 nouvelles grossesses et leur issue. Le suivi des enfants et notamment ceux exposés *in utero* aux médicaments remboursés par le régime général de l'Assurance maladie est disponible jusqu'à l'âge de 2 ans. Une cohorte de 9 000 enfants d'Efemeris est également suivie (délivrances de médicaments, consultations, spécialités des consultations) actuellement jusqu'à l'âge de 6 ans (cohorte Pomme : Prescription médicament mère enfant). La base Efemeris représente un observatoire des pratiques de prescriptions au cours du temps et permet de réaliser des études pharmaco-épidémiologiques d'évaluation du risque médicamenteux tératogène/fœtotoxique ou pour le développement psychomoteur de l'enfant sur des médicaments prescrits uniquement en France ou lors d'études internationales multicentriques.

#### Valorisation des données

La valorisation des données issues d'Efemeris est assurée par des publications sur les études évoquées ci-dessus, avec notamment des équipes scandinaves. Efemeris appartient au consortium européen EUROMediSafe, soutenu par l'Agence européenne des médicaments.

---

<sup>13</sup> Il est à noter que les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens ont l'obligation de signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend, mais cette obligation n'est pas toujours remplie.

### Financement

À ce jour, Efemeris est financé *via* des appels d'offres publics : de l'ANSM (dans le cadre de l'appel à projets de recherche) et de la DGOS (dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique).

### Forces

- Données prospectives sur un grand nombre de femmes en population générale.
- Bonne description des issues de grossesse et dates réelles de grossesse.
- Suivi jusqu'à 2 ans pour Efemeris.
- Cohorte de 9 000 enfants suivis jusqu'à 6 ans (médicaments délivrés + consultations ; pour Pomme).

### Faiblesses

- Uniquement les médicaments remboursés par le régime général, en ville ou en sus du forfait hospitalier.
- Pas de confirmation de la prise de médicaments.
- Puissance statistique limitée (notamment pour l'étude des médicaments peu prescrits chez les femmes enceintes).
- Couverture géographique limitée à un département.

### À évaluer

L'exhaustivité des anomalies congénitales repérées et la précision les concernant : les anomalies congénitales sont repérées *via* les certificats de santé de l'enfant apparié secondairement avec le Sniiram-PMSI. Cette source de données ne permet pas un repérage exhaustif des malformations comme quelques études ont pu le montrer. Outre le problème de qualité et de précision des informations disponibles sur les malformations, les certificats de santé du 9<sup>e</sup> et du 24<sup>e</sup> mois ne sont pas exhaustifs.

### *Exploitation du Sniiram/PMSI et financement de deux plateformes pharmaco-épidémiologiques (ANSM)*

### Fonctionnement

Dans le cadre de signaux détectés *via* les sources susmentionnées, des études complémentaires peuvent être nécessaires pour investiguer plus avant les associations en cause entre expositions médicamenteuses et malformations à l'échelle populationnelle. À ce titre, des études *ad hoc* peuvent être réalisées à partir des données du Système national interrégimes de l'assurance maladie (Sniiram), en particulier les données de consommation interrégimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Ainsi, depuis 2012, l'ANSM s'est dotée d'un pôle d'épidémiologie des produits de santé et a engagé un partenariat avec la Cnamts pour la réalisation conjointe d'études sur la sécurité des produits de santé. Depuis juillet 2013, l'ANSM a réglementairement accès aux données du Sniiram-PMSI. En outre, l'ANSM finance deux plateformes en épidémiologie des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) indépendantes de l'industrie, regroupant des compétences techniques et scientifiques dans un environnement Inserm ou universitaire et disposant de capacités logistiques et informatiques pour mener des études à partir de très grandes bases de données en santé et des grandes cohortes nationales (cf. page 20)

### Études menées ou en cours

Les analyses antérieures réalisées par Santé publique France ont montré le besoin d'un travail spécifique sur les données du Sniiram pour le repérage des anomalies congénitales. En effet, selon les types d'anomalies, le nombre de cas identifiés dans le Sniiram peut différer du nombre de cas identifiés dans les registres de malformations. Ainsi, un travail est en cours à

l'ANSM, en collaboration avec la Cnamts, Santé publique France et deux registres de malformations congénitales, afin de mettre en place et tester les algorithmes permettant d'identifier les anomalies congénitales à partir du Sniiram.

#### Financement

Ces études sont financées par l'ANSM (soit par mobilisation de ressources internes pour les conduire soit *via* le financement des plateformes pharmaco-épidémiologiques).

#### *Études de sécurité post-autorisation*

Après délivrance de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), des études complémentaires de sécurité - étude de sécurité post-autorisation (PASS) pour *Post-Authorisation Safety Study*<sup>14</sup> - peuvent être exigées par l'autorité compétente ou lancées volontairement par le titulaire de l'AMM. Ces études visent principalement à déterminer la fréquence, dans des conditions normales, d'effets secondaires déjà connus, à identifier d'autres effets, rares et inconnus jusqu'alors, qui n'ont pas été détectés par les études cliniques en raison de leur occurrence peu fréquente, ainsi qu'à étudier les risques potentiels d'un usage quotidien pour certains groupes de patients, comme les personnes très âgées, les femmes enceintes, ou les individus souffrant de dysfonctionnements hépatiques. Elles consistent à quantifier et caractériser un risque identifié ; confirmer un risque potentiel ; comparer le profil de sécurité entre 2 formes galéniques ; etc.

#### Financement

Ces études sont financées par le(s) titulaire(s) de l'AMM.

#### *Appels à projets*

#### Fonctionnement

La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé donne la possibilité à l'ANSM d'encourager la recherche. L'ANSM a ainsi mis en place depuis 2012 un appel à projets annuel pour la réalisation de projets de recherche scientifique indépendants de l'industrie sur la sécurité d'emploi des produits de santé. Au travers de ces appels à projets compétitifs, l'ANSM a pour ambition de mobiliser la recherche académique française sur la sécurité d'emploi des produits de santé et de renforcer le système de surveillance des produits de santé, avec comme finalité de contribuer à renforcer la performance nationale en matière de sécurité d'emploi de ces produits. À ce titre, l'ANSM finance des études sur des thématiques ciblées dans le domaine des produits de santé, selon des axes prioritaires établis et décrits dans le texte de l'appel à projets. Les projets peuvent émaner d'une ou plusieurs équipes appartenant aux organismes publics de recherche (université, EPST, EPIC...), organismes privés de recherche à but non lucratif (fondations...) ou établissements de santé.

#### Études menées ou en cours

Parmi les projets financés à partir de 2012, l'ANSM en a retenu 10 relatifs à la thématique « médicaments & grossesse » (Annexe 1)

---

<sup>14</sup> Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII –Post-authorisation safety studies (EMA/813938/2011 - Février 2012).

## *Les registres de malformations congénitales*

### Fonctionnement (cf. point suivant « La surveillance »)

En l'état actuel, les données des registres ne constituent pas un système d'alerte, car ils ne sont pas conçus pour une détection précoce des cas mais plutôt pour la vérification d'un signal concernant un lien potentiel avec une exposition médicamenteuse (voir Registres des malformations congénitales). Les registres documentent l'exposition médicamenteuse pendant la grossesse par la consultation du dossier en datant si possible la prise des médicaments. La qualité des données recueillies, notamment les données d'exposition, dépend directement de la qualité des informations disponibles dans le dossier médical. Contrairement aux traitements chroniques, qui sont le plus souvent renseignés, les traitements ponctuels, notamment ceux pris pendant la période périconceptionnelle, sont rarement notifiés dans le dossier. À cela s'ajoute une difficulté d'interprétation lorsqu'aucune information n'est présente dans le dossier. En effet, la mention « pas de traitement » étant rarement notifiée, il est impossible de savoir si la mère n'a pris aucun traitement ou si le médecin a oublié de noter l'information. Enfin, le médecin est en général plus rigoureux pour notifier dans le dossier les prises médicamenteuses maternelles potentiellement tératogènes.

### Forces

- Recensement exhaustif des cas de malformations congénitales sur leur territoire (naissances vivantes, mort-nés et IMG inclus).
- Qualité des données cliniques sur les malformations congénitales.

### Faiblesses

- Couverture partielle (en termes de couverture géographique, de types de troubles enregistrés (non prise en compte des pathologies diagnostiquées au-delà d'un an de vie de l'enfant, tels que les troubles psychomoteurs et comportementaux ou d'autres pathologies post-natales)).
- Qualité et précision des données d'exposition médicamenteuse insuffisantes.
- Temps important de consolidation des données (supérieur à 2 ans).

### Articulation actuelle Registres de malformations/Pharmacovigilance

Actuellement, deux registres ont une procédure d'échange de données avec un CRPV : Remera (qui couvre les départements du Rhône, de l'Ain, l'Isère et la Loire) avec le CRPV de Lyon<sup>15</sup> ; et le registre d'Auvergne (CEMC - Auvergne) avec le CRPV de Clermont-Ferrand<sup>16</sup>. Les intérêts de cette collaboration sont doubles :

- pour le CRPV : augmenter le nombre de signalements. Après une recherche de doublons avec les cas déjà notifiés au CRPV, ce dernier documente les expositions médicamenteuses en cours de grossesse de cas sélectionnés *a priori* (selon des critères qui diffèrent entre les 2 collaborations et qui sont en cours d'évolution pour le CRPV de Lyon) et les enregistre dans la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Les cas sont documentés en consultant le dossier médical et en s'adressant aux médecins prescripteurs de ces traitements et le cas échéant aux patientes. À noter que

<sup>15</sup> À noter que les cas transmis par Remera au CRPV de Lyon concernant le Rhône, l'Ain, l'Isère et la Loire, sont transférés par le CRPV de Lyon au CRPV territorialement compétent.

<sup>16</sup> Ces données individuelles sont nominatives pour le Remera et indirectement nominatives pour le CEMC-Auvergne (Centre d'étude des malformations congénitales en Auvergne) et sont transmises annuellement via le système d'informations du CHU. Pour Remera, le critère de transmission était, jusqu'à présent, tout cas avec exposition à un médicament connu ou suspecté d'être tératogène. Selon ces critères, parmi les environ 2 200 cas/an avec une exposition médicamenteuse (sur 3 000 cas de malformations enregistrées), recueillis par Remera, il était transmis en moyenne, sur la période 2010-2014, 12 cas/an. De nouveaux critères ont été établis et sont appliqués depuis janvier 2016. Pour le registre Auvergne, le critère de transmission est la prise médicamenteuse au cours de la grossesse, quel que soit le trimestre d'exposition ; quelle que soit la substance (à l'exception des produits recommandés aux femmes enceintes (folates, fer...)) et quel que soit le type de malformation majeure (anomalie chromosomique ou syndrome génétique compris). Le registre Auvergne transmet en moyenne (sur la période 2011-2014) 231 cas/an (sur 505 cas annuels recensés), en sachant que le nombre a augmenté en quatre ans du fait d'une amélioration de la qualité du recensement concernant les expositions médicamenteuses (139/487 en 2011 versus 279/470 en 2014).

la sélection *a priori* des cas avec une exposition à une substance ayant un pouvoir tératogène connu a été choisie par manque de moyens pour investiguer l'ensemble des cas et du fait de l'obligation de notifier ces cas. Cependant, cette sélection paraît inadéquate à l'égard d'un objectif de détection de signal ;

- pour le registre : enrichir le fichier du registre avec les informations recueillies par le CRPV (traitement, posologie, période de prise du traitement en semaines d'aménorrhée, indication du traitement, imputabilité). Par ailleurs, le CRPV permet d'enrichir le registre en lui signalant, le cas échéant, les cas d'anomalies congénitales ne figurant pas dans le fichier du registre.

Ces collaborations apparaissent fructueuses pour les deux parties. Cependant elles n'ont pas pu faire leur preuve en termes d'efficacité pour la détection de nouveaux signaux car elles sont récentes. Par ailleurs, aucune stratégie d'analyse n'a été formellement définie et la probabilité de détection d'un nouveau signal est faible voire très faible :

- le délai de validation des cas recueillis par les registres est long au regard du besoin de détection rapide d'un nouveau signal (les données validées concernant les naissances de l'année 2015 seront disponibles en mars-avril 2017) ;
- le dispositif serait plus complexe pour les autres régions car le nombre de CRPV est plus élevé (Paris : 5 CRPV, Bretagne : 2 CRPV) ou le CRPV n'est pas dans la région du registre (CRPV de Bordeaux pour La Réunion et les départements français d'Amérique) ;
- l'investigation et la documentation de l'ensemble des cas représentent un travail important pour les CRPV, difficile à envisager avec leurs moyens actuels et sans déploiement de moyens conséquents. Il est donc nécessaire d'appliquer des critères d'envoi des cas par les registres ;
- une autre solution opérationnelle est envisagée et pourra être disponible prochainement : un croisement de données des registres avec la base du Sniiram, ce qui permettrait à terme de documenter l'exposition médicamenteuse (traitements remboursés pendant la grossesse) de façon systématique (cf. partie concernée).

### Force

Existence d'une collaboration et d'échanges entre 2 registres et le CRPV de leur région.

### Faiblesses

- Les collaborations entre registres et CRPV n'ont pas fait leur preuve en termes d'efficacité pour la détection de nouveaux signaux, car elles sont récentes ; aucune stratégie d'analyse n'a été formellement définie et la probabilité de survenue d'un nouveau signal est faible à très faible.
- Manque de moyen actuel ne permettant pas aux CRPV d'investiguer l'ensemble des cas de malformations transmis par les registres de malformations.
- L'impossibilité actuelle de croiser les données des registres avec le Sniiram pour documenter de façon systématique l'exposition médicamenteuse aux traitements remboursés pendant la grossesse.

### *Veille bibliographique*

L'identification de signaux au travers de la veille bibliographique est un élément fondamental à considérer.

Elle nécessite une méthodologie rigoureuse ainsi que du temps et de l'expérience pour l'analyse des données en découlant.

À ce jour, la veille bibliographique est réalisée par différentes structures non coordonnées :

- l'ANSM : l'activité de veille documentaire scientifique sur la thématique Grossesse et Allaitement s'appuie notamment sur les moyens et compétences du Centre de documentation ;
- les CRPV qui réalisent des recherches bibliographiques afin de répondre aux questions et pour certains d'entre eux, une veille systématique sur l'ensemble de la thématique grossesse
- le Crat qui réalise un travail de veille bibliographique pour assurer la veille sur de potentielles alertes, la réponse aux questions, la mise à jour des données de leur site internet.
- les registres réalisent également des recherches bibliographiques en continu, devant des associations malformatives inhabituelles, pour répondre à des questions de cliniciens, notamment concernant les malformations et expositions médicamenteuses.
- Efemeris est en lien étroit avec le CRPV de Toulouse. La veille bibliographique y est commune.

La veille bibliographique doit être coordonnée, formalisée et renforcée, afin d'être en capacité de réagir, d'anticiper et d'améliorer le processus décisionnel. Cette détection de signaux nécessite :

- une veille bibliographique systématique efficace sur l'ensemble de la thématique grossesse
- une analyse détaillée et une expertise des publications ressortant de cette veille bibliographique afin de déterminer si elles constituent ou non un signal

#### Force

Plusieurs structures (ANSM, Crat, CRPV, registres) effectuent une veille bibliographique dont certaines ayant une compétence spécifique sur le sujet et pour lesquelles cette activité est centrale au regard de leur missions.

#### Faiblesse

Cette veille bibliographique permettant l'identification de publications considérées comme des signaux potentiels (et donc à traiter en tant que tels) est réalisée, de manière non coordonnée et probablement non systématique.

#### *2.1.1.2 Conclusion sur l'existant en termes de détection et de validation de signal par la pharmacovigilance*

À ce jour, l'ANSM dispose directement de données (PSUR, signaux européens, veille bibliographique, etc.). Elle exploite les données issues d'autres organismes (Sniiram/PMSI) et finance au moins pour partie des études ponctuelles (via des appels à projets et 2 plateformes épidémiologiques) et des équipes capables de colliger et fournir des données (CRPV, Crat, Efemeris). Concernant les registres de malformations congénitales, l'ANSM via une subvention au registre Remera, l'Inserm et Santé publique France, les deux tutelles des registres, assurent le financement des six registres existants.

Au-delà des forces et limites inhérentes à chaque dispositif ou organisme existant (Tableau 2), **il importe de souligner la force actuelle qu'est l'existence même de telles structures et leur complémentarité.** Ainsi, les mesures à proposer doivent s'appuyer sur cette force et corriger les principales faiblesses auxquelles est actuellement confrontée la pharmacovigilance sur la problématique des malformations congénitales.



Ces faiblesses sont :

- l'absence d'interaction régulière et de coordination entre les différentes structures concernées à des fins de détection et validation de signal et, le cas échéant, la mise en place des mesures nécessaires de gestion de risque (au niveau réglementaire et/ou d'analyses complémentaires, avec notamment la mise en place d'études *ad hoc*), entraînant :
  - un manque de sollicitation des structures concernées et d'échanges pluridisciplinaires autour des signaux ;
  - une contribution insuffisante de ces structures à la mission relative aux risques liés à l'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse qui incombe à l'ANSM ;
  - des pratiques inhomogènes entre les différentes structures recueillant des cas et en ce qui concerne la transmission aux CRPV des cas avec effet indésirable suite à une exposition médicamenteuse au cours de la grossesse ;
  - des redondances dans l'analyse et l'exploitation de données disponibles (notamment bibliographiques) ;
- le manque actuel de moyens des différentes structures ne permettant pas d'investiguer l'ensemble des cas de malformations transmis par les registres de malformations (CRPV), d'assurer de manière optimale l'évaluation et le suivi de cas marquants « Grossesse » et d'analyser de manière optimale et régulière les données dont elles disposent (CRPV/ANSM/Crat/Efemeris).



## I TABLEAU 2 I

### Principales forces et faiblesses des outils existants actuellement pour la détection et la validation de signal (en pharmacovigilance)

	Principales forces	Principales limites
Rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Remontée précoce des cas d'exposition à des médicaments nouveaux ou peu connus</li> <li>- Données internationales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mode de recueil basé sur la notification spontanée ;</li> <li>- Absence de groupe témoins ;</li> <li>- Présentation des données non satisfaisante pour l'analyse ;</li> <li>- Cas généralement peu documentés</li> </ul>
Cohorte Crat / Terappel	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Remontée précoce des cas d'exposition à des médicaments nouveaux ou peu connus</li> <li>- Cohorte nationale prospective (approche considérée comme fiable)</li> <li>- Inclusion des cas sans malformation et sans exposition considérée comme dangereuse (témoins)</li> <li>- Précision sur les données d'exposition médicamenteuse</li> <li>- Bonne description des issues de grossesse et dates réelles de grossesse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mode de recueil basé sur la déclaration volontaire et la notification spontanée ;</li> <li>- Puissance statistique limitée ;</li> <li>- Biais de sélection, les patientes pour lesquelles un CRPV/Crat est contacté n'étant pas nécessairement représentatives de la population des femmes enceintes traitées.</li> </ul>
Registres de malformations	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gold standard en termes de description des malformations</li> <li>- Recensement exhaustif des cas d'anomalies congénitales sur leur territoire (naissances vivantes, mort-nés et IMG inclus)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualité et précision des données d'exposition médicamenteuse insuffisantes ;</li> <li>- Couverture partielle (en termes de couverture géographique, de types de troubles enregistrés (ne prend pas en compte des pathologies diagnostiquées au-delà d'un an de vie de l'enfant, tels que les troubles psychomoteurs et comportementaux ou d'autres pathologies post natales)).</li> </ul>
Efemeris	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Données prospectives sur un grand nombre de femmes en population générale</li> <li>- Bonne description des issues de grossesse (demandes d'IMG, certificats de santé des enfants) et dates réelles de grossesse</li> <li>- Suivi jusqu'à 2 ans pour Efemeris</li> <li>- Cohorte Pomme de 9 000 enfants suivis jusqu'à 6 ans (médicaments délivrés + consultations)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uniquement les médicaments remboursés en ville ou en sus du forfait hospitalier ;</li> <li>- Pas de confirmation de la prise de médicaments ;</li> <li>- Puissance statistique limitée pour l'étude des médicaments peu prescrits chez les femmes enceintes ;</li> <li>- Couverture géographique partielle.</li> </ul>
Sniiram / PMSI	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Population française</li> <li>- Chaînage mère-enfant depuis 2012</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uniquement les médicaments remboursés en ville ou en sus du forfait hospitalier ;</li> <li>- Pas de confirmation de la prise de médicaments ;</li> <li>- Algorithmes d'identification des malformations dans le PMSI en cours d'élaboration (à développer pour le suivi à plus long terme).</li> </ul>

## 2.1.2 Autres vigilances

L'AMP (Assistance médicale à la procréation) vigilance est placée sous la responsabilité de l'ABM. L'ABM dispose de deux sources de données : les CPDPN, et les données sur l'AMP. Les données transmises à l'ABM par le CPDPN ne peuvent être mobilisées pour l'alerte car ce sont les données agrégées disponibles avec deux ans de décalage. Par ailleurs, les CPDPN ne disposent pas systématiquement des comptes rendus d'anatomo-fœtopathologie après IMG<sup>17</sup>. L'exhaustivité des informations sur les prescriptions médicamenteuses dans les dossiers des CPDPN n'est pas toujours présente. Celles-ci sont souvent mal renseignées dans les dossiers, notamment si elles sont recueillies par le clinicien non-prescripteur. Les dossiers des CPDPN étant une source de données primordiale pour les registres des malformations, le manque d'information sur le traitement impose la recherche des informations à partir d'autres sources de données.

La nutrivigilance et la toxicovigilance, recouvrant les risques toxiques liés à des produits ou substances naturelles ou de synthèse sortant du champ de la santé et disponibles sur le marché ou présent dans l'environnement (produits stupéfiants, de tatouage, d'usage domestique et de la vie courante, certaines denrées alimentaires, pollution...) sont placées sous la responsabilité de l'Anses. Les données de la toxicovigilance sont disponibles en temps réel. Mais actuellement, il y a peu de données sur les femmes enceintes, remontées par des centres antipoison.

La radiovigilance est placée sous la responsabilité de l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN), les rayonnements ionisants étant un agent tératogène connu, causant notamment des malformations ou anomalies du développement du système nerveux central. L'exposition *in utero* aux rayonnements ionisants augmente également le risque de retard mental, de quotient intellectuel bas et de difficultés scolaires<sup>18</sup>. L'efficacité de la radiovigilance n'a pas fait l'objet d'examen dans ce rapport.

Santé publique France réalise une vigilance en infectiologie sur des agents infectieux à l'origine de malformations congénitales. Cette vigilance concerne notamment la rubéole, la toxoplasmose, la syphilis, et les arboviroses telles que les infections au virus Zika. Elle s'appuie sur les centres nationaux de référence. Une collaboration a été établie entre la fédération des CPDPN pour la surveillance en France métropolitaine des femmes enceintes infectées par le virus Zika. Les CPDPN et les obstétriciens et sages-femmes prenant en charge des femmes enceintes infectées par le virus Zika signalent à la direction des maladies infectieuses (DMI) de Santé publique France les issues de grossesse de ces femmes enceintes au moyen d'un questionnaire détaillé pour chaque issue de grossesse. Les femmes enceintes infectées par le virus Zika font par ailleurs l'objet d'une surveillance au travers de la Déclaration obligatoire de l'infection à virus Zika, en vigueur depuis 2016.

Santé publique France assure également une mission de vigilance, notamment lors de l'investigation d'un signal émanant de médecins, de patients, d'association de patients, d'un registre. Les Cire (Cellules interrégionales d'épidémiologie de Santé publique France) ont pour mission d'investiguer les signalements de toute situation jugée anormale. Cependant, l'investigation de ces signalements pose des difficultés aux Cire, qui n'ont pas vocation à développer des compétences et une veille bibliographique sur ce thème spécialisé et complexe. De plus, souvent il s'agit des signaux faibles dont l'investigation est complexe d'un point de vue méthodologique. En effet, il est difficile de montrer l'existence d'un lien entre exposition et malformations compte tenu de la très faible incidence de la plupart des anomalies.

---

<sup>17</sup> Les données anatomopathologiques de toutes les IMG pourraient être accessibles via la Société française de fœtopathologies.

<sup>18</sup> CIPR, 2003. *Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus)* [Effets biologiques après irradiation prénatale (embryon et fœtus)] – Publication CIPR 90. Ann. CIPR 33 (1/2).

## 2.2 La surveillance

En matière de surveillance, il convient de distinguer la surveillance des expositions pendant la période périconceptionnelle et la grossesse, et la surveillance des anomalies congénitales chez le fœtus et le nouveau-né.

### 2.2.1 Surveillance des expositions pendant la grossesse

#### 2.2.1.1 Exposition médicamenteuse

##### *Études sur le Sniiram/PMSI*

##### Fonctionnement

Actuellement, il n'existe pas de système de surveillance continu et systématique d'exposition chez la femme enceinte. Néanmoins, à partir des données du Sniiram/PMSI, il est d'ores et déjà possible de caractériser l'exposition individuelle des femmes (en âge de procréer et/ou enceintes) dans la population française.

L'ANSM en collaboration avec la Cnamts est en mesure de constituer des cohortes rétrospectives, notamment de femmes en âge de procréer et/ou de femmes enceintes, à des fins de :

- surveillance des expositions médicamenteuses au cours de la grossesse ;
- mesure d'impact des actions mises en œuvre pour réduire les risques liés à l'exposition au cours de la grossesse.

Le programme d'études est défini par l'ANSM en collaboration avec la Cnamts et les plateformes pharmaco-épidémiologiques, en fonction des priorités de l'ANSM en matière de sécurité d'emploi et d'évaluation des usages des produits de santé.

##### Études menées ou en cours

- Valproate : étude observationnelle ANSM-Cnamts de l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse. L'ANSM et la Cnamts ont publié en août 2016 les résultats d'une étude épidémiologique initiée en 2015 et réalisée à partir des données du Sniiram. Cette étude a permis d'estimer la fréquence de l'exposition à l'acide valproïque ou ses dérivés ainsi qu'aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires parmi les femmes ayant débuté une grossesse entre 2007 et 2014 et de décrire, pour les grossesses exposées les caractéristiques sociodémographiques des femmes, les issues de grossesse et les caractéristiques de l'exposition au cours de la grossesse.
- Antidépresseurs (en cours) : étude observationnelle d'exposition des femmes enceintes qui sera réalisée à partir des données du Sniiram par la plateforme pharmaco-épidémiologique de Bordeaux.

##### Financement

Ces études sont financées par l'ANSM (soit par mobilisation de ressources internes pour les conduire soit *via* le financement des plateformes pharmaco-épidémiologiques).

##### Force

Il s'agit des données disponibles au niveau national, permettant de produire des indicateurs fiables pour l'ensemble de la population-cible.

## Faiblesses

- La surveillance des expositions individuelles à partir des données du Sniiram/PMSI n'est pas systématique mais se fait par le biais des études observationnelles *ad hoc*.
- Ces études nécessitent de développer les algorithmes spécifiques pour chaque type de médicament.
- Il n'existe pas à l'heure actuelle de requêtes automatiques systématisées pour faciliter l'utilisation des données du Sniiram/PMSI dans le but de la surveillance des expositions aux médicaments.

## *Études de sécurité post-autorisation*

Parmi les études de sécurité post-autorisation (PASS) pouvant être demandées au titulaire de l'AMM, des études sur l'utilisation des médicaments (DUS pour *Drug Utilisation Study*) peuvent être conduites. Celles-ci visent à décrire comment un médicament est prescrit et utilisé dans la pratique clinique courante en population générale, y compris dans des populations spécifiques telles que les femmes enceintes. Ces études peuvent notamment être utilisées pour examiner la relation entre la pratique clinique recommandée et la pratique réelle et pour évaluer l'impact de mesures réglementaires mises en œuvre.

## Financement

Ces études sont financées par le(s) titulaire(s) de l'AMM.

### *2.2.1.2 Exposition environnementale*

Pour certains polluants présents dans l'environnement général ou dans le milieu professionnel, l'évaluation de risque a permis un classement en fonction de leur potentiel cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction (CMR). Cependant, pour la majorité de polluants, le risque reprotoxique ou malformatif reste à démontrer, d'où l'intérêt de documenter ces expositions dans les études de causalité des anomalies congénitales.

La Direction Santé Environnement de Santé publique France s'investit activement dans le programme de la biosurveillance des expositions en population générale. La biosurveillance permet la mesure de l'exposition interne/biologique à des polluants environnementaux, ce qui reflète de façon intégrée toutes les voies (alimentaire, cutanée, respiratoire) et toutes les sources d'exposition.

Le volet périnatal du programme national de biosurveillance, mis en œuvre au sein de la cohorte ELFE<sup>19</sup>, vise à décrire l'exposition des mères ayant accouché en 2011 en France métropolitaine à des polluants environnementaux dont des perturbateurs endocriniens (PE) suspectés (bisphénol A, phtalates, différents métaux, pyréthriinoïdes et autres pesticides). Les résultats du volet périnatal montrent que le BPA, les phtalates, les pyréthriinoïdes, les dioxines, les furanes, les PCB, les retardateurs de flamme et les composés perfluorés sont mesurés à des niveaux de concentrations quantifiables chez près de la totalité des femmes enceintes. Comparativement aux Etats-Unis, il existe en France une sur-imprégnation des femmes enceintes par les pyréthriinoïdes et les PCB comme cela avait observé dans l'étude ENNS (Étude nationale nutrition santé réalisée par Santé publique France en 2007 sur un échantillon représentatif de la population générale)<sup>20</sup>. Ces différences, déjà observées en population générale, pourraient en partie s'expliquer par des différences de comportements, d'usages et de réglementations entre ces pays. Il est prévu de renouveler régulièrement ce type d'étude dans une optique de surveillance.

<sup>19</sup> Étude longitudinale française depuis l'enfance, <http://www.elfe-france.fr/index.php/fr/>

<sup>20</sup> <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Nutrition-et-sante/Enquetes-et-etudes/ENNS-etude-nationale-nutrition-sante>

## Forces

Premières données sur les femmes enceintes en France, mise en place d'une surveillance nationale.

## Faiblesses

Études complexes à mettre en œuvre (logistique, obtention de l'accord des sujets pour les prélèvements...) et coûteuses (notamment coût des dosages).

### *2.2.1.3 Exposition professionnelle*

La direction santé travail de Santé publique France a mis en place<sup>21</sup> et coordonne plusieurs projets permettant d'évaluer les expositions professionnelles. Certaines substances chimiques ou phytopharmaceutiques classées reprotoxiques ou perturbateurs endocriniens sont particulièrement étudiées.

**Le programme Matgéné<sup>22</sup>** est un programme de réalisation de matrices emplois-expositions (MEE) adaptées à la population générale active. Il relie la connaissance de situations professionnelles-type à l'exposition à diverses nuisances. Ces outils, appliqués à des populations choisies, permettent d'estimer aussi bien la proportion de travailleurs exposés sur une période donnée ou sur la vie entière que ceux exposés aux plus hauts niveaux. Les MEE réalisées dans le cadre du programme Matgéné sont chacune spécifique d'une nuisance ou d'un groupe de nuisances, mais sont réalisées suivant une méthode commune et répondent toutes à un certain nombre de critères. Les nuisances ayant été évaluées dans le cadre du programme sont les suivantes :

- solvants chlorés (trichloroéthylène, perchloroéthylène, chlorure de méthylène, tétrachlorure de carbone, chloroforme)
- carburants et solvants pétroliers
- solvants oxygénés (les alcools, les cétones et esters, l'éthylène glycol, le diéthyléther, le tétrahydrofurane)
- fibres d'aminat
- fibres de laines minérales (verre, roche, laitier)
- poussières de farine
- fibres céramiques réfractaires (FCR)
- poussières de cuir
- poussières alvéolaires de silice cristalline libre
- poussières alvéolaires de ciment

Actuellement, une MEE sur le formaldéhyde est en cours de finalisation et deux autres, une sur le travail de nuit<sup>23</sup> et une autre sur les pesticides sont en cours de construction.

Les indices d'exposition choisis peuvent varier en fonction de la nuisance, de façon générale, les indices utilisés sont : la probabilité d'exposition (qui correspond à la proportion de travailleurs exposés dans l'emploi concerné) ; le niveau d'exposition estimé (qui est un niveau moyen sur la journée de travail, exprimé en classes d'exposition) ; des périodes d'exposition, pour les nuisances pour lesquelles l'exposition a évolué au sein d'un emploi donné (du fait de la réglementation et des évolutions technologiques).

---

<sup>21</sup> En collaboration avec l'Unité mixte de recherche épidémiologique et de surveillance Transport Travail Environnement de l'Université Claude Bernard Lyon 1 (Umrestte-UCBL) et l'équipe EpiCEnE (Epidémiologie cancer exposition environnementale) du Centre Inserm U1219 au sein de l'Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (Isped) de l'Université de Bordeaux.

<sup>22</sup> <http://expopro.santepubliquefrance.fr/expopro/matgene%3Bjsessionid=C34596D2B8D64F33B3EC21693782633F>

<sup>23</sup> En collaboration avec le Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), équipe « Épidémiologie des cancers, gènes et environnement » de l'Inserm.

Les professions et secteurs d'activité considérés comme non exposés ne sont pas présentés dans la matrice. Chaque MEE est historisée, c'est à dire que les conditions de travail et d'exposition ayant beaucoup varié au cours des 50 dernières années, chaque emploi est détaillé en autant « d'emplois-périodes » homogènes qu'il est nécessaire pour prendre en compte de manière correcte ces évolutions

#### Forces

- Dans le cadre du programme Matgéné, chaque matrice est croisée avec différents échantillons représentatifs de la population en France, permettant de documenter la prévalence d'exposition à la nuisance dans la population des travailleurs en France.
- Chaque matrice donne une évaluation pour l'ensemble des professions et secteurs d'activité considérés comme pouvant générer une exposition, les matrices sont donc considérées comme exhaustives.

#### Faiblesses

- Les données d'exposition ne sont pas individuelles mais agrégées par métier et secteurs d'activités.
- Les MEE disponibles ne couvrent qu'un nombre limité de substances.

**Le programme MatPhyto** concerne spécifiquement l'utilisation professionnelle des produits phytosanitaires qui sont fortement corrélée aux types de cultures agricoles<sup>24</sup>. À chaque culture agricoles françaises ou groupe de cultures, une matrice culture-exposition (MCE) spécifique associe la liste des principales familles chimiques de produits phytosanitaires (grands groupes, familles chimiques et substances actives) et des principales matières actives susceptibles d'avoir été utilisées, accompagnées d'indicateurs d'exposition. Trois indicateurs quantitatifs permettent d'estimer les expositions : une probabilité, une fréquence, et une intensité d'utilisation. La première série de MCE est consacrée à l'emploi des pesticides arsenicaux et concerne trois principales cultures françaises : la pomme de terre, la viticulture et l'arboriculture. D'autres MCE sont disponibles comme celles sur les céréales à paille (blé, orge, avoine), sur la culture de la pomme de terre et sur celle du maïs. Actuellement des MCE concernant la viticulture, la banane et la canne à sucre sont en cours de réalisation respectivement en métropole ou dans les DOM.

#### Forces

- L'analyse sur des grands échantillons de population des phytosanitaires utilisés permet alors d'estimer des prévalences d'expositions professionnelles et d'étudier leurs distributions et leurs évolutions au cours du temps ou par région.
- La construction des matrices culture-exposition prend en compte la répartition annuelle des cultures sur les parcelles d'une exploitation (l'assolement). Cela permet d'avoir une estimation individualisée des expositions aux produits phytosanitaires lors d'études épidémiologiques, à condition de connaître l'adresse géocodée des participants.

#### Faiblesses

- Pour pouvoir utiliser les MCE comme outil d'évaluation des expositions professionnelles du secteur agricole, la variable culture doit être renseignée dans le questionnaire des cohortes étudiées.
- Les MCE sont spécifiques d'une culture, l'agriculture française est souvent en polyculture ce qui nécessite de disposer d'un certain nombre de MCE pour pouvoir approcher de manière globale l'exposition des professions agricoles aux pesticides.

---

<sup>24</sup> Spinosi J, Févotte J. Le programme Matphyto : Matrices cultures-expositions aux produits phytosanitaires. Exemple de matrices cultures-expositions aux pesticides arsenicaux. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2009. 6 p.



**Le projet Multi-expo<sup>25</sup>** en milieu professionnel, de Santé publique France, contribue à la prise en compte des expositions multiples, des risques cumulés de groupes professionnels. Son approche repose sur la combinaison de données individuelles d'exposition de salariés aux agents chimiques, biologiques et physiques et aux contraintes organisationnelles et psychosociales. L'exposition multiple de la population salariée française a été estimée dans le cadre du projet Multi-expo à partir des données de l'enquête Sumer 2009-2010 (Surveillance médicale des expositions aux risques professionnels) réalisée auprès de 48 000 salariés. Cette enquête du ministère chargé du travail permet de décrire un grand nombre d'expositions professionnelles aux nuisances ou situations de travail susceptibles d'être délétères pour la santé des salariés. Les femmes en âge de procréer est un groupe qui a particulièrement été étudié dans le cadre de ce projet.

#### Forces

- L'enquête Sumer 2010 couvre presque tous les secteurs, publics comme privés (~ 90 % des salariés).
- Elle bénéficie de l'expertise du médecin du travail qui remplit le questionnaire en présence du salarié et évalue l'exposition en lien direct avec sa connaissance du poste de travail.

#### Faiblesses

- Il s'agit d'une enquête transversale avec les données d'exposition individuelles limitées à l'échantillon des participants.
- La population non salariée (régime indépendants ou agricole) n'est pas couverte.
- Les expositions peuvent être sous-estimées car elles ne sont recueillies qu'au cours de la dernière semaine travaillée, ce qui sous-évalue le nombre de salariés exposés lors d'activités ponctuelles ou irrégulières.

## 2.2.2 Surveillance des anomalies congénitales

### 2.2.2.1 Surveillance par les registres des malformations congénitales

#### *Fonctionnement des registres*

Par l'arrêté du 6 novembre 1995, un registre est défini comme un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant des compétences appropriées. Il existe 6 registres de malformations congénitales couvrant 19% des naissances en France (Cf. Annexe 2). Tous les enfants malformés sont recensés, qu'ils soient nés vivants ou mort-nés après une grossesse de 22 semaines d'aménorrhée (SA) au moins ou que la grossesse ait été interrompue pour malformation fœtale quel qu'en soit le terme. Certains registres fonctionnent depuis plus de 30 ans (Paris depuis 1981, Auvergne depuis 1983) et d'autres sont de création récente (Bretagne depuis 2011). Leur répartition géographique et la population couverte est variée : 2 registres ultramarin (Antilles et La Réunion), 1 registre avec une population exclusivement urbaine (Paris), 1 registre avec une population à dominante rurale (Auvergne), 1 registre avec à la fois une population rurale et maritime (Bretagne) et 1 registre avec une population diverse (Remera qui couvre les départements du Rhône, de l'Ain, de l'Isère et la Loire). La méthodologie utilisée par ces registres est sensiblement la même quant aux critères d'inclusion et de sources consultées pour repérer les nouveau-nés porteurs de malformations congénitales avec une durée d'inclusion jusqu'à l'âge de 1 an à l'exception du registre de Paris. Ce dernier limite l'inclusion aux cas repérés (diagnostiqués ou suspectés) pendant leur séjour en maternité. L'exhaustivité du recensement peut varier d'un registre à l'autre selon la

<sup>25</sup> <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Travail-et-sante/2016/Multi-expositions-professionnelles-a-des-agents-cancerogenes-chez-les-salaries-en-2010>



facilité qu'ils ont de repérer les femmes domiciliées dans la zone du registre et accouchant en dehors de cette zone. L'exhaustivité est facilitée pour les registres ultramarins par leur caractère insulaire (Antilles et La Réunion) ou la proximité géographique d'un autre registre (Remera et Auvergne). La recherche de cas accouchant dans les régions limitrophes est réalisée par le registre Bretagne mais elle n'est pas réalisée pour le registre de Paris. La taille de la population couverte par ces registres est inégale d'un registre à l'autre avec un écart de 1 à 6 entre les extrêmes. De ce fait, le nombre d'enfants ou fœtus porteurs d'anomalies congénitales recensés annuellement est très variable allant de 220 cas à 2 200 cas. Cependant les prévalences sont sensiblement les mêmes avec des particularités pour certaines anomalies (prévalence des anomalies de fermeture du tube neural plus élevée à La Réunion, prévalence des trisomies 21 plus élevée à Paris) Les données sont analysées annuellement avec un décalage de 2 ans conséquence de la durée d'inclusion jusqu'à l'âge de 1 an. Ainsi, les données concernant les naissances de décembre de l'année N ne pourront être validées avant décembre de l'année N+1 et donc analysées dans l'année N+2.

### Forces

- Bonne couverture nationale (19% des naissances) et répartition géographique intégrant des zones, urbaines, rurales et des départements ultramarins.
- La méthodologie utilisée par ces registres est sensiblement la même.

### Faiblesses

- Différences entre les critères d'inclusion des cas pour le registre de Paris et des moyens disponibles pour atteindre l'exhaustivité.
- Les données sont analysables avec un décalage de 2 ans.

### *Qualité des données des registres*

Les registres repèrent les enfants ou fœtus porteurs de malformations par de multiples sources (centres de diagnostic prénatal, cahier de maternité, service de génétique, de chirurgie et de cardiopédiatrie, premier certificat de santé). Le PMSI est utilisé pour contrôler l'exhaustivité des données mais génère beaucoup de faux positifs. Toutefois quelques responsables de DIM (Départements d'information médicale) sont réticents à mettre les résultats des requêtes demandés à disposition des registres. Le dossier médical de la mère et/ou l'enfant est consulté pour chaque cas repéré et est tracé jusqu'au diagnostic précis de malformation. Par exemple, dans le contexte d'une IMG, la consultation des résultats de l'examen fœtopathologique permet de valider ou de compléter le diagnostic anténatal. La consultation des dossiers et l'avis de spécialistes (généticiens, chirurgiens et cardiopédiatres, néonatalogistes) permet d'assurer la qualité du diagnostic posé.

La consultation du dossier médical permet également de recueillir des informations sur la mère (âge, profession, antécédents médico-chirurgicaux...) et sur les traitements pris au cours de la grossesse en datant si possible la prise de ce médicament. La qualité des données recueillies notamment sur les données d'exposition, dépend de la qualité des informations disponibles dans le dossier médical. Pour toutes ces raisons, les registres ne semblent pas constituer un outil adapté pour détecter un tératogène. Le Comité d'évaluation des registres (CER) a la charge d'évaluer la qualité des registres et l'adéquation avec leurs missions tous les 5 ans et si nécessaire de façon plus rapprochée. À ce jour, cinq registres ont été labellisés avec la Note B, niveau « Bon », et un registre avec la Note A, niveau « excellent ». Les évaluateurs ont souligné l'insuffisance des moyens qui est un obstacle pour valoriser les données recueillies notamment en matière de publication.

### Forces

- Le nombre de sources consultées pour atteindre l'exhaustivité des cas, l'accès au dossier médical et à des expertises de spécialistes assure une bonne exhaustivité et la qualité des diagnostics des malformations recensées.
- La qualité des registres est considérée comme bonne par le CER.

### Faiblesses

- La qualité des données des registres, hormis la qualité des diagnostics, est limitée par la qualité des informations disponibles dans le dossier médical :
  - Certaines données d'exposition, notamment concernant le traitement médical de la mère, sont souvent incomplètes et sans possibilité de les compléter.
  - Les données d'exposition environnementale domestique ou professionnelle (solvants, pesticides...) ne sont quasiment jamais renseignées dans les dossiers médicaux.

### *Activité de surveillance*

La surveillance systématique des anomalies congénitales consiste à estimer les prévalences annuelles de ces dernières et à suivre leurs évolutions temporelles (tendances) et spatiales pour identifier les éventuels agrégats spatio-temporels (clusters).

Les registres utilisent pour leur surveillance locale soit des applications statistiques développées localement soit le logiciel EDMP (*Eurocat Data Management Program*), mis à disposition des registres par Eurocat<sup>26</sup>. Cette surveillance est réalisée sur un rythme annuel. Santé publique France a commencé récemment une analyse des données globales de l'ensemble des registres, mais elle est encore embryonnaire du fait de moyens insuffisants.

### Force

Les registres disposent d'applications leur permettant de réaliser une surveillance épidémiologique locale.

### Faiblesses

- Il n'y a pas de mise en commun entre les registres des résultats de cette surveillance locale.
- Il n'y a pas de surveillance réalisée à partir d'une base de données comportant l'ensemble des cas identifiés par les registres

### *Base de données commune*

Cinq des six registres transmettent actuellement des données individuelles à Eurocat. Un socle de données communes est envoyé par tous les registres participants à JRC–Eurocat via le logiciel EDMP. Ce logiciel réalise un contrôle des données transmises et met à disposition une application de surveillance permettant à chaque registre de faire ses propres analyses. Cette application est utilisée par l'équipe d'Eurocat pour analyser les tendances, détecter des clusters un niveau européen et mettre les données des registres participants à disposition sur un site web. L'envoi de données à Eurocat a permis une harmonisation d'un socle de données pour l'ensemble des registres. En 2014, la base des données individuelles française comportant 50 000 enregistrements a été transmise par Eurocat à l'InVS (Annexe 2).

---

<sup>26</sup> Eurocat est un réseau de registres européen coordonné jusqu'en 2014 par l'université d'Ulster dans le cadre d'un projet européen financé par la DG SANCO et depuis 2015 par JRC (*Joint Reseach Centre*). C'est une structure pérenne de l'union européenne. <http://www.eurocat-network.eu/>

Toutefois, les données agrégées transmises par le registre Remera jusqu'en 2012 ne sont pas incluses dans cette base. La coordinatrice de JRC-Eurocat à JRC a donné un avis favorable à la pérennisation de ce transfert dont les modalités sont en cours de discussion.

#### Forces

- Existence d'une base de données de 50 000 enregistrements à Santé publique France obtenue grâce au transfert des données des registres français par Eurocat.
- L'envoi des données des registres à Eurocat a permis d'harmoniser les données collectées par les registres.
- Mise à disposition par Eurocat d'une application effectuant un contrôle de qualité des données transmises et permettant aux registres d'analyser leurs données.

#### Faiblesses

- Cette base est dépendante d'Eurocat qui envoie à Santé publique France l'ensemble des données transmises par les registres.
- Cette base ne contient pas l'ensemble des données des registres.
- Le transfert d'Eurocat à JRC a entraîné une suspension provisoire de cette transmission
- La mise à jour de cette base et son délai de transmission à Santé publique France dépend d'Eurocat.

#### *Valorisation des données*

La valorisation des données des registres, outre la publication d'articles scientifiques, inclut l'utilisation des données pour l'expertise, l'évaluation, la mise à disposition des bases de données à d'autres équipes, la production d'indicateurs pour les professionnels et le public. Dans le cas des registres, la valorisation est assurée principalement par voie de publications scientifiques réalisées par les réseaux internationaux auxquels ils contribuent par l'envoi de leurs données. Le registre de Paris, dont le responsable est un chercheur Inserm, est producteur de ses propres travaux originaux et de ses propres publications.

Certains registres ont développé des collaborations avec des équipes de chercheurs qui vont, à terme, leur permettre de valoriser les données locales par des publications scientifiques. C'est le cas du registre de malformations congénitales de La Réunion qui collabore avec l'IRD (Institut de recherche pour le développement) de Saint-Pierre, et qui est rattaché depuis Octobre 2016 au CIC (centre d'investigation clinique) de La Réunion. La situation est similaire pour le registre d'Auvergne, rattaché récemment à l'EA 4681 EDMP (*Eurocat Data Management Program*). En Bretagne, le registre est adossé à l'équipe UMR Inserm Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) 1085 et a mis en place, dans le cadre d'un PHRC, un projet de recherche sur malformations et environnement.

Par ailleurs, des collaborations sont en cours entre les registres pour l'analyse commune de certaines malformations (étude en cours sur les formes anatomiques des hypospadias, sur la comparaison sur les anomalies de fermeture du tube neural entre La Réunion et Paris). Une demande de financement est en cours pour un projet impliquant 3 registres. Ce projet est ciblé sur l'assistance médicale à la procréation, les grossesses multiples, et les anomalies de fermeture du tube neural.

Les registres ont également la volonté de valoriser leurs données au niveau local par l'encadrement de travaux universitaires (thèses, mémoires de spécialité médicale, master 2...) qui peuvent donner lieu à des présentations dans des congrès et des publications, et sont nécessaires pour entretenir la motivation et la collaboration des cliniciens au recensement des cas et à la mise à disposition des dossiers.

Cependant, en général, les moyens actuels des registres sont utilisés principalement pour leur fonctionnement et sont insuffisants pour permettre aux responsables de registre de consacrer du temps à valoriser ces travaux et publier leurs données. L'absence de statisticiens et le manque de temps de médecin dédié à cette activité peuvent constituer également un obstacle à l'analyse et à la valorisation des données.

En ce qui concerne Santé publique France, qui assure la coordination des registres, la base de données commune n'a pas été à ce jour analysée du fait de son incomplétude<sup>27</sup> et de l'insuffisance de moyens d'épidémiologistes et de statisticiens dévolus à cette tâche.

#### Forces

- La participation des registres à des réseaux internationaux leur permet de figurer comme co-auteurs dans des publications internationales.
- Des collaborations avec des équipes de recherche et des projets de recherche déjà débutés vont leur permettre à terme de valoriser leurs données.

#### Faiblesses

- La valorisation des données au niveau local est insuffisante due au manque de moyens
- Le manque de moyens explique aussi qu'aucune analyse n'a été finalisée et publiée par Santé publique France sur la base de données commune transmise par Eurocat.

#### *Mise à disposition des données pour le grand public*

Les données des registres concernant l'ensemble des malformations et de 22 sous-groupes de malformations sont disponibles depuis quelques années sur le site web de Santé publique France avec pour chaque sous-groupe, la prévalence sur l'ensemble des registres, l'estimation du nombre de cas au niveau national et la prévalence par registre.

(<http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques>).

Vu les faibles effectifs qui peuvent entraîner des fluctuations importantes d'une année à l'autre, les prévalences sont estimées sur plusieurs années.

La prévalence estimée sur l'ensemble des données des registres sur la période 2011-2013 est de 3,4% des naissances si l'on prend en compte les IMG et les mort-nés et de 2,5% sur les naissances vivantes. Cela permet d'estimer le poids des anomalies congénitales diagnostiquées en France chaque année (28 000 fœtus/nouveau-nés dont 440 mort-nés, 6 600 IMG et 20 800 nouveau-nés vivants).

Remera, via un site web spécifique, met à disposition du public son rapport annuel qui peut être téléchargé (<https://www.Remera.fr/>). Un site est un cours d'élaboration pour le registre de La Réunion. Une présentation du registre de Paris ainsi qu'un résumé des principales malformations et des publications sont disponibles sur le site de l'équipe Inserm Epopé (<http://www.epopé-inserm.fr/nos-recherches/anomalies-congenitales>), qui coordonne le registre de Paris.

#### Force

Mise à disposition du grand public d'estimations nationales robustes.

---

<sup>27</sup> Les données individuelles sont disponibles pour cinq registres sur six.

### Faiblesses

- Il n'y a pas pour l'instant d'analyse de tendances des données nationales sur le site de Santé publique France.
- La mise à disposition des informations par registre est inégale. Tous les registres n'ont pas de site web.

### *Financement des registres*

Le financement du fonctionnement des registres est assuré par Santé publique France, l'Inserm et les ARS notamment par l'attribution de MIG (moyens attribués pour des missions d'intérêt général) venant de la DGOS. L'ANSM contribue au financement d'un registre. Certains registres ont également des financements locaux et fonctionnent grâce au personnel volontaire qui accepte de consacrer du temps au registre. Cette dépendance à des volontés locales qui peuvent être remises en cause à tout moment pose le problème de la fragilité des registres et de leur pérennité. Ainsi le registre d'Alsace démarré en 1980, a connu de nombreuses périodes de difficultés qui ont plusieurs fois remis en cause sa qualité et son existence, et a finalement été fermé en 2013 au départ de la responsable du registre et malgré ses efforts pour le pérenniser. À cette fragilité, s'ajoutent des difficultés majeures de fonctionnement consécutif au versement tardif de leur financement (la plupart du temps la subvention de Santé publique France est versée en septembre-octobre).

### Force

Financement par des subventions publiques au niveau national (principalement Inserm, Santé publique France) et local (ARS, conseil régional).

### Faiblesses

- Fragilité des registres dépendant des subventions publiques ci-dessus versées avec délai, dont les montants sont insuffisants pour couvrir les frais de fonctionnement des registres et dont la pérennité n'est pas acquise du fait de la baisse des dotations des établissements publics (agences, Inserm).
- Certains registres fonctionnent grâce à des moyens locaux complémentaires dont la pérennité n'est pas assurée.
- Du fait de la nature et du caractère non pérenne des financements alloués aux registres, la majorité de leur personnel ne peut être engagé qu'en CDD ce qui induit, outre les problèmes humains, un renouvellement continu de ce personnel s'accompagnant d'une perte des compétences et de l'expérience acquises et un problème au final d'efficacité.

### *2.2.2.2 Surveillance épidémiologique nationale des troubles du développement des organes génitaux masculins*

Dans le cadre de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, Santé publique France a mis en place une surveillance épidémiologique nationale d'indicateurs de la santé reproductive. Parmi ces indicateurs figurent les hypospadias et les cryptorchidies, car ils constituent, avec la qualité du sperme et le cancer du testicule, le syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS), un trouble du développement des organes génitaux masculins suspecté d'être en lien avec une exposition utérine aux perturbateurs endocriniens.

Ces deux malformations sont surveillées au niveau national à partir des données hospitalières (séjours pour interventions chirurgicales), les indicateurs d'incidence ne représentant donc que les hypospadias et cryptorchidies opérées chez les garçons de moins de 7 ans. Santé publique France a récemment actualisé sur la période 1998-2012 les analyses précédemment faites

sur la période 1998-2008. Les méthodes statistiques d'analyse ainsi que la qualité et l'exhaustivité des données ont été améliorées<sup>28</sup>.

#### Forces

- Possibilité de surveiller des cryptorchidies, pathologies non enregistrées dans les registres.
- Couverture nationale de l'indicateur et suivi temporel depuis 2002.
- Faible coût.

#### Faiblesse

Les malformations ne nécessitant pas de chirurgie ne sont pas prises en compte. Le rôle des pratiques médicales est à prendre en considération.

#### *2.2.2.3 Surveillance épidémiologique nationale de l'hypothyroïdie congénitale*

Dans le cadre de la surveillance de la santé périnatale, Santé publique France en collaboration avec l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), a mis en place un projet de surveillance de l'hypothyroïdie congénitale (HC) dont les objectifs étaient :

- étudier l'évolution temporelle et des variations régionales de l'incidence de l'HC en France ;
- décrire les caractéristiques des nouveau-nés porteurs d'HC, à partir des données de l'AFDPHE.

Dans ce cadre, une étude rétrospective réalisée à Santé publique France a montré une augmentation significative (5,1% par an en moyenne) des taux d'incidence de l'HC de type Glandes en Place (HC-GEP) entre 1982 et 2012 avec une variabilité régionale<sup>29</sup>.

Un projet d'étude est en cours à Santé publique France pour évaluer via le Sniiram, la proportion et l'évolution dans le temps de patients avec une HC transitoire afin de déterminer si l'augmentation de ces formes pouvait expliquer, au moins en partie, l'augmentation du taux d'incidence des HC avec GEP.

#### Force

Cette étude réalisée sur des données exhaustives issues du programme national du dépistage néonatal ont permis de documenter pour la première fois en France l'augmentation de l'incidence des HC au niveau national et régional sur une période de 30 ans (1982-2012).

#### Faiblesse

L'absence des données sur les HC de forme transitoire ne permet pas d'analyser la tendance à l'augmentation d'incidence.

---

<sup>28</sup> Monitoring TDS indicators in France: updated results. Le Moal J, Rigou A, De Crouy-Chanel P, Gorla Sarah1, Rolland M, Wagner V, Kudjawu Y, De Mouzon J, Le Tertre A , Présentation orale, 2nd Paris Workshop on endocrine disruptors, Paris 21-22 janvier 2016.

<sup>29</sup> Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, Coutant R, Léger J, Paty AC, Delmas D, Cheillan D, Roussey M. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol.* 2016 Feb;26(2):100-105.e4. doi: 10.1016/j.annepidem.2015.11.005. Epub 2015 Dec 12.



#### 2.2.2.4 Bilan global : un système fragile et lacunaire par manque de moyens et de coordination

S'agissant de la détection du signal et l'alerte, la tératovigilance et la pharmacovigilance apparaissent les sources de données les plus informatives. En termes de risque médicamenteux au cours de la grossesse, l'ANSM dispose de données et finance, intégralement ou en partie, différentes structures ou sources de données (Crat, CRPV, 1 registre, 2 plateformes épidémiologiques, Efemeris, études de recherche) pouvant contribuer à la détection et/ou la validation de signal. Cependant le manque actuel de moyens (en personnel et en outils) et les diminutions budgétaires engagées, fragilisent chaque acteur du dispositif qui n'est pas en capacité d'exploiter de façon optimale les données dont il dispose, mettant en défaut l'ensemble du système. Dans ce contexte, il apparaît nécessaire d'allouer des moyens supplémentaires afin d'améliorer et de renforcer le dispositif actuel, à plusieurs niveaux :

- **remontée des données** : assurer la pérennité des structures existantes afin qu'elles puissent continuer à détecter et/ou valider les signaux et renforcer la remontée des données au niveau national ;
- **exploitation de données** : améliorer l'exploitation, le suivi et la valorisation des données de chaque acteur ;
- **interaction entre les structures/données** : coordonner les structures existantes au niveau national (remontées d'informations, harmonisation des échanges, interactions régulières, etc.) ;
- **extension des outils** : développer des outils d'analyse adaptés tant du point de vue des sources de données que des méthodes d'exploitation (accès aux données d'exposition (Sniiram), détection automatisée, méthode de fouilles de données), cf. le chapitre 3.

L'apport des autres systèmes de vigilances, notamment la toxicovigilance semble actuellement insignifiant.

En ce qui concerne la surveillance des anomalies congénitales, elle repose sur des registres dont la fragilité est inquiétante, comme en témoigne la fermeture récente du registre Alsace faute de successeur identifié au départ du responsable. La qualité des données recueillies est précieuse pour estimer le poids des malformations congénitales en France, décrire leurs caractéristiques et suivre leurs évolutions et pour contribuer à la veille sanitaire. Malgré leur qualité, ces données sont peu connues du fait de l'insuffisance de la valorisation. Des moyens supplémentaires attribués aux tutelles sont nécessaires pour que celles-ci puissent renforcer les registres existants, permettre la valorisation de leurs données et assurer leur pérennité.

Enfin, dans l'ensemble, le système actuel apparaît lacunaire et semble manquer d'interactions entre les agences et organismes chargés de vigilance et de surveillance, ce qui peut être amélioré à plusieurs niveaux, notamment en cas de signal validé pour conduire plus rapidement à la prise de décision de gestion de risque.



# 3. PROPOSITIONS POUR LA MISE EN PLACE D'UN DISPOSITIF NATIONAL DE VEILLE ET DE SURVEILLANCE DES ANOMALIES CONGÉNITALES LIÉES AUX EXPOSITIONS MÉDICAMENTEUSES ET ENVIRONNEMENTALES

Le dispositif proposé consiste à réunir les dispositifs et outils existants en favorisant les interactions fortes entre eux et en améliorant leur fonctionnement au niveau local et global. Ces propositions se répartissent schématiquement en trois volets :

- 1) la veille et l'alerte, comprenant la pharmacovigilance et les autres systèmes de vigilance ;
- 2) les registres des malformations congénitales et la surveillance épidémiologique ;
- 3) la recherche *via* l'accès à des bases de données des expositions et des événements de santé (les bases de données médico-administratives ou BDMA).

## 3.1 Proposition d'améliorations au niveau de la veille et de l'alerte (pharmacovigilance)

Ce chapitre ne traite que de la pharmacovigilance qui a été privilégiée compte tenu de l'origine de la saisine et des délais impartis pour la réalisation de ce travail.

Au regard i) de la multiplicité des sources de données et des acteurs, ii) des avantages et des limites de chaque source de données, iii) de la nécessité de détecter les signaux le plus en amont possible et d'être en capacité de les confirmer/infirmer, et iv) de l'objectif final, à savoir de prendre les mesures nécessaires le cas échéant, la collaboration des différentes structures ayant des sources de données susceptibles de contribuer à un tel dispositif, paraît essentielle dans ce projet. Dans cet objectif, la réflexion sur la coordination d'un dispositif national relatif au risque d'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse s'est articulée autour de trois étapes, permettant de répondre aux besoins actuels en termes de : 1) détection de signal ; 2) investigation de signal ; 3) validation et gestion du risque.

### 3.1.1 Mesures pour améliorer la détection du signal

Un signal est défini comme toute information, qu'elle qu'en soit la source, sur un effet indésirable dont le caractère nouveau ou inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif, nécessite une investigation pour évaluer le risque<sup>30</sup>. La détection de signal, le plus précocement possible, est un objectif clé du dispositif national de surveillance des risques liés à l'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse. Un signal peut être généré par différents moyens. Doivent être envisagés i) comment générer de nouveaux signaux à partir des sources existantes et ii) comment repérer des signaux générés par d'autres acteurs/d'autres sources. Il s'agit, en premier lieu, de s'appuyer sur les dispositifs existants, de les renforcer et d'organiser une collaboration étroite entre ceux-ci, afin d'améliorer le dispositif actuel à différents égards :

---

<sup>30</sup> F. Dabis et J.C. Desenclos. 2012 Epidémiologie de terrain. Méthodes et applications. John Libbey Eurotext. Royaume Uni. 757 p.

### Renforcer la remontée de signalements

- **Stimuler la déclaration** de cas d'enfants avec des anomalies du développement embryofœtal après une grossesse exposée à des produits de santé potentiellement tératogènes, de la part des professionnels de santé, des patients et des acteurs professionnels de la surveillance (CRPV, Crat, registres de malformations).
- **Faire remonter ces cas vers la BNPV.** Dans l'attente du croisement des cas des registres avec le Sniiram, il apparaît justifié de i) poursuivre les collaborations existantes entre les 2 registres et CRPV qui donnent satisfaction aux parties prenantes ; ii) d'encourager les registres à collecter au mieux les expositions médicamenteuses ; iii) d'harmoniser les modalités d'échange (principalement en termes de critères de transmission des cas) et iv) d'en estimer l'apport (étude pilote sur les 2 registres collaborant d'ores et déjà) en faisant un bilan à moyen terme. En conclusion, il ne semble pas justifié, avant d'en avoir effectué le bilan, d'étendre le principe d'échanges des cas entre registres et CRPV aux autres registres de malformations. Au même titre que pour les échanges entre les registres et les CRPV, il apparaît nécessaire de définir et d'harmoniser les modalités d'échange entre le Crat et les CRPV.

### Renforcer la détection de signaux

- **À partir des cas marquants** : il est proposé d'optimiser la détection de signaux au travers de la remontée de cas marquants « Grossesse » constituant une alerte :
  - stimuler la remontée de cas marquants « Grossesse », en définissant par exemple des critères d'alerte ;
  - sécuriser leur évaluation et en assurer le suivi en formalisant les actions et les modalités de suivi des cas et des actions, comme par exemple en :
    - investiguant le signal au travers d'une recherche dans les différentes sources de données (cf. point « Investigation de signal »),
    - réalisant un bilan régulier des cas marquants « Grossesse » et des actions mises en œuvre et à mettre en œuvre.
- **À partir de la BNPV** : il est proposé d'améliorer la détection de signaux, en :
  - améliorant le codage des cas « Grossesse » en BNPV (en cours dans la nouvelle version de la BNPV) pour permettre une meilleure exhaustivité de la requête basée sur le codage « Grossesse » ;
  - réalisant des bilans et analyses régulières des cas « Grossesse » enregistrés dans la BNPV ;
  - définissant un algorithme de détection automatisée spécifique à la Grossesse en BNPV ;
  - réalisant des études de type cas-témoin.
- **À partir de la base de données Efemeris** : en réalisant de façon régulière et automatisée (avec une fréquence à déterminer) des calculs et analyse des taux de malformations pour permettre une détection de signaux.
- **À partir de la veille bibliographique** : à cette fin, il est proposé de formaliser une collaboration entre les différentes structures en matière de :
  - mise en place de la veille bibliographique ;
  - détection de signaux issus de la veille bibliographique ;
  - traitement/analyse de signaux issus de la veille bibliographique.

- **À partir d'autres sources de données :**

- Données pré-AMM : identifier en pré-AMM les substances présentant potentiellement un risque en cas d'exposition au cours de la grossesse (sur la base des données pharmacologiques, de reprotoxicité animale ou des essais cliniques (exposition potentiellement importante et/ou cas de malformations) et mettre en place une surveillance renforcée de ces substances en post-AMM ;
- Rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) et rapports périodiques de pharmacovigilance par substance active (PSUSA) ;
- Associations de patients (remontée de signal et/ou création d'association) ;
- Signal (bibliographique et/ou de pharmacovigilance) issu d'un Etat membre européen.

### Étendre la détection de signaux

**Réaliser l'appariement des données des registres avec celles du Sniiram (futur SNDS)** dans la perspective de le rendre pérenne afin de :

- renseigner les données d'exposition médicamenteuse des mères au travers des traitements remboursés pendant la grossesse (ou avant : au mieux, période périconceptionnelle ; au minimum, avant le diagnostic de grossesse), permettant ainsi de réduire (avec les médicaments remboursés pendant la grossesse) la limite actuelle des données recueillies par les registres ;
- concevoir et évaluer des algorithmes de repérage des cas de malformations dans le Sniiram et demain dans le SNDS en utilisant les registres comme « gold standard ».

**et permettre à terme de :**

- mettre en place des algorithmes et des méthodes permettant une détection automatisée de signal ;
- développer des méthodes de fouille des données massives (par exemples celles utilisées par Euromedicat (réseau de registres affiliés à Eurocat, dédié à l'analyse du lien entre le traitement des femmes au cours de leur grossesse et les malformations de leur fœtus / nouveau-né) pour repérer les variables associées avec une malformation et ainsi optimiser l'exploitation des données existantes.

## 3.1.2 Mesures pour améliorer l'investigation du signal

### Coordonner les acteurs disposant de données et/ou en capacité de conduire des études

En cas de détection d'un signal potentiel, le recours aux données des différents acteurs du réseau pour investiguer le signal dans les meilleurs délais et identifier les enquêtes complémentaires à initier est l'étape qu'il faut organiser en raison de son intérêt majeur. L'ANSM doit être en capacité d'informer et de solliciter les autres acteurs du réseau à des fins de confirmation / infirmation d'un signal concernant un lien potentiel entre un effet et une exposition médicamenteuse au cours de la grossesse. Dans cet objectif, il apparaît nécessaire de formaliser la collaboration entre les différents acteurs (quelle que soit la source).

1) Diffusion du signal : création d'un système d'échanges (continu et réactif) et formalisation d'une procédure pour diffuser les signaux aux différents partenaires (Crat, CRPV, registres, Efemeris, etc.).

2) Investigation du signal : l'enjeu est de formaliser les modes de sollicitation de chaque acteur, de coordonner les études *ad hoc* lancées le cas échéant, et de définir les programmes d'études en fonction i) des priorités en matière de risque d'exposition

médicamenteuse au cours de la grossesse et ii) de la pertinence de chaque source de données (forces et limites) pour répondre à la problématique.

- **À partir des données existantes :**
  - recherche de cas dans les bases de données respectives. S'il s'agit d'un médicament mis récemment sur le marché, la recherche de cas par les registres peut être réalisée sur l'ensemble des données à leur disposition, que les cas soient validés ou en cours, saisis ou non dans leur base ;
  - analyse des données de la littérature ;
  - analyse des données du (des) laboratoire(s) pharmaceutique(s) ;
- **Coordination et pilotage des études *ad hoc* à mettre en œuvre, à partir des données :**
  - Cohortes Crat/CRPV
  - Efemeris
  - Etudes sur le Sniiram/PMSI
  - Registres/Sniiram
- **Sollicitation d'études au niveau international** (par exemple auprès du réseau Eurocat JRC, ENTIS, Euromedisafe, collaboration avec les équipes scandinaves...).

#### Extension des outils et dispositifs existants

- **Extension du dispositif Efemeris :** l'extension de la cohorte Efemeris aux femmes couvertes par tous les régimes de l'Assurance maladie, notamment le RSI et la MSA, permettrait d'améliorer le repérage des mères exposées à un traitement.
  - **Appariement des données des registres avec celles du Sniiram** afin de :
    - renseigner les données d'exposition médicamenteuse des mères au travers des traitements remboursés pendant la grossesse permettant ainsi de contrecarrer la limite actuelle des données recueillies par les registres ;
    - poursuivre l'évaluation des algorithmes de repérages des cas de malformations dans le PMSI en utilisant les registres comme « gold standard ».
- et permettre à terme de :**
- de valider des signaux (*via* la réalisation d'étude cas-témoins notamment) ;
  - de suivre (grâce au chainage mère-enfant) les enfants exposés *in utero* à des médicaments à partir des données de l'assurance maladie (suivi des prescriptions médicamenteuses des mères en période périnatale, des issues de grossesse et des actes médicaux chez les enfants)

**Il convient de noter que la présente réflexion a uniquement porté sur le risque de malformations congénitales, puisque s'agissant du champ de la saisine, mais qu'il est unanimement reconnu que la réflexion doit être étendue aux anomalies diagnostiquées à distance (tels que les troubles du neurodéveloppement ou d'autres pathologies post natales). À noter que les registres de malformations ne couvrent pas ce type d'événements, mais que les handicaps graves sont couverts par les 2 registres départementaux des handicaps de l'enfant dont il faudrait se rapprocher pour initier une collaboration. 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 du Sniiram. Les données de la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) venant des Maisons départementales des personnes handicapées (MDPH) devraient alimenter le futur Système national des données de santé (SNDS) mais en pratique, il n'existe pas de base administrative exploitable.**

### 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 Aquitaine<sup>31</sup>.

---

<sup>31</sup> <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 standardisé<sup>32</sup>.**

**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

---

<sup>32</sup> 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 »<sup>33</sup>, 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 tous<sup>34</sup>. 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 financement<sup>35</sup>.

---

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

<sup>34</sup> 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>

<sup>35</sup> 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-médicamenteuses<sup>36</sup>. 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.

---

<sup>36</sup> 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 »<sup>37</sup>) 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 Coset<sup>38</sup> et Constances<sup>39</sup>.

**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

<sup>37</sup> Surveillance générale des cancers par profession et secteur d'activité (Sicapro)

<sup>38</sup> <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>

<sup>39</sup> <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

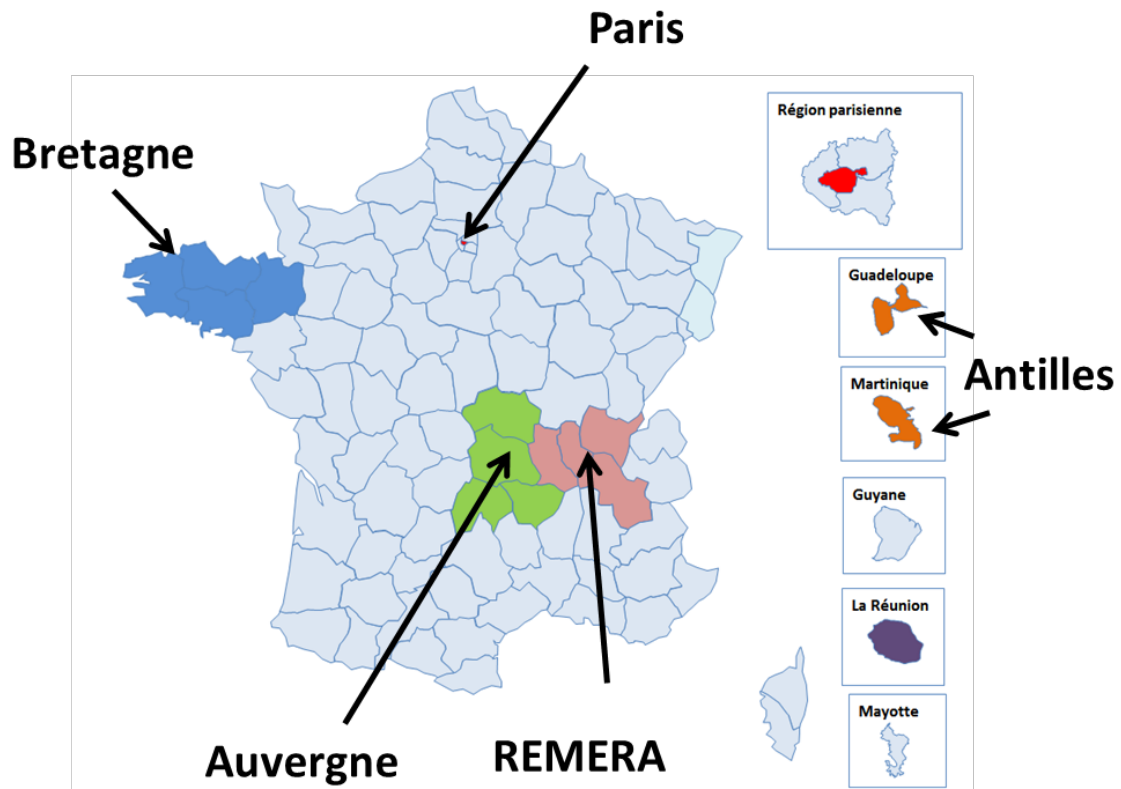
I TABLEAU 3 I			
Année	Titre	Coordonnateur	Établissement
2012	Évaluation de la tolérance des antirétroviraux durant la grossesse et en période postnatale : pharmacovigilance au sein de la cohorte épidémiologique ANRS-EPF	Warszawski Josiane	Inserm
2012	Impact des antalgiques sur le testicule humain fœtal 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
<b>Total</b>	<b>10753</b>	<b>879</b>	<b>2662</b>	<b>31006</b>	<b>4329</b>	<b>1755</b>	<b>51384</b>

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

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

## 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 biennale.



## *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 entraînera 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.