

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Rhône-Alpes <sup>Région</sup>



**REMERA**

**Rapport d'activités**

**2008**



# Le Registre REMERA



Structure de surveillance, de recherche et de prévention en santé publique sur les malformations congénitales<sup>1</sup>, le Registre des Malformations en Rhône Alpes (REMERa) a été créé le 1<sup>er</sup> janvier 2007 grâce au soutien du Conseil Régional Rhône Alpes, de l'InVS, de l'INSERM, et du Conseil Général de l'Isère. La faculté Laennec de Lyon a mis à la disposition de REMERA des bureaux au sein de l'Université.

Le registre Remera abrite dans ses archives plus de 53 000 dossiers d'enfants porteurs de malformations enregistrés depuis 1973 (et, jusqu'en 2006, gardés par l'ancien registre

L'association REMERA est régie par la loi de 1901, elle est présidée par Monsieur le Professeur Jean François Lacronique, Madame le docteur Elisabeth Robert Gnansia président quant à elle, son Conseil Scientifique.

La gestion comptable est assurée par un expert comptable agréé, commissaire aux comptes, M. Alain Roux, cabinet RSM CCI Conseils, 2 bis rue Tête d'Or, 69006 Lyon.

## Les objectifs du registre

Ils sont les suivants :

- Surveiller les variations d'incidence des malformations et fournir des données fiables sur les malformations

---

<sup>1</sup> L'arrêté du 9 Octobre 2006 relatif au Comité national des registres définit un registre 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 les compétences appropriées ».

- Rechercher les causes de ces variations d'incidence
- Rechercher les facteurs de risque de malformations
- Etre un outil d'évaluation des mesures mises en œuvre pour la prévention en santé maternelle et infantile
- Informer les acteurs de la médecine périnatale
- Proposer des orientations au développement des programmes de santé dans ce domaine, notamment par des actions de formation et d'information.

Le registre de malformations reste le support de choix pour remplir un rôle surveillance-alerte en cas d'augmentation de la fréquence d'une ou plusieurs malformations sur un territoire et un temps bien déterminés (cluster). Il reste aussi le support le plus adapté à l'évaluation des actions de prévention primaire (ex. : anomalies de fermeture du tube neural et acide folique), secondaire (ex. échographie/marqueurs biologiques et trisomie 21, accès au dépistage des femmes jeunes) mais également tertiaire (ex. : choix des lieux d'accouchement et prise en charge chirurgicale dès la naissance).

L'enregistrement des cas de malformations et de leurs facteurs de risque par le biais d'un registre constitue donc le préalable à leur prévention dans la mesure où cette étape est indispensable à la mise en évidence, ou pas, d'une association entre un facteur environnemental et/ou comportemental et/ou génétique et une malformation. Cette étape est aussi indispensable à la diffusion de données de qualité à ceux qui en ont besoin : professionnels de santé, futurs parents, autorités sanitaires.

## Qualification

Le registre de REMERA répond aux attentes des pouvoirs publics qui, dès le 1er février 1986, ont créé par arrêté, le Comité National des Registres (CNR), afin de mettre en place une véritable politique dans le domaine de la surveillance des cancers, des cardiopathies ischémiques et des **malformations congénitales**. Ce comité est placé sous la double tutelle des Ministres chargés de la Santé (Institut de Veille Sanitaire) et de la Recherche (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). Dans cette mesure, les activités de REMERA s'inscrivent dans une mission de service public.

Le 22 septembre 2008, le Registre Remera a reçu un membre du CNR venu réaliser un audit des activités, des moyens et des résultats. Par un courrier en date du 16/12/2008, le Comité National des Registres (CNR) a rendu un avis favorable pour la qualification du registre. **Le registre REMERA est ainsi qualifié pour une période de trois ans, soit du 1<sup>er</sup> janvier 2009 au 31 décembre 2011.**

Conformément aux recommandations du CNR le territoire surveillé par le registre REMERA a été restreint à 4 départements : **le Rhône, la Loire, l'Isère, la Savoie**. Cela correspond à 57 500 naissances annuelles (7% des naissances en France), dénominateur jugé suffisant pour la validité des données.

## Composition de l'équipe

L'équipe du registre est ainsi composée :

- Directrice générale (1 ETP) : Emmanuelle Amar
- Secrétaire (0,5 ETP) : Catherine Cuoq

- Assistante de recherche (0,5 ETP) : Ludivine de Brosses
- Ingénieur informatique (0,4 ETP) : Nicolas Martin
- Médecin enquêtrice Isère (0,4 ETP) : Dr Isabelle Dumas
- Enquêtrice Savoie : (0,2 ETP) : Mélanie Tarrabo (CDD)
- Enquêtrice Rhône (0,5 ETP) : Catherine Cuoq
- Enquêtrice Loire : (0,3 ETP) Rebecca Salomon, IDE

### **Conseil Scientifique :**

Le 3 novembre 2008 a eu lieu la première réunion du conseil scientifique sous la présidence du docteur Elisabeth Robert Gnansia. Les objectifs du conseil scientifique de Remera sont les suivants :

- Anticiper les besoins de recherche et initier des projets nouveaux
- Garantir une évaluation rigoureuse, neutre et indépendante des projets

Le conseil scientifique est composé des personnalités suivantes, choisies pour leurs compétences et leur intérêt pour la surveillance et la recherche relatives aux malformations congénitales :

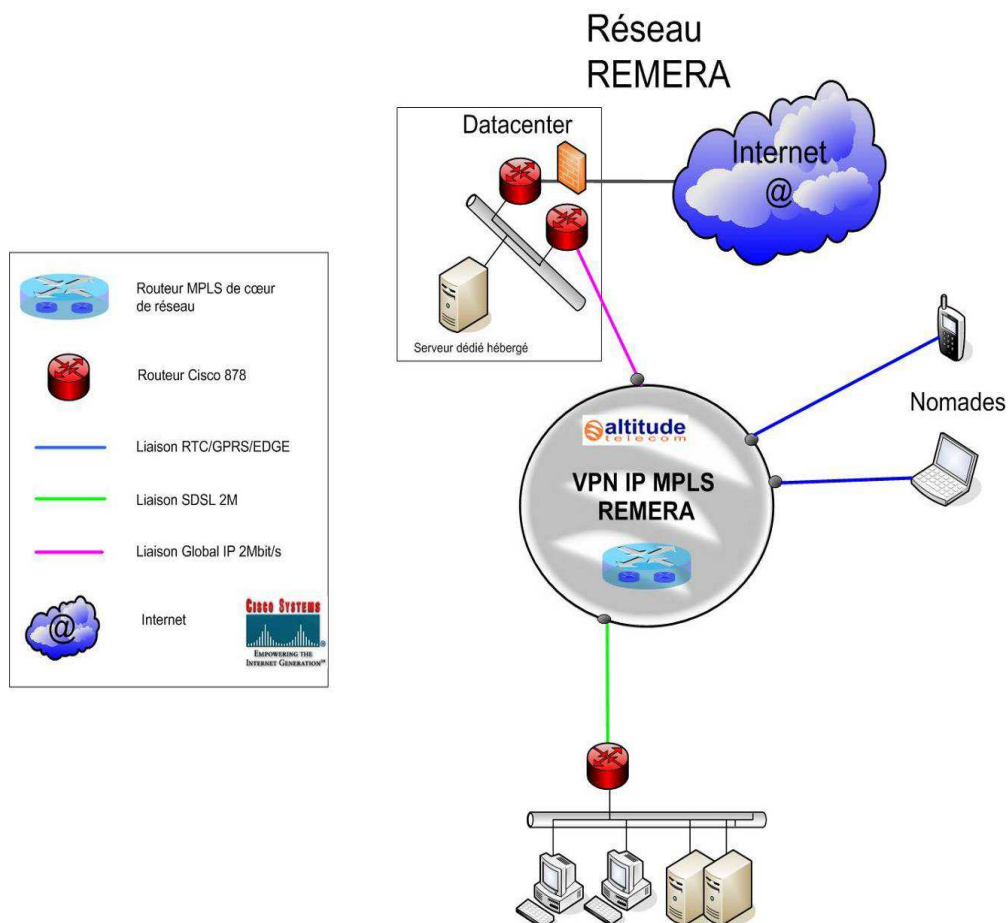
- M. le Dr Patrice Bouvagnet, cardiologue généticien, Hospices Civils de Lyon (HCL)
- Mme le Dr Raymonde Bouvier, anatomopathologiste pédiatre, HCL
- Mme le Dr Christine Cans, médecin épidémiologiste, CHU et RHEOP, Grenoble
- M. le Pr Olivier Claris, chef du service de néonatalogie, HFME, HCL
- M. le Pr Pierre Cochat, Chef du service de néphropédiatrie, HCL
- Mme le Dr Danièle Combourieu, spécialisée en échographie fœtale, Lyon
- M. le Pr René Ecochard, Responsable de l'Unité de biostatistique du Département d'Information Médicale des HCL, membre INSERM et CNRS
- M. le Pr Pascal Gaucherand, Chef du service maternité, HFME, HCL
- M. le Dr Aram Gazarian, Chirurgien orthopédiste, Clinique du Parc, Lyon
- Nicolas Lechopier, docteur en Philosophie, Thèse: Éthique dans la recherche. La scientificité de l'épidémiologie à l'épreuve des normes de confidentialité
- Mme le Dr Fabienne Prieur, généticienne, CHU St Etienne
- M. Le Dr Damien Sanlaville, généticien, HFME, HCL
- Mme le Pr Sabine Sarnacki, chirurgienne infantile et oncologue, AP HP Paris
- M. le Dr Thierry Vial, spécialiste de pharmacovigilance, HCL
- Maurice Vercherat, généticien pédiatre, CH Chambéry

### **Support de l'information**

Afin de traiter le problème de la sécurité et de la gestion de la base de données du registre, il a été décidé de déléguer l'installation, la configuration, l'hébergement, la maintenance et la surveillance du serveur informatique du registre . Ainsi, le contrat passé avec la société Altitude Télécom, qui met à disposition de REMERA un serveur dédié, hautement sécurisé, a été reconduit en 2008 pour un montant annuel de 12 758,88 euros TTC.

La solution Remera est un intégré « tout web » développé en interne pour répondre au mieux aux exigences du métier, l'objectif étant d'avoir une référence unique du registre dans sa dernière actualisation accessible à tout moment aux personnes habilitées. Il s'agit d'un intranet hautement sécurisé regroupant des applicatifs de gestion et d'interrogation d'une base de données consignant le Registre et les Tables de Références (médicales, géographiques, etc.)

Comme toute solution web, elle repose sur une architecture client/serveur (détails ci après).



- le serveur:

Il s'agit d'une machine DELL 1U 1950 sous Linux hébergée en salle blanche sur un site à accès sécurisé; il fait l'objet d'une exploitation/surveillance permanente (supervision pro active) avec taux de disponibilité 99,9% et temps de rétablissement 4H garantis, ainsi que d'une maintenance évolutive et corrective.

Un environnement de production et un environnement de pré-production distincts ont été prévus et des sauvegardes quotidiennes système+données sont effectuées. Les sauvegardes quotidiennes des données sont conservées sur une année glissante.

- les échanges

Par la mise en place d'un mécanisme hautement réputé pour sa fiabilité, le MPLS (Multi-Protocol Label Switching), les échanges entre clients et serveur s'effectuent à travers un réseau privé virtuel (VPN); qui garantit l'étanchéité de la circulation des flux de données. Par ailleurs l'accès internet repose sur un réseau d'opérateurs le rendant indépendant du site universitaire sur lequel l'association Remera est implantée. Il est filtré en cœur de réseau.

Afin de permettre aux enquêtrices la saisie en délocalisé, des postes clients nomades peuvent rejoindre notre réseau privé virtuel. L'accès se fait via une connexion 3G+ fournie par Bouygues Telecom Entreprises et le point d'accès privé du prestataire Altitude Telecom.

Outre l'étanchéité inhérente au MPLS, nous avons choisi de n'utiliser que des applications web en mode sécurisé (protocole https), ce qui suppose l'installation d'un certificat d'authenticité sur les postes clients et implique le cryptage des échanges clients/serveur en SSL. En sus, toutes les informations personnelles (au sens de la CNIL et pour respecter le cahier des charges de cette dernière) sont chiffrées dans la base de données.

- les postes clients

Notre flotte de postes clients se compose de cinq ordinateurs portables (1 DELL Latitude D420, 2 DELL Latitude D430, 2 DELL Latitude D820) et d'un ordinateur fixe servant aux développements (1 DELL Optiplex 745 MT), l'ensemble fonctionnant sous Windows Vista Professionnel patché SP1.

A l'heure actuelle, nous disposons de deux cartes 3G+ Bouygues Telecom avec abonnements data illimités associés.

- les dispositifs réseau

Un routeur pare-feu CISCO 878 en contrat de location/maintenance auprès de notre prestataire Altitude Telecom est installé dans la salle machine de l'Université où se trouvent nos locaux. Par ailleurs, nous avons fait l'acquisition d'un switch 5 ports Netgear FS605 afin d'étendre les possibilités de connexion dans nos bureaux.

Une demande d'autorisation a été formulée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Cette demande a dû être réitérée en raison des options informatiques récemment choisies. Le traitement du dossier est en cours.

## ***Coopérations inter-registres et avec d'autres organismes en France et à l'étranger :***

- **Le RHEOP (Registre du Handicap de l'Enfant et Observatoire Périnatal de l'Isère et des 2 Savoie)** : Des échanges de données, des études conjointes et des projets communs sont en cours. Une rencontre réunissant tous les membres du Rheop et de Remera a notamment eu lieu en septembre 2008 afin de déterminer les modalités pratiques d'une mutualisation des moyens humains et techniques entre les 2 registres.
- **L'international Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR)**: Au sein de ce réseau regroupant 44 registres répartis sur les 5 continents et dont le siège est à Rome, des données de surveillance trimestrielle et annuelle sont mises en commun. Par ailleurs, des projets internationaux plus ciblés sont menés :
  - surveillance des médicaments au moyen du projet MADRE (Maternal Drug Exposure)
  - surveillance des polymalformations
  - comparaisons d'impact des politiques de prévention dans différents pays
  - création à la demande de l'OMS d'un registre mondial des fentes faciales.
- **Le réseau Eurocat**, dont le siège est à Belfast. Remera est membre associé de ce réseau, participant à la publication de résultats d'épidémiologie descriptive.

Des relations de collaboration plus informelle sont établies depuis de nombreuses années avec **le registre national suédois** et d'autres registres, celui d'Amérique du sud en particulier.

- **Le réseau Aurore** (Association des Utilisateurs du Réseau Obstétrical REgional) en Rhône Alpes (Pr Rudigoz, Président, Lyon).

- **L'APPRI**, Association Périnatalité Recherche Information (Pr Michel Delcroix, Président, Clermont Ferrand).
- **Les associations de parents d'enfants porteurs de malformations (Atrésie de l'œsophage, T21)**

Enfin, la directrice du registre, E. Amar a été élue en qualité de suppléante à la Conférence Régionale de Santé. A ce titre elle représente le Registre au sein du 4<sup>ème</sup> collège (organismes d'observation de la santé et de recherche).

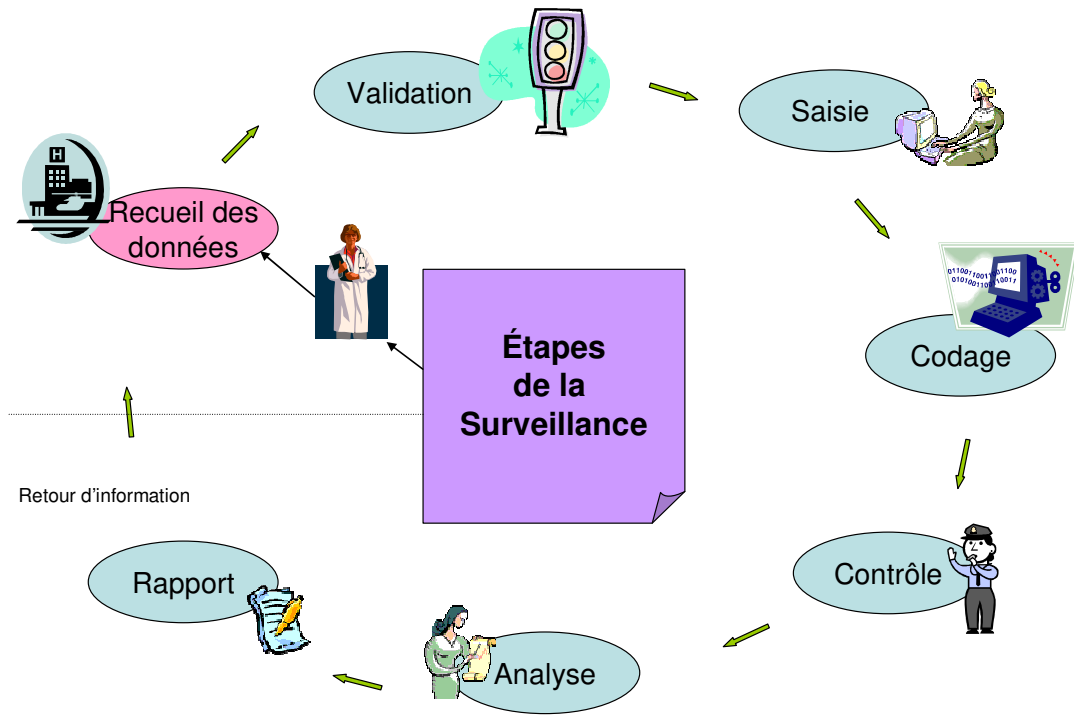
Elle participe également au groupe de Coordination de l'Observation en Santé qui se réunit mensuellement à la DRASS.

## Les critères de recensement

QUOI ?	QUI ?	OU ?
<b>Toutes les malformations :</b> <b>- visibles à l'examen clinique</b> <b>- viscérales</b> <b>Tous les syndromes polymalformatifs, identifiés ou non, y compris ceux liés à des aberrations chromosomiques</b> <b>Le diagnostic peut avoir été porté en période prénatale ou au cours de la première année de vie</b>	Les enfants nés, vivants ou non, après une grossesse de 20 semaines au moins (ou 22 semaines d'aménorrhée).  Les interruptions médicales de grossesse (IMG), quel que soit le terme	L'accouchement ou l'IMG doit avoir eu lieu dans l'un des 4 départements suivants :  - Le Rhône  - L'Isère  - La Loire  - La Savoie

Ne sont pas prises en compte, si elles ne sont pas associées à d'autres malformations :

- Les erreurs innées du métabolisme
- Les malformations mineures ou les déformations telles que :
  - o Les ressauts de hanche sans luxation vraie
  - o Les déformations du pied (seuls les pieds bots sont pris en compte)
  - o Les petits angiomes ou naevi de surface inférieure à 4 cm<sup>2</sup>
  - o Les hernies inguinales et les hernies ombilicales ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale
  - o Les persistances de canal artériel isolées chez les enfants prématurés d'un poids inférieur à 2500 g
  - o Les sténoses hypertrophiques du pyllore
  - o Les artères ombilicales uniques





# Bilan des activités 2008

## ***Etat d'avancement du recueil et validation des cas fournissant le descriptif des sources utilisées :***

Les données relatives aux naissances, aux IMG, MFIU et décès périnataux de l'année 2006 ont toutes été enregistrées et validées. Les résultats pour cette année 2006 se trouvent en pages 15 et 16 .

Les données 2007 sont en cours de validation (voir pages 16 à 23) . 1328 cas de malformations sont dorés et déjà enregistrés et 1312 d'entre eux sont validés, c'est-à-dire que chaque cas dispose :

- D'une vérification des sources (= toutes ont-elles été sollicitées ?)
- D'une confirmation du diagnostic (ex : résultat du caryotype)
- D'une classification du type de malformation (Unique, Multiple, chromosomique, syndrome)
- D'une recherche de doublon négative
- D'une vérification du codage

Environ 250 cas n'ont pas encore été enregistrés, dans la Loire et en Savoie notamment, du fait du recrutement tardif des enquêtrices (en l'absence de fonds de trésorerie). Le temps de travail des enquêtrices a donc été augmenté en 2009 pour rattraper ce retard.

Pour faciliter le travail des enquêtrices, un guide de recueil et de saisie des données a été réalisé ainsi qu'un tableau synoptique des sources à contacter (voir page 9).

## ***Moyens mis en œuvre pour assurer l'exhaustivité du recueil et les procédures de contrôle de qualité***

**Exhaustivité des procédures de recueil :** Chaque enquêtrice dispose d'un guide de collecte de données et d'un tableau des sources de déclaration (cf. annexe). Il appartient à chacune des enquêtrices d'actualiser ses sources (ex : notification du changement de référent du registre/service).

Un tableau synthétique des sources a été réalisé. Il s'agit d'un outil permettant à l'enquêtrice –et au stagiaire qui peut l'accompagner- de s'assurer de l'exhaustivité des consultations qu'elle a effectuées (cf. page suivante).

### **Procédures de contrôle qualité :**

- Contrôles systématiques et automatiques de cohérence interne des dossiers : ex la date de conception doit être postérieure à la date des dernières règles ; si le cas, né hors département surveillé, est déclaré par un service de chirurgie pédiatrique source Remera, la commune de résidence des parents doit être située sur le territoire géographique surveillé par Remera ; Si un traitement a été pris par la mère, la pathologie doit figurer, etc.
- Croisement des données récoltées avec les fichiers PMSI (fournissent liste avec codes en Q de la CIM 10)
- Applicatifs de mise à jour des référentiels (ICD10, ATC, Etablissements, etc.) : un menu déroulant permet de choisir le code (ex : saisie d'un médicament par DCI ou spécialité → proposition de code) et de limiter les erreurs de saisie
- Gestion des habilitations

- Traitement heuristique par lots de recherche des doublons : En cours de finalisation
- Intégration d'éléments multimédia dans les dossiers (scans...) permettant d'associer une imagerie aux cas et des éléments diagnostics (courriers) pour, le cas échéant, contrôler la qualité de l'enregistrement et du codage notamment.

Par ailleurs, des sondages aléatoires sont effectués dans la base afin de vérifier les dossiers : qualité du remplissage, du codage, des sources consultées.

Pour les cas nés vivants, un croisement des données déjà récoltées avec les données de la PMI de l'Isère permet de s'assurer que tous les cas ont bien été enregistrés. Mais ce croisement n'est pas possible avec les autres PMI qui ne sont pas favorables à la transmission de données nominatives.

### ***Moyens mis en œuvre pour assurer l'harmonisation des données***

Les données enregistrées dans la base du registre IEG étant codées via un thésaurus spécifique, il n'était pas possible de procéder à des comparaisons inter-registres (avec l'Alsace, l'Auvergne, Paris et la Réunion), ni d'obtenir un taux de base commun. L'harmonisation du codage des données en CIM 10 était donc indispensable pour augmenter la puissance des études en agrégeant les données avec celles des autres registres français et étranger et aussi pour permettre des comparaisons temporo-spatiales.

Un financement supplémentaire a donc été accordé par l'InVS à Remera pour financer le transcodage des données des années 2000 à 2005. Ce financement, d'un montant de 20 000 euros a permis de fournir un CDD à 0,5 ETP sur une période de 11 mois à l'assistante de recherche du registre, par ailleurs en CDI à 0,5 ETP. Les données ainsi harmonisées seront disponibles dès le mois de septembre 2009.

ETAT VITAL	1 <sup>er</sup> SIGNALEMENT	AUTRES SERVICES SOURCES									
		DAN/CPDPN	MATERNITE	NEONAT	CHIRURGIE	REA PED	CYTOGENETIQUE	ANA-PATH	PMSI/DIM	PMI	VILLE
DECES ANTENATAL	MATERNITE POUR IMG										
	MATERNITE POUR MFIU										
	ANATOMIE PATHOLOGIQUE										
INCONNU	DAN/CPDPN										
	CYTOGENET										
VIVANT A LA NAISSANCE	MATERNITE										
	NEONATALOGIE										
	CHIRURGIE PEDIATRIQUE										
	REANIMATION PEDIATRIQUE										
	ANATOMIE PATHOLOGIQUE										
	DIM/PMSI										
	PMI										
	VILLE										

 SOURCE OBLIGATOIRE  
 LE DOSSIER DOIT IMPERATIVEMENT ÊTRE RECHERCHE  
 DES INFOS COMPLEMENTAIRES PEUVENT ETRE RECHERCHEES

## Alertes locales survenues au cours de l'année

En 2008, le registre a été sollicité par la PMI de la Drôme à la suite de l'inquiétude de puéricultrices de cette PMI qui disaient s'étonner du nombre de cas de malformations dans un canton proche de la centrale nucléaire du Tricastin. Ce département était auparavant surveillé par l'ancien registre de l'IEG et les médecins étaient d'anciens collaborateurs du registre. Il est rapidement apparu qu'il pouvait s'agir d'une rumeur que les médecins de PMI ont décidé de ne pas investiguer davantage au vu des éléments dont ils disposaient.

Par ailleurs, le registre a été sollicité par une demande émanant de la mère d'un enfant, né en 2007 en Rhône Alpes, porteur d'une atrésie de l'œsophage. Cette mère s'est rapprochée de l'AFAO, association des parents porteurs d'une atrésie de l'œsophage, qui lui a permis de se mettre en contact avec deux autres mères qui attribuent aussi la malformation de leurs enfants au glyphosate, composant d'un herbicide. Elles décrivent en effet la même exposition au début de leur grossesse et souhaiteraient qu'une étude soit menée. Cette étude pourrait obtenir un financement de la part de l'Association Française de l'Atrésie de l'œsophage, sollicitée.

## Etudes en cours

Les études débutées les années précédant la création de REMERA, puis en 2007 ont été poursuivies et de nouvelles études épidémiologiques ont commencé en 2008 :

- **Risk of developing CP when being born with a Congenital Anomaly**

*Christine Cans (FR), Judith Rankin (UK), Helen Dolk (UK), Ester Garne (DK), Allan Colver (UK), Peter Uldall (DK), Emmanuelle Amar (FR), Inge Krageloh-Mann (DE)*

Cette étude, en collaboration avec d'autres registres en Europe a reçu un financement de la Fondation Motrice.

**Background and Objective:** In three European regions data on children born with Congenital Anomaly (CA) and on children with Cerebral Palsy (CP) at school-age have been collected by morbidity registers. The aim was to assess the risks of developing CP according to the presence and type of CA and to birth characteristics.

**Materials and methods :** The study was conducted in regions in which there are separate high quality registers of both CA and CP. Linkage of data was performed on children born 1991-1998 and alive, in order to identify children registered by both registers, and children known only by one register. Analysis of pooled data compared rates of CA (brain CA and CA other than brain) in different groups of children. CP was defined according to SCPE criteria, postneonatal CP was excluded.

**Results :** Among 437916 live births in the 1991-1998 period, 8472 children were born with a congenital anomaly, leading to an overall rate of CA of 1.93 % [1.89-1.98], and this prevalence rate was higher (up to 7 %) among children born with very low birth weight. 1,039 children with CP were ascertained by the CP registers, leading to an overall prevalence rate of non-acquired CP in these 3 regions of 2.36 per 1000 [2.22-2.51]. Among the children with CP 160 (15.1 %) had a CA, in 95 of whom it was a brain CA. When taking into account type of CA and BW groups the size of the risk of CP varies greatly. The higher risks are in children with a brain CA. Among children born with a normal birth weight, those with a CA other than brain CA are at 3 fold higher risk of CP [1.9-4.2]. Whatever the BW group, if CA is of the respiratory system the relative risk of CP is 9.3 [2.3-37.6], and when it is a congenital heart disease this risk is 2.4 [1.6-3.7].

These results will be compared to two recent studies, one in a UK region and one in Western Australia.

**Conclusion:** Overall children born with CA of any type have 10 fold higher risk of developing CP than children without CA, and this risk is twice the risk of CP in children born with a moderate low birth weight.

*Présentation faite au congrès de l'EACD (Attendance at the European Academy of Childhood Disability) de Zagreb (Croatie). Publication en cours*

- **Maternal Residence near Municipal Waste Incinerators and Risk of Urinary Tract Birth Defects**

Sylvaine Cordier<sup>1</sup>, Anne Lehébel<sup>1</sup>, Emmanuelle Amar<sup>2</sup>, Lucie Anzivino-Viricel<sup>3</sup>, Martine Hours<sup>3</sup>, Mireille Chiron<sup>3</sup>, Elisabeth Robert-Gnansia<sup>2</sup>

- 1 Inserm U625 ; University of Rennes I, Rennes, France
- 2 Registre des Malformations en Rhône-Alpes , Lyon, France
- 3 UMRESSTTE-INRETS, Lyon, France

**Background:** Municipal solid waste incinerators (MSWI) have been particularly developed in France as an alternative to storage and for energy production: in 2004, more than 11 millions tons of municipal solid wastes were incinerated in France. Despite a number of recent technological improvements, the main drawback of incineration remains the release in the atmosphere of a mixture of persistent toxic chemicals such as heavy metals, dioxins and furans, polychlorobiphenyls, polycyclic aromatic hydrocarbons, various COV, particulates...In a previous ecological study conducted in the southeast of France, we found an association between living in the vicinity of MSWI and the risk of urinary tract birth defects. We decided to deepen this finding by conducting a case-control study specially designed to test this hypothesis.

**Methods :** From various medical sources in the Rhone-Alpes area, we attempted to identify all children diagnosed at birth or before birth with a renal birth defect or obstructive uropathy, between 2001 and 2003 Three hundred and four (304) cases were identified and were compared to 319 controls of similar age, sex and district of birth. Exposure to MSWI emissions during the first trimester of pregnancy was estimated at the place of residence of the mother using dioxins as a marker of the mixture, for all incinerators in activity at the time of the study, using a second generation Gaussian modelling (ADMS3 software) taking into account dioxins emissions at the plant, chimney heights, physical characteristics of the pollutants, meteorological parameters, topography and ground occupation. Presence of other industries contributing to emissions of dioxins, population density and a deprivation index of the neighbourhood were also measured. All control families and 61% of the cases families could be interviewed to collect a number of individual sociodemographic and medical variables and lifestyle factors.

**Results :** Two indices of exposure have been analyzed: gaseous and particulate dioxins. After adjustment for child's sex, age and place of birth, and population density, an increase in the risk of urinary birth defects was observed among children exposed above background level. This risk is statistically increased when mothers have been exposed to gaseous dioxins above median level (OR=1,98 95%CI[1,02 ; 3,84] ).

**Conclusion :** Our study suggests a doubling in the risk of urinary birth defects among children of women exposed to dioxins above average. Although many characteristics of the study families have been considered, it is still possible that this association might be explained by a risk factor other than vicinity of an incinerator. The interpretation of these results is especially delicate since estimated additional exposure levels attributable to MSWI emissions appear low compared to

atmospheric concentrations reported in some urban areas. In addition, dioxins should be considered as a marker of a whole mixture and these results must be interpreted accordingly.

*Cette étude a été présentée au colloque de l'ISEE qui a eu lieu en octobre 2008 à Pasadena. Une publication est en cours.*

- **Etude SAF (Syndrome d'alcoolisation foetale)**

**Objectifs:** Etude de faisabilité d'une surveillance des SAF s'appuyant au réseau et au savoir faire des registres français de malformations congénitales, par repérage des cas d'hypotrophie associée à une dysmorphie faciale typique. Il n'existe pas aujourd'hui de consensus sur l'ampleur de ce syndrome en France et la mise en place d'une surveillance permettant de dépister et de quantifier les cas et d'en assurer une meilleure prise en charge est une priorité pour les spécialistes de la pathologie et les pouvoirs publics.

**Organismes partenaires :**

- Département des maladies chroniques et des traumatismes de l'InVS (financeur)
- Registre des malformations congénitales de Paris,
- Registre des malformations d'Auvergne,
- Registre des malformations d'Alsace,
- Registre des handicaps de l'Isère.
- Registre des malformations de la Réunion

- **Etude Expositions Maternelles et malformations**

**Objectifs :** Les données contenues dans la base du registre font apparaître un taux très faible (20%) de notification par les services sources, des données relatives aux expositions maternelles (profession, lieu de travail et d'habitation, consommation de substances potentiellement foetotoxiques). A partir des données du registre, il s'agit de documenter de manière rétrospective les expositions maternelles, en interrogeant les mères à partir d'un formulaire standardisé.

**Organisme financeur :** AFSSET (Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnement et Travail)

## ***Publications et communications***

- **Création d'un registre : exemple du Registre des malformations en Rhône-Alpes (Remera) / Creation of a registry: the case of the Rhône-Alpes registry of congenital malformations (Remera)** Amar E, in BEH (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire). [http://www.invs.sante.fr/beh/2008/28\\_29/index.htm](http://www.invs.sante.fr/beh/2008/28_29/index.htm)

- **Incinérateurs et malformations de l'appareil urinaire en Rhône Alpes**

E.Amar. Présentation orale faite le 17 septembre 2008 lors du 35ème meeting d'ICBDSR qui s'est tenu à Padoue (Italie). Cf. annexe : communication publiée in : Birth Defect Research (Part A) 85 :233-246 (2009)

- **Epidémiologie de la Trisomie 21 en Rhône Alpes 1996-2005**

E.Amar. Présentation orale faite le 19 mars 2008 à Lyon à l'occasion de la journée de la T21. <http://www.reflet21.org/JT21.php>

- **Intérêt clinique des Registres**

E.Amar. Présentation orale faite le 3 décembre 2008 à Paris dans le cadre du congrès AUDIPOG. [http://www.audipog.net/seminaire\\_diapos.php?annee=2008](http://www.audipog.net/seminaire_diapos.php?annee=2008)

- **Environnement et malformations de l'appareil urinaire en Rhône Alpes**

E.Amar. Présentation orale faite le 12 décembre 2008 à Saint Denis de la Réunion à l'occasion de la rencontre des registres français et de leur présentation aux institutions et associations locales. <http://www.urml-reunion.net/associations/naitre-aujourd'hui/programme20081212.htm>

La participation de REMERA aux différents colloques traitant de la périnatalité a permis de sensibiliser les professionnels à la nécessité de prendre en compte les données d'exposition des mères (professionnelles ou non) et à les notifier dans les dossiers médicaux. L'étude débutée en 2008 visant à documenter les expositions des mères aux substances potentiellement toxiques pour le fœtus permettra de repérer les situations à risque et d'élaborer des recommandations à l'intention des futurs parents et de professionnels de santé (brochures).

## **Activités transversales**

Il s'est agi d'une part, de former les futurs professionnels au risque malformatif, mais aussi à la surveillance épidémiologique des malformations. Pour ce faire, des interventions ont été réalisées auprès des publics suivants, futurs prescripteurs, utilisateurs, mais aussi sources de données du registre:

- Etudiants en médecine, DCEM 1, Faculté de Médecine Lyon Nord.
- Etudiants infirmiers, IFSI santé social du Sud-Est, Lyon ; IFSI de Villefranche sur Saône ; IFSI de Roanne.
- Etudiants sages-femmes 4<sup>ème</sup> année, Hôtel Dieu de Lyon et école de Bourg en Bresse.

## **Perspectives**

- Poursuite des études épidémiologiques en collaboration avec le Rheop, l'InVS, ICBDSR et l'Afsset ;
- Propositions d'études (Afsaps: médicaments et grossesse ?) et participation à de nouvelles études (grossesse et xénobiotiques, en partenariat avec le registre d'Auvergne, selon avis du Conseil Scientifique)

- Renforcement du recueil (en 2008, les ressources financières de Remera ont limité le temps de recueil et de déplacements) ;
- Poursuite du transcodage des malformations pour les années 2000 à 2005 (financement InVS spécifique).
- Sensibilisation des (futurs) professionnels de santé au risque foetotoxique (médicaments, drogues –y compris alcool, tabac- expositions chimiques)
- Evaluation de la qualité des enregistrements (croisements avec le PMSI).
- Mise en place d'un site internet (fin 2009)
- Augmentation et pérennisation des financements: collectivités territoriales: demandes de subventions pour la collecte de données dans les départements de la Loire, du Rhône et de la Savoie.
- Renforcement des liens avec les structures régionales: ORS, ADES en vue de réaliser une cartographie des malformations en Rhône Alpes et de participer à la réalisation de brochures d'informations en directions des jeunes (« santé génésique »)
- Rapprochement avec le service de pharmacovigilance des HCL (échanges de données notamment)
- Mutualisation des moyens techniques et humains: RHEOP (mutualisation débutée en 2008), Registre de la Réunion, services de cytogénétique?
- Conventionnement du registre comme terrain de stage des IFSI (collecte de données)



## Résultats issus de la base Remera

### Données 2006 :

Pour l'année 2006, la surveillance a été effectuée dans les départements du Rhône, de l'Isère et de la Savoie :

#### Dénominateur 2006 (Rhône, Isère, Savoie) Source Insee

Enfants nés vivants : 47394

Morts-nés : 477

Total : 47871

Etat vital	Effectifs
IMG <28 SA	316
IMG 28 SA ou plus	46
MN <28 SA	7
MN > 28 SA	12
Vivant	774
Total	1155

	Sans Anomalie Chromosomique				Avec Anomalies Chromosomiques			
	Naissances	MFIU	IMG	Total	Naissances	MFIU	IMG	Total
Anencéphalie	0	1	14	15	0	0	1	1
Spina bifida	7	2	35	44	0	0	3	3
TGV	19	2	3	24	0	0	1	1
Fallot	11	2	2	15	1	0	0	1
HLHS	10	0	7	17	1	0	4	5
Fentes labiales et labio-palatines	35	1	6	42	0	1	6	7
Fentes palatines seules	15	0	1	16	0	0	1	1
Atrésie de l'œsophage	16	0	1	17	1	0	1	2
Atrésie du grêle	12	0	1	13	0	0	1	1
Atrésie anorectale	13	1	7	21	0	1	2	3
Agénésie rénale bilatérale	2	1	9	12	0	0	1	1
Réduction de membre	10	4	17	31	1	0	9	10
Hernie diaphragmatique	12	1	4	17	1	0	1	2
Omphalocèle	8	0	3	11	1	0	10	11
Laparoschisis	7	0	0	7	0	0	1	1
T13	-	-	-	-	0	0	18	18
T18	-	-	-	-	3	1	17	21
T21	-	-	-	-	31	0	119	150
Turner	-	-	-	-	9	0	14	23
Triploïdie	-	-	-	-	0	1	3	4
Achondroplasie	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	177	15	110	302	49	4	213	266

Tableau des 21 malformations ou type de malformations selon l'issue de grossesse

<b>MALFORMATIONS</b>	<b>IMG &lt;28 SA</b>	<b>IMG &gt;=28 SA</b>	<b>MFIU &lt; 28 SA</b>	<b>MFIU &gt;=28 SA</b>	<b>VIVANT</b>	<b>TOTAL</b>
Anencéphalie	15	0	0	0	1	16
Spina bifida	34	4	0	2	7	47
Transposition des Gros Vaisseaux	4	0	0	2	19	25
Fallot	1	1	1	1	12	16
Hypoplasie du cœur gauche	9	2	0	0	11	22
Fentes labiales et labio-palatines	12	0	1	1	35	49
Fentes palatines seules	2	0	0	0	15	17
Atrésie de l'œsophage	1	1	0	0	17	19
Atrésie du grêle	2	0	0	0	12	14
Atrésie anorectale	7	2	0	2	13	24
Agénésie rénale bilatérale	9	1	0	1	2	13
Réduction de membre	21	5	1	3	11	41
Hernie diaphragmatique	4	1	0	1	13	19
Omphalocèle	13	0	0	0	9	22
Laparoschisis	0	1	0	0	7	8
Trisomie 13	18	0	0	0	0	18
Trisomie 18	15	2	0	1	3	21
Trisomie 21	113	6	0	0	31	150
Syndrome de Turner	12	2	0	0	9	23
Triploïdie	3	0	1	0	0	4
Achondroplasie	0	0	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	295	28	4	14	227	568

# Données 2007

Les résultats suivants concernent les seules données qui ont été validées. Il s'agit donc de résultats provisoires puisqu'un certain nombre de dossiers sont en cours de validation et viendront s'ajouter au total des cas déclarés (250 estimés) .

**Dénominateur 2007 (Rhône, Isère, Savoie, Loire) Source Insee**

Enfants nés vivants : 57216

Morts-nés : 528

Total : 57744

## Département de l'Isère (38)

Nombre de naissance dans le département (source INSEE) : 14395

Nombre de nouveau-nés déclarés malformés : 423

Nombre d'IMG : 100

Nombre de MFIU : 141

**Tableau 38-1** Trisomie 21

Trisomie 21	Naissances	MFIU	IMG	Total
Dont age maternel				
<20	0	0	0	0
20-24	0	0	3	3
25-29	1	0	0	1
30-34	0	0	7	7
35-39	5	0	6	11
40-44	1	0	4	5
45+	0	0	2	2
Age inconnu	0	0	5	5
Total	7	0	27	34

**Tableau 38-2** Malformations sélectionnées

	Sans Anomalie Chromosomique				Avec Anomalies Chromosomiques			
	Naissances	MFIU	IMG	Total	Naissances	MFIU	IMG	Total
Anencéphalie	0	0	2	2	0	0	0	0
Spina bifida	1	1	4	6	0	0	0	0
TGV	2	0	0	2	0	0	0	0
Fallot	5	0	1	6	0	0	0	0
HLHS	3	1	4	8	0	0	1	1
Fentes labiales et labio-palatines	8	0	0	8	0	0	2	2
Fentes palatines seules	9	0	2	11	0	0	1	1
Atrésie de l'œsophage	3	1	0	4	0	0	0	0
Atrésie du grêle	1	1	0	2	0	0	0	0
Atrésie anorectale	3	0	0	3	0	0	0	0
Agénésie rénale bilatérale	0	1	1	2	0	0	0	0
Réduction de membre	8	0	4	12	0	0	3	3
Hernie diaphragmatique	4	0	0	4	0	0	0	0
Omphalocèle	2	0	1	3	0	0	2	2
Laparoschisis	2	0	0	2	0	0	0	0
T13	-	-	-	-	1	0	2	3
T18	-	-	-	-	1	0	8	9
T21	-	-	-	-	7	0	27	34
Turner	-	-	-	-	0	0	3	3
Triploïdie	-	-	-	-	1	0	0	1
Achondroplasie	1	0	0	1	0	0	0	0
Total	52	5	19	76	10	0	49	59

## Département de la Loire (42)

Nombre de naissance dans le département (source INSEE) : 10398

Nombre de nouveau-nés déclarés malformés : 206

Nombre d'IMG : 77

Nombre de MFIU : 104

**Tableau 42-1** Trisomie 21

Trisomie 21	Naissances	MFIU	IMG	Total
Dont age maternel				
<20	0	0	0	0
20-24	0	0	1	1
25-29	2	0	2	4
30-34	1	0	4	5
35-39	1	1	6	8
40-44	0	0	1	1
45+	0	0	0	0
Age inconnu	4	0	0	4
Total	8	1	14	23

**Tableau 42-2** Malformations sélectionnées

	Sans Anomalie Chromosomique				Avec Anomalies Chromosomiques			
	Naissances	MFIU	IMG	Total	Naissances	MFIU	IMG	Total
Anencéphalie	0	0	3	3	0	0	0	0
Spina bifida	4	0	7	11	0	0	0	0
TGV	2	0	2	4	0	0	0	0
Fallot	1	0	1	2	0	0	0	0
HLHS	1	1	10	12	0	0	0	0
Fentes labiales et labio-palatines	4	0	1	5	0	0	2	2
Fentes palatines seules	5	0	2	7	0	0	1	1
Atrésie de l'œsophage	2	0	0	2	0	0	0	0
Atrésie du grêle	0	1	0	1	0	0	0	0
Atrésie anorectale	0	0	2	2	0	0	0	0
Agénésie rénale bilatérale	0	0	1	1	0	0	0	0
Réduction de membre	1	0	2	3	0	0	2	2
Hernie diaphragmatique	0	0	2	2	0	0	0	0
Omphalocèle	0	0	1	1	0	0	0	0
Laparoschisis	0	0	1	1	0	0	0	0
T13	-	-	-	-	0	0	1	1
T18	-	-	-	-	1	0	6	7
T21	-	-	-	-	8	1	14	23
Turner	-	-	-	-	1	0	1	2
Triploïdie	-	-	-	-	0	0	1	1
Achondroplasie	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	20	2	35	57	10	1	28	39

## Département du Rhône (69)

Nombre de naissance dans le département (source INSEE) : 27218

Nombre de nouveau-nés déclarés malformés : 628

Nombre d'IMG : 228

Nombre de MFIU : 237

**Tableau 69-1** Trisomie 21

Trisomie 21	Naissances	MFIU	IMG	Total
Dont age maternel				
<20	0	0	0	0
20-24	0	0	2	2
25-29	0	0	10	10
30-34	3	0	20	23
35-39	2	0	20	22
40-44	2	0	12	14
45+	0	0	2	2
Age inconnu	5	0	0	5
Total	12	0	66	78

**Tableau 69-2** Malformations sélectionnées

	Sans Anomalie Chromosomique				Avec Anomalies Chromosomiques			
	Naissances	MFIU	IMG	Total	Naissances	MFIU	IMG	Total
Anencéphalie	0	1	14	15	0	0	2	2
Spina bifida	2	0	12	14	0	0	4	4
TGV	7	0	2	9	0	0	1	1
Fallot	1	0	0	1	1	0	0	1
HLHS	6	1	12	17	0	0	0	0
Fentes labiales et labio-palatines	27	0	3	30	1	0	2	3
Fentes palatines seules	11	1	2	14	0	0	1	1
Atrésie de l'œsophage	5	0	1	6	0	0	1	1
Atrésie du grêle	8	0	1	9	0	0	0	0
Atrésie anorectale	9	0	2	11	1	0	0	1
Agénésie rénale bilatérale	3	0	5	8	0	0	0	0
Réduction de membre	10	0	13	23	1	0	6	7
Hernie diaphragmatique	9	0	2	11	0	1	3	4
Omphalocèle	4	0	2	6	1	0	5	6
Laparoschisis	6	0	1	7	0	0	1	1
T13	-	-	-	-	1	0	5	6
T18	-	-	-	-	1	2	20	23
T21	-	-	-	-	12	0	66	78
Turner	-	-	-	-	2	1	10	13
Triploïdie	-	-	-	-	0	0	5	5
Achondroplasie	0	0	1	1	0	0	0	0
Total	108	3	73	182	21	4	132	157

## Département de la Savoie (73)

Nombre de naissance dans le département (source INSEE) : 5205

Nombre de nouveau-nés déclarés malformés : 56

Nombre d'IMG : 14

Nombre de MFIU : 46

**Tableau 73-1** Trisomie 21

Trisomie 21	Naissances	MFIU	IMG	Total
Dont age maternel				
<20	0	0	0	0
20-24	0	0	0	0
25-29	1	0	0	1
30-34	1	0	2	3
35-39	0	0	2	2
40-44	0	0	1	1
45+	0	0	0	0
Age inconnu	0	0	0	0
Total	2	0	5	7

**Tableau 73-2** Malformations sélectionnées

	Sans Anomalie Chromosomique				Avec Anomalies Chromosomiques			
	Naissances	MFIU	IMG	Total	Naissances	MFIU	IMG	Total
Anencéphalie	0	0	0	0	0	0	0	0
Spina bifida	0	0	1	1	0	0	0	0
TGV	1	0	0	1	0	0	0	0
Fallot	0	0	0	0	0	0	0	0
HLHS	0	0	0	0	0	0	1	1
Fentes labiales et labio-palatines	0	0	0	0	0	0	0	0
Fentes palatines seules	1	0	0	1	0	0	0	0
Atrésie de l'œsophage	0	0	0	0	0	0	0	0
Atrésie du grêle	0	0	0	0	0	0	0	0
Atrésie anorectale	0	0	0	0	0	0	0	0
Agénésie rénale bilatérale	0	0	1	1	0	0	0	0
Réduction de membre	0	0	1	1	0	0	0	0
Hernie diaphragmatique	1	0	0	1	0	0	0	0
Omphalocèle	0	0	0	0	0	0	0	0
Laparoschisis	0	0	0	0	0	0	0	0
T13	-	-	-	-	0	0	1	1
T18	-	-	-	-	0	0	1	1
T21	-	-	-	-	2	0	5	7
Turner	-	-	-	-	0	0	0	0
Triploïdie	-	-	-	-	0	0	0	0
Achondroplasie	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	3	0	3	6	2	0	8	10

### **Ensemble des départements surveillés :**

Nombre de naissance dans le département (source INSEE) : 57216

Nombre de nouveau-nés déclarés malformés : 1313

Nombre d'IMG : 419

Nombre de MFIU : 528

<b>TOTAL (Naissances+MFIU)</b>	38	42	69	73	Total
<20	302	203	595	87	1187
20-24	1961	1557	3429	753	7700
25-29	4904	3809	9082	1786	19581
30-34	4760	3203	8934	1656	18553
35-39	2190	1471	4460	816	8937
40-44	402	252	924	145	1723
45+	17	7	31	8	63
<b>Total</b>	<b>14536</b>	<b>10502</b>	<b>27455</b>	<b>5251</b>	<b>57744</b>

**Tableau Total-1 Trisomie 21**

<b>Trisomie 21</b>	<b>Naissances</b>	<b>MFIU</b>	<b>IMG</b>	<b>Total</b>
Dont age maternel				
<20	0	0	0	0
20-24	0	0	6	6
25-29	4	0	12	16
30-34	5	0	33	38
35-39	8	1	34	43
40-44	3	0	18	21
45+	0	0	4	4
Age inconnu	9	0	5	14
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>1</b>	<b>112</b>	<b>142</b>



**Tableau Total-2 Malformations sélectionnées**

	Sans Anomalie Chromosomique				Avec Anomalies Chromosomiques			
	Naissances	MFIU	IMG	Total	Naissances	MFIU	IMG	Total
Anencéphalie	0	1	19	20	0	0	2	2
Spina bifida	7	1	24	32	0	0	4	4
TGV	12	0	4	16	0	0	1	1
Fallot	7	0	2	9	1	0	0	1
HLHS	10	3	26	37	0	0	2	2
Fentes labiales et labio-palatines	39	0	4	43	1	0	6	7
Fentes palatines seules	26	1	6	33	0	0	3	3
Atrésie de l'œsophage	10	1	1	12	0	0	1	1
Atrésie du grêle	9	2	1	12	0	0	0	0
Atrésie anorectale	12	0	4	16	1	0	0	1
Agénésie rénale bilatérale	3	1	8	12	0	0	0	0
Réduction de membre	19	0	20	39	1	0	11	12
Hernie diaphragmatique	14	0	4	18	0	1	3	4
Omphalocèle	6	0	4	10	1	0	7	8
Laparoschisis	8	0	2	10	0	0	1	1
T13	-	-	-	-	2	0	9	11
T18	-	-	-	-	3	2	35	40
T21	-	-	-	-	29	1	112	142
Turner	-	-	-	-	3	1	14	18
Triploïdie	-	-	-	-	1	0	6	7
Achondroplasie	1	0	1	2	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>183</b>	<b>10</b>	<b>130</b>	<b>321</b>	<b>43</b>	<b>5</b>	<b>217</b>	<b>265</b>



Base: 801456(B00996) 12-91