


Rapport d'activités 2017 (Naissances 2016)



Table des matières

Le Registre Remera.....	4
Remerciements.....	4
Aspects administratifs et financiers.....	5
Statuts	5
Composition de l'équipe :	5
Financements.....	6
Aspects éthiques et réglementaires.....	8
Commission Nationale Informatique et Libertés.....	8
Charte HonCode.....	8
Charte de confidentialité pour les chercheurs, stagiaires :	9
Règlement Général de Protection des Données (RGPD).....	9
Aspect Scientifiques	11
Qualification.....	11
Conseil Scientifique.....	12
Les objectifs du registre Remera.....	13
Les 4 axes d'action du registre :	13
Les critères de recensement :	14
Etat d'avancement du recueil et validation des cas fournissant le descriptif des sources utilisées :.....	15
Moyens mis en œuvre pour assurer l'exhaustivité du recueil et procédures de contrôle de qualité.....	15
Exhaustivité des procédures de recueil :	15
Procédures de contrôle qualité :	17
Procédures de traitement des données : Evolution des outils statistiques.....	18
Procédures de traitement des données pour la surveillance et l'alerte des expositions médicamenteuses : Evolution des outils statistiques	20
Exploitation des données REMERA : le cas DEPAKINE 	22
Procédures de sécurisation des données : Évolution du système informatique.....	23
Transfert de données à Eurocat.....	25
Alertes locales survenues au cours de l'année	26
Requêtes particulières	26

Travaux de santé publique	27
Etudes collaboratives réalisées ou finalisées / PUBLICATIONS :	28
Formation initiale des professionnels de santé.	29
Partenariats	30
<i>Projets de recherches et études en cours</i>	31
Perspectives	34
Résultats :	35
Définitions et précisions sur certains indicateurs utilisés dans ce rapport :.....	35
Ensemble des départements surveillés :	37
Données 2016	41
Département de l'Isère (38)	44
Département de la Loire (42)	46
Département du Rhône (69)	48
Ensemble des départements surveillés :	50
Analyse de tendance et distance de Cook (observé-attendu)	57

Le Registre Remera

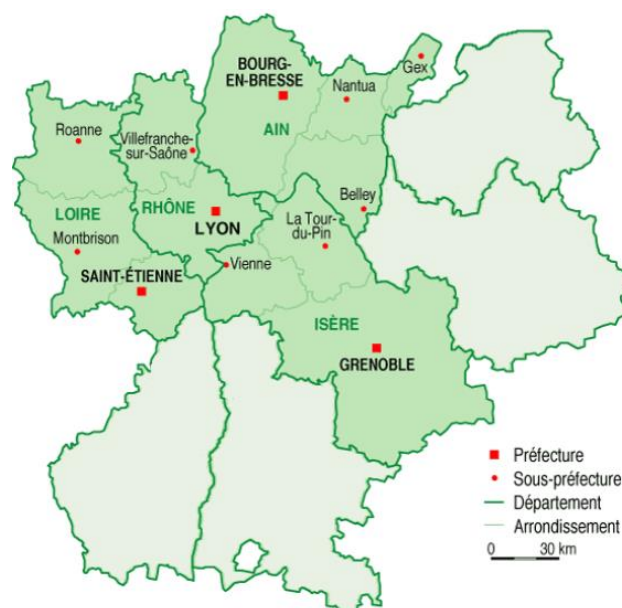
Remerciements

Faute de déclaration obligatoire des malformations et de système d'information médicale dédié à la surveillance épidémiologique, seule la participation active, volontaire et bénévole des services hospitaliers publics et privés de Rhône-Alpes permet de collecter des données. Ainsi, sans la collaboration des chefs de service, des cadres, des secrétaires, des services d'anatomo-pathologie, de cytogénétique, qui signalent les cas, donnent accès aux dossiers et aux archives, fournissent des compléments d'information, mettent un bureau à disposition pour l'enquêtrice, adressent systématiquement tous les comptes rendus d'autopsie, il n'y aurait pas d'enregistrement possible... L'équipe de Remera remercie chaleureusement l'ensemble de la communauté médicale partenaire du registre pour sa participation.

Depuis 2009, une mutualisation des moyens a été mise en place avec le Rheop de Grenoble qui collecte des données pour Remera dans 2 cliniques grenobloises, tandis que Remera collecte des données lyonnaises pour le Rheop. Chaque année, des économies de déplacements sont ainsi réalisées et des projets communs peuvent se dessiner : un grand merci à toute l'équipe du Rheop.

A partir de 2015, les équipes des départements d'information médicale (DIM) et les Directions des Systèmes d'Information (DSI) se sont également mobilisées pour que les enquêtrices aient accès, via un réseau privé virtuel (ou Virtual Private Network, VPN), aux seules données médicales intéressant le registre. Les équipes de la DSI se sont adaptées aux besoins et contraintes du registre pour que ce réseau fonctionne. Qu'elles en soient vivement remerciées. Côté registre, l'équipe a pu bénéficier des compétences de Ny Haingo Andrianarisoa, ingénieur informaticien, qui a gracieusement mis son expertise et ses conseils en matière de Système d'Information à disposition du registre. Toute l'équipe salue son soutien et la ressource inestimable qu'il représente, et le remercie chaleureusement !

L'équipe et le conseil d'Administration du Registre tiennent aussi à saluer l'engagement de la direction des Hospices Civils de Lyon (HCL) dans la gestion financière du registre.



Aspects administratifs et financiers

Structure de santé publique dédiée à la surveillance, la recherche et la prévention des malformations congénitales, le Registre des Malformations en Rhône Alpes REMERA a débuté ses activités le 1er janvier 2007 à la suite de la fermeture, fin 2006, de l'Institut Européen des Génotypages, dirigé par le docteur Elisabeth Gnansia.

Le registre Remera abrite dans ses archives numérisées **plus de 75 000 dossiers d'enfants et fœtus porteurs de malformations enregistrés depuis 1973**. Cette base de données est l'une des plus riches et documentées d'Europe.

Statuts

L'association Remera est régie par la loi de 1901, elle est présidée par Madame le Dr Sophie Collardeau Frachon (MCU-PH anatomo-pathologiste, unité INSERM U1060 / UNIV.LYON1/ INRA 1235, HCL), Madame le docteur Elisabeth Gnansia présidentant quant à elle, son Conseil Scientifique. La composition du Conseil d'Administration de Remera est la suivante :

- Présidente : Mme le Pr Sophie Collardeau Frachon, Anatomopathologiste, HCL
- Secrétaire : M. Denis Poizat, Professeur des Universités, Université Lyon 2
- Trésorier : M. Claude Gaudry, retraité
- Membres : M. Jean Claude Laborier, retraité, Mme Elisabeth Gnansia, médecin généticien, Mme M.P Cordier, médecin généticien.

Composition de l'équipe :

L'équipe du registre est ainsi composée :

Salariés :

- Directrice générale, 1 ETP : Emmanuelle Amar
- Secrétaire (saisie rapports anatomo-path + cyto, organisation planning), 0,2 ETP : Catherine Cuoq
- Assistante de recherche, 0,5 ETP : Ludivine de Brosses
- Ingénieur Biostatistique et informatique 0,5 ETP (lissé sur l'année): Lucas Michon
- Enquêtrice Isère, 0,4 ETP : Véronique Dimper
- Enquêtrice Ain, 0,2 ETP : Sourour Addad
- Enquêtrice Rhône, 0,8 ETP : Catherine Cuoq
- Enquêtrice Loire, 0,3 ETP : Sourour Addad
- Chargée d'étude, 0,3 ETP : Sourour Addad

Bénévoles :

- Elisabeth Gnansia: médecin généticien: codage, réponses questions tératogènes, expertise à raison de 1 jour par mois + mails;
- Pr JF Lacronique : expositions aux radiations, relations avec les autorités de santé.
- Ny Haingo Andrianarisoa : expertise et conseils SI
- Société Amar Goussu Staub, avocats spécialisés en droit de la propriété intellectuelle et des nouvelles technologies : traitement des questions juridiques (conventions, droit de la propriété intellectuelle, RGPD).
- Membres du bureau, du conseil scientifique, du service de génétique de l'HFME qui viennent en appui scientifique, à la demande.

Stagiaires :

- Conventions de stage avec l'Université Lyon 2, l'Insa, l'EHESP, l'Université Lyon 1

Financements

Le financement de Remera a été assuré en 2017 par le biais de subventions de fonctionnement **annuelles**, issues conjointement de Santé Publique France -SpF- et de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, -Inserm- (80 750 + 30 000€), de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, -ANSM- (30 000 €) et de l'Agence Régionale de Santé -ARS- (MIG d'environ 40 000 €), soit un **budget annuel de 180 750 euros**.

Il est à noter qu'en dépit des recommandations effectuées par la DGFP dès 2010, à la suite d'un audit diligenté par l'Institut de Veille Sanitaire¹, **les règles encadrant les relations financières des collectivités publiques avec les associations, telles qu'énoncées dans les circulaires du 1/10/2000, du 24/12/2002 et 16/1/2007 puis dans la circulaire du 1^{er} Ministre du 29 septembre 2015 ne sont toujours pas respectées**².

Ainsi et comme chaque année, faute de financement national pérenne, le registre a dû déposer en 2017 une demande de subvention de 100 000 euros auprès du Conseil Régional Auvergne Rhône Alpes.

Par un courrier adressé en fin d'année 2017 aux HCL, la Région Auvergne Rhône Alpes a annoncé l'arrêt de son financement :

A ce jour, la nouvelle politique régionale de santé votée lors de l'Assemblée plénière du 29 septembre 2017 est principalement axée sur la réduction des déserts médicaux, et sur les avantages du Pass Région auprès des jeunes éligibles. Par ailleurs, le budget de la Région, très fortement contraint par les baisses de dotations de l'Etat et l'exigence de maîtrise budgétaire, ne permet plus de soutenir des projets pourtant dignes d'intérêt.

Pour ces raisons, et malgré toute la pertinence de votre action, il n'est pas possible de répondre favorablement à votre demande.

Or ces 100 000 euros ont été avancés et devront être financés : En attendant le vote de la Région qui a donné lieu à un refus de poursuivre le soutien financier du registre, les Hospices Civils de Lyon ont avancé les salaires et les frais du registre en 2017 (et 2018).

Pour rappel, le budget du registre inclut tous les salaires de l'ensemble du personnel, les charges sociales, les loyers, consommations eau, électricité, chauffage, achats de matériel, déplacements, téléphone et maintenance informatique, frais de gestion, de ménage, etc.

Le registre ne dispose d'aucune aide financière ou en nature (pas de mise à disposition de locaux, pas de mise à disposition de personnel statutaire, de documentation).

La gestion comptable est assurée par un expert-comptable agréé : cabinet RSM CCI Conseils, 2 bis rue Tête d'Or, 69006 Lyon.

Les HCL interviennent uniquement dans la gestion financière du registre pour les seules subventions qu'ils gèrent. Ils font l'avance des salaires du personnel du registre, la totalité de ce personnel étant lié par contrat aux HCL sous réserve des maintiens de subvention et de qualification du registre.

¹ Extrait du rapport DGFP (2010): « Les conventions de financement pluriannuelles préconisées par les circulaires du 1/10/2000, du 24/12/2002 et 16/1/2007 sont actuellement peu utilisées ». (aucune convention pluri-annuelle)

² http://www.associations.gouv.fr/IMG/pdf/Circulaire_n_5811-SG_du_29_septembre_2015.pdf

Le manque de visibilité de financement du registre (subventions annuelles dont le montant est annoncé au cours du 2ème trimestre de l'année en cours) constitue un obstacle au bon fonctionnement de la surveillance épidémiologique des malformations.

L'absence de pluri-annualisation des subventions publiques a pour conséquences :

- D'obliger les directions des HCL et du registre à rédiger et à soumettre chaque année plusieurs dossiers de demandes de subvention aux mêmes financeurs et à en rechercher des nouveaux pour boucler le budget minimum de fonctionnement. Un temps considérable est ainsi consacré tous les ans au renouvellement des dossiers de demandes et surtout, au renouvellement de contrats de travail de l'équipe du registre (de courte durée du fait de l'absence d'information sur le montant de financement accordé chaque année).
- De maintenir l'ensemble du personnel du registre en situation de précarité professionnelle, chaque contrat de travail étant subordonné à la décision annuelle de fonctionnement et à son montant. Cela engendre un climat d'insécurité bien connu pour s'avérer délétère à long terme tant pour les personnes que pour la structure.
- De constituer un moyen de pression financière de la part de certains financeurs, propre à attenter à l'indépendance de l'association Remera.

A terme, cette situation de précarité financière n'engage pas les investisseurs potentiels à soutenir l'innovation issue du registre. Pourtant, de nombreux projets mobilisant des nouvelles technologies, conçus pour améliorer les procédés de croisement de données et pour initier de véritables interfaces science – société, pourraient bénéficier de financements spécifiques. Mais tant la fragilité des ressources financières du registre que le temps administratif consacré chaque année à obtenir des conventions de financement et des avances de trésorerie pour honorer les charges fixes (loyer, etc.) constituent des freins à l'innovation et la recherche et paralysent les projets de développement.

Or la surveillance épidémiologique des malformations et par là, leur prévention, ne peut que s'inscrire dans la durée avec des financements sécurisés et des professionnels expérimentés, immédiatement disponibles, rompus aux exigences de la collecte et de la surveillance épidémiologique de terrain (parfaite connaissance des acteurs, des services, des procédures, maîtrise des outils techniques et du domaine d'investigation).

En mars 2016, Mme Marisol Touraine, ministre de la Santé, s'était engagée à soutenir le registre Remera à la suite du rapport IGAS sur le valproate de sodium. Cette annonce a généré un formidable élan associant les équipes locales (CPDPN, foeto-pathologistes, échographistes, généticiens, pharmacovigilance), nationales (Necker, Collège Français d'Echographie Fœtale) et associatives (ASSEDEA). De nombreuses rencontres ont eu lieu, à Lyon, Paris, qui ont débouché sur des propositions d'actions.

A ce jour, aucune suite n'a encore été donnée à ces propositions.

Aspects éthiques et réglementaires

Commission Nationale Informatique et Libertés

A la suite de l'avis favorable accordé au registre par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans les domaines de la Santé (CCTIRS) en date du 17 septembre 2009, le registre s'est vu notifier par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) le renouvellement de son autorisation de mise en œuvre du traitement informatique des données médicales.

Décision DR-2010-317 autorisant l'ASSOCIATION REMERA (REGISTRE DES MALFORMATIONS EN RHONE ALPES) à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité la surveillance épidémiologique des malformations congénitales, la recherche étiologique et l'alerte précoce en cas d'augmentation de l'incidence (Demande d'autorisation n° 910397)

Dans le cadre de recherches prévues dans le domaine de la santé, Remera a également transmis à la CNIL un dossier de déclaration aux fins de mise en œuvre d'un traitement de données à caractère personnel, s'engageant ainsi à ce que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Ce dossier a été visé par la CNIL qui a adressé en retour le récépissé suivant :

RÉCÉPISSÉ

DÉCLARATION DE CONFORMITÉ À UNE MÉTHODOLOGIE DE RÉFÉRENCE

Numéro de déclaration

2099451 v 0

du 15 septembre 2017

Charte HonCode



REMERA
est en conformité avec le HONcode



Le 1^{er} octobre 2015, le registre a reçu la certification HONcode (**HONConduct543746**) qui garantit que le site web du registre est conforme aux 8 principes du code de conduite HONcode. Le responsable du site s'est engagé à ce que son site respecte les huit principes éthiques durant la validité du certificat : Autorité, Complémentarité, Confidentialité, Attribution, Justification, Professionnalisme, Transparence du financement, Honnêteté dans la publicité et la politique éditoriale. Cette certification a été renouvelée en 2017.

Pour plus d'information : http://www.hon.ch/HONcode/Conduct_f.html?HONConduct543746

Charte de confidentialité pour les chercheurs, stagiaires :

Tout salarié, stagiaire, chercheur, amené à travailler sur les données du registre (même si elles sont anonymes) s'engage à respecter la confidentialité et le secret médical, à ne divulguer aucune information relative aux données qu'il-elle aura été amené-e à connaître dans le cadre de sa participation aux travaux du registre.

Il-elle s'engage également à ne jamais communiquer d'information individuelle ou potentiellement identifiante par mail.

Il-elle s'engage enfin à signaler tout manquement aux dispositions énoncées dans Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

La participation aux travaux du registre est ainsi subordonnée à la signature de la charte de confidentialité de Remera.

Règlement Général de Protection des Données (RGPD)

Ce Règlement de l'Union Européenne (UE) applicable dès le 25 mai 2018 vise « à renforcer l'importance de cet enjeu auprès de ceux qui traitent les données et à responsabiliser les professionnels. Il accroît sensiblement les droits des citoyens en leur donnant plus de maîtrise sur leurs données." (www.cnil.fr).

Les principes fondamentaux de la protection des données restent pour l'essentiel inchangés (loyauté du traitement, pertinence des données, durée de conservation, sécurité des données, etc.).

Pour ce qui est des nouvelles obligations ou des nouveaux droits résultant du RGPD (droit à la portabilité, analyses d'impact, etc.), Remera a débuté fin 2017 un travail préparatoire à la mise en conformité de tout son système Informatique (SI). Il a donné lieu aux réflexions et aux décisions suivantes :

Identification d'un Délégué à la Protection des Données (DPD) ou Data Protection Officer (DPO) :

Il semble obligatoire pour le registre de devoir disposer d'un DPD (du fait de l'enregistrement de données médicales) qui sera l'interface entre le responsable des données et l'organisme de contrôle.

Son rôle sera d'informer et conseiller le responsable du traitement, de contrôler le respect du règlement.

Son profil sera informatique et juridique, il devra agir en toute indépendance et ne devra évidemment pas se trouver en situation de conflits d'intérêt.

Il sera désigné dès que le formulaire de désignation du délégué à la protection des données sera disponible.

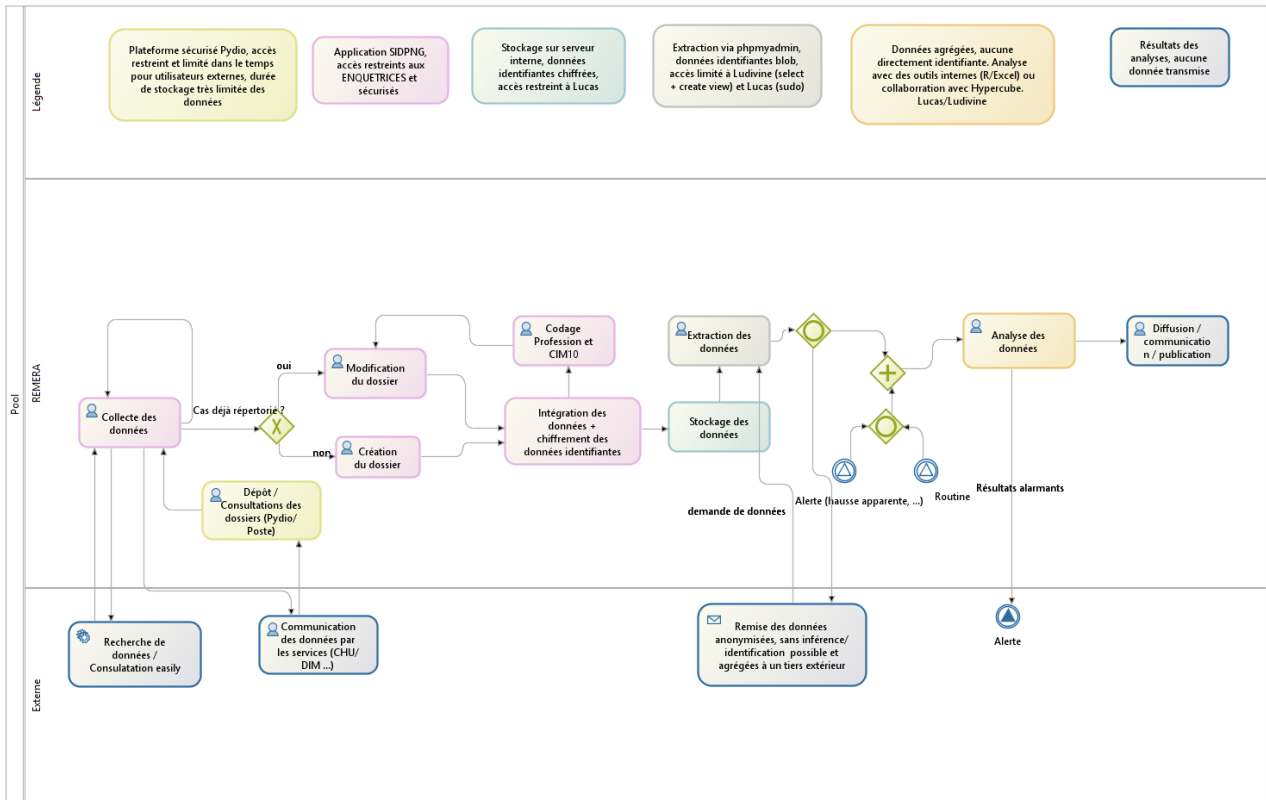
Cartographie des traitements de données personnelles

Elle a pour but de répondre aux questions suivantes :

- Quoi ? (Quelles sont les données à risque ?)
- Qui ? (Qui a accès aux données ?)
- Pourquoi ? (Buts des différents traitements ?)
- Jusqu'à quand ? (Durée de conservation des données : "Le droit à l'effacement ne peut s'appliquer dans le cas [...] d'un motif d'intérêt public")
- Où ? (Lieu où les données sont hébergées)
- Comment ? (Mise en œuvre pour le respect et la sécurité des données)

Elle suppose d'établir au préalable la liste des traitements par finalités.

La cartographie du SI de Remera a ainsi été réalisée :



Tous les traitements de données personnelles font également l'objet d'une cartographie réalisée au format suivant :

Identification du traitement				Acteurs	Finalité du traitement	Transferts hors UE ?	Données sensibles ?
Nom / sigle	N° / REF	Date de création	Dernière mise à jour	Responsable du traitement	Finalité principale	Oui / non	Oui / non

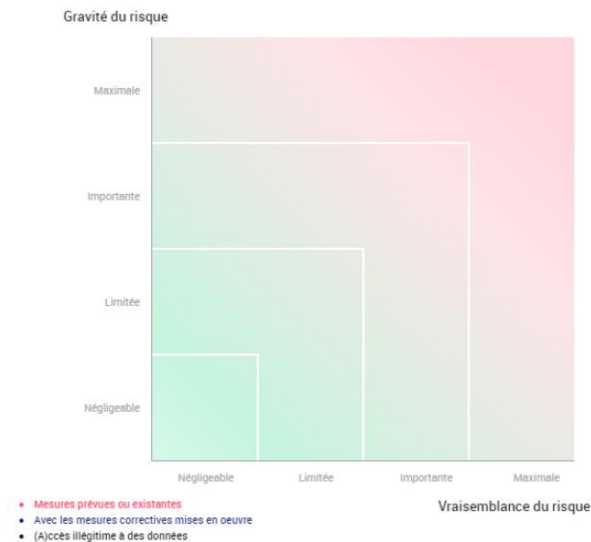
Actions prioritaires mises en place (fin 2017)

Vérifications des 3 points suivants :

- Seules les données nécessaires sont enregistrées / transmises (une attention particulière est portée aux champs libres).
- Une information claire, détaillée est fournie aux parents qui doivent savoir qu'ils peuvent faire opposition à l'enregistrement de leur enfant (registre des oppositions)
- Contrôle et amélioration des dispositifs de sécurité (application, site Internet, postes de travail, ...)

Actions débutées en 2017, qui restent à finaliser en 2018

- Gestion du risque : Etude d'impact sur la protection des données



- Organisation du processus en interne
- Documentation des actions :
 - Documentations des traitements
 - Registre des traitements
 - Etude d'impact
 - Information
 - Mentions d'information (site)
 - Modalités de recueil de consentement (et preuves)
 - Contrats
 - Procédures en cas de violation

Aspect Scientifiques

Qualification

Rappel : En 2010, les tutelles InVS et Inserm de Remera ont indiqué souhaiter se désengager du financement des registres du fait, notamment, des baisses des dotation de l'Etat. Remera ayant signalé se trouver en situation de cessation de paiement, l'InVS a demandé à la Direction Générale des Finances Publiques de réaliser un audit du registre. Cet audit a permis de souligner la gestion rigoureuse du registre tout en pointant l'absence de pluri-annualisation de ses financements comme cause essentielle des difficultés rencontrées.

S'agissant d'un audit effectué à leur demande, les tutelles du registre se sont alors engagées à suivre sa recommandation principale, à savoir financer le registre sur la base de conventions pluri-annuelles. Elles ont cependant accompagné leur engagement d'une condition, celle « que le registre soit requalifié en 2011 ». Remera n'ayant jamais fait l'objet de la moindre remarque ou critique de la part de ses tutelles, la requalification et donc la pluri-annualisation de son financement semblaient acquises.

Quelques mois plus tard, en 2011 le registre était déqualifié par les deux évaluateurs missionnés par le Comité National des Registres, l'un issu de l'Inserm, l'autre de l'InVS, les deux structures étant à la fois en charge de l'évaluation, de l'accréditation et du financement du registre.

En décembre 2012, la suppression du Comité National des Registres était annoncée (décret du 23 mai 2013, art.19). Le Comité d'Évaluation des Registres (CER) a alors été créé « pour séparer évaluation scientifique et décision de financement », selon les termes de sa présidente³.

Remera s'est donc soumis à une nouvelle évaluation du CER en 2015 (la 3^{ème} en 7 ans) qui lui a accordé la note globale B (Bon) sur une cotation A/B/C/D. Les avis du CER étant « prononcés pour une période de 5 ans », cette bonne appréciation globale laissait entrevoir un peu de répit pour le registre, enfin à même de se consacrer à son cœur de métier tout en poursuivant son travail de réflexion sur le futur dispositif national de surveillance, sur les évolutions technologiques nécessaires, etc.

C'était sans compter sur le fait qu'en l'absence de tout texte législatif ou réglementaire, le CER s'attribuerait une « possibilité de réévaluation du registre plus rapprochée ». L'opacité totale sur les critères de cette règle interne laissant supposer qu'un raccourcissement du délai de réévaluation concernerait les registres ayant obtenu une appréciation globale plutôt réservée, soit D (faible) voire C (moyen), la stupéfaction a été totale d'apprendre que la note B attribuée à Remera était accompagnée d'une injonction à renouveler l'évaluation 2 ans plus tard, donnée par la présidente (Inserm) du CER⁴.

Un courrier a donc été adressé au Pr Benoit Vallet, Directeur Général de la Santé, lui expliquant les raisons pour lesquelles le registre qui avait toujours donné satisfaction à ses utilisateurs, chercheurs et usagers, ne pourrait se soumettre une nouvelle fois à un audit chronophage et surtout injustifié, tant du point de vue scientifique que réglementaire.

Conseil Scientifique

Les objectifs du conseil scientifique de Remera, présidé par docteur Elisabeth Gnansia 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 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
- M. Nicolas Lechopier, docteur en Philosophie, Maître de Conférences Université Lyon 1 (Éthique dans la recherche)
- M. Le Pr Damien Sanlaville, généticien, HFME, HCL
- M. le Dr Thierry Vial, spécialiste de pharmacovigilance, HCL

³ Ségolène Aymé, Présidente du CER, INSERM, France, in <http://www.revarrhone.org/wp-content/uploads/2017/06/AymeSegolene-CER-pour-Lyon-18052017.pdf> ("Ségolène Aymé is Emeritus Director of Research at the French Institute of Health and Medical Research, INSERM")

⁴ composé de 7 membres affiliés à l'Inserm, dont sa Présidente, sur 11 personnalités qualifiées.

Les objectifs du registre Remera

Ils couvrent à la fois le domaine de la santé publique et celui de la recherche :

1. Santé publique :

- ☑ Décrire l'incidence des malformations et les facteurs qui contrôlent leur fréquence ;
- ☑ Détecter le plus précocement possible l'apparition d'une nouvelle malformation, d'un nouveau syndrome polymalformatif ;
- ☑ Etudier les variations temporo-spatiales des ces taux d'incidence afin de :
 - ⇒ Constituer un outil d'alerte en cas d'augmentation de fréquence d'une malformation spécifique
 - ⇒ Guider la recherche étiologique
- ☑ Produire des données valides qui serviront aux professionnels de santé, aux futurs parents et aux autorités sanitaires ;
- ☑ Mesurer l'impact des actions de santé, notamment les actions de prévention primaire (ex : supplémentation en acide folique) et secondaire (dépistage prénatal) ;
- ☑ Former et informer les futurs professionnels et les praticiens à l'épidémiologie des malformations ;

2. Recherche :

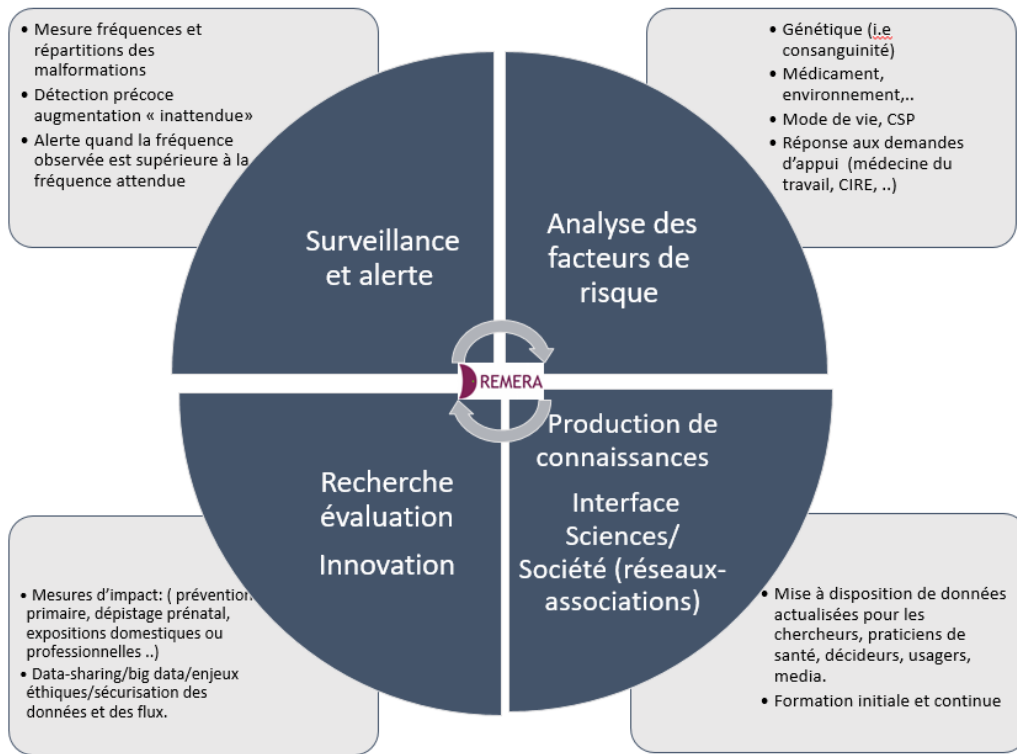
- ☑ Mettre en évidence des facteurs de risque de malformation ;
- ☑ Etudier leurs interactions avec des susceptibilités d'ordre génétique.

Les 4 axes d'action du registre :

S'agissant de surveillance et de recherche appliquées au domaine des malformations congénitales, chacun de ces axes est orienté vers une finalité « utile » dans la mesure où chaque axe constitue à lui seul, un outil d'aide à la décision.

En matière de santé publique en effet, les décisions se doivent d'être fondées sur des données objectives, scientifiquement valides, robustes et accessibles en temps réel.

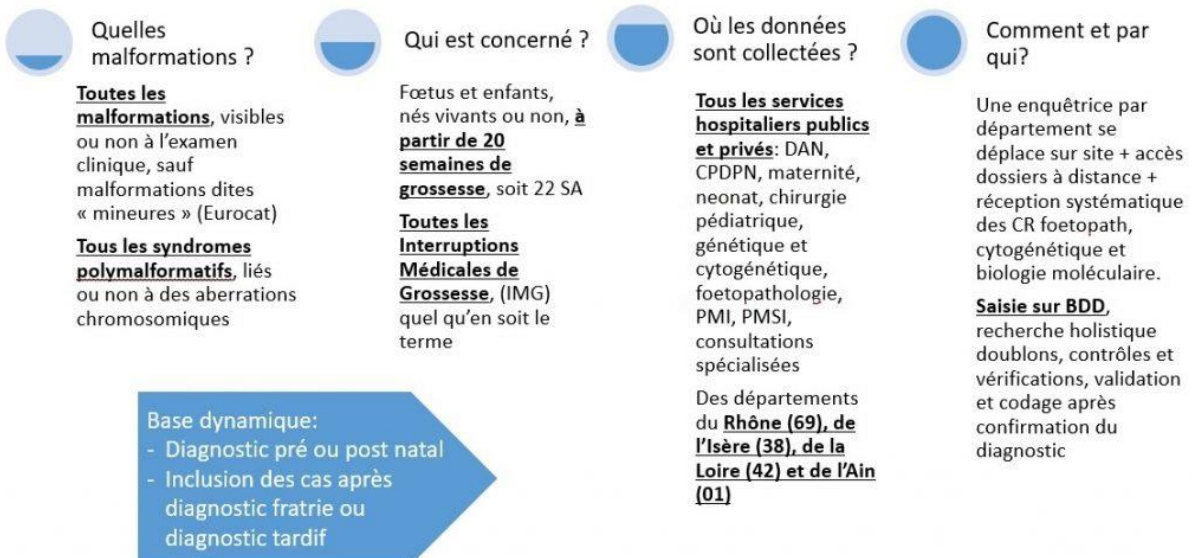
Une des particularités du registre est de s'inscrire dans d'importants réseaux, multidisciplinaires : Réseaux de périnatalité Aurore et Elena, Associations de parents d'enfants porteurs de malformations, Sociétés Savantes (obstétrique, échographie), responsables scientifiques issu-e-s de l'Institut des Hautes Etudes pour la Science et la Technologie (Informatique, Economie, Recherche agronomique-technologique, biologique.., Développement local, Sécurité, Formation, Média, Universités, etc.). Cette inscription permet de nourrir la réflexion sur les attentes sociétales en matière de surveillance et prévention des malformations. Elle permet également de s'appuyer sur des compétences et des forces de proposition indispensables à la production d'outils, de méthodes et de solutions innovantes dans le domaine de la surveillance et de l'alerte en épidémiologie.



Les critères de recensement :

Les critères d'inclusion des cas, dans la base de données du registre, sont précisés dans le schéma suivant :

collecte active de données + croisements sources multiples = exhaustivité



Bilan des Activités 2017

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

Au total, 132 sources d'informations (services hospitaliers publics et privés) ont participé à la transmission des données.

A l'exception de trois services hospitaliers (Départements d'Informatique Médicale des CH de Roanne et de Montbrison -Loire- et de Vienne, Isère), tous les services publics et privés du territoire ont collaboré activement à la collecte de données.

Dans la mesure où la plupart des suspicions et diagnostics de malformations sont adressées par les CH de Roanne, Montbrison et Vienne aux CPDPN des centres hospitaliers de référence, ces refus n'ont pas trop impacté l'exhaustivité de la collecte de la Loire et de l'Isère mais la qualité des données recueillies pour les issues vivantes de grossesse dans ces CH a été moins bonne.

Les données 2016 relatives aux naissances, aux IMG, MFIU et décès périnataux des fœtus/enfants porteurs de malformation(s) sont toutes recensées (au 28/03/2018), certaines n'ont pas encore été validées (en attente de retour de résultats d'analyses, de biologie moléculaire notamment).

Pour 2016, **2759** cas de malformations ont d'ores et déjà été enregistrés sur les 4 départements surveillés : Rhône, Loire, Isère et Ain, qui ont compté 56884 naissances (dont 656 nés sans vie, source Insee). La prévalence totale des malformations, pour 2016, s'établit à **4,85 %** des naissances.

RAPPEL : Les données 2015 faisaient état de 2490 cas de malformations pour 58467 naissances (Insee), soit une prévalence totale de 4,3%.

(Ces données peuvent légèrement différer de celles produites dans le rapport d'activités précédent, du fait des enregistrements survenus après la diffusion du rapport, notamment les hypospadias enregistrés lors de l'acte chirurgical au cours de la 2^{ème} année de vie, et les retours d'examens de biologie moléculaire)

Chaque cas validé dispose :

- D'une vérification des sources (exhaustivité des sources)
- D'une vérification des critères d'inclusion (temporels, géographiques)
- D'une confirmation du diagnostic (ex : résultat du caryotype, rapport de foeto-pathologie, retour d'examens complémentaires)
- D'une classification du type de malformation (Unique, Multiple, chromosomique, syndrome)
- D'une recherche de doublon négative
- D'une vérification du codage

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

Exhaustivité des procédures de recueil :

Un guide de collecte de données est remis à chaque enquêtrice. Ce guide est actualisé au cours des réunions trimestrielles destinées à faire le point sur les difficultés rencontrées et à discuter les propositions/suggestions

d'amélioration du recueil. Au moins une fois par an, les enquêtrices travaillent une journée en binôme, sur site, pour confronter leurs pratiques et repérer des méthodes, des outils, des savoir-faire utiles. Il appartient à chacune des enquêtrices d'actualiser ses sources de données et de s'assurer de leur exhaustivité. Toute nouvelle source de donnée (nouveau déclarant ou changement des coordonnées du déclarant) est immédiatement signalée et référencée dans le formulaire informatisé de saisie.

Une convention de partenariat est signée avec les DIM des hôpitaux régionaux et cliniques. Ces derniers s'engagent à fournir une liste préétablie de malformations (base semestrielle). Chaque année, les chefs de service sont contactés afin que leur accord soit effectif pour la consultation/saisie des données du dossier médical patient (via un VPN).

Un partenariat a été formalisé dès 2010 avec le CRPV du CHU de Lyon : Les grossesses exposées signalées avec la base Terappel sont croisées avec les issues de grossesse de la base Remera

Un système automatisé de vérification des sources a été mis en place : il permet de s'assurer que les procédures de recueil ont été respectées (traçabilité des sources)

Exhaustivité du recueil :

Les multiples sources de données du registre sont systématiquement croisées et comparées en vue d'estimer :

- le nombre de cas possiblement non répertoriés dans la base (ex : présence d'une malformation non repérée -ou signalée- par le DIM)
- les données incomplètes ou erronées (une seule malformation signalée alors que plusieurs sont présentes, ou codage ne correspondant pas à la malformation, ou encore liste de plusieurs codes en Q de malformations alors que présence d'un syndrome unique,..).

Un peu plus de 20% des cas de malformations ne semblent pas repérés par le PMSI (en général, il s'agit d'enfants nés hors CHU puis opérés ou suivis dans un CHU).

Quant aux malformations signalées, environ 30% d'entre elles doivent être corrigées (code erroné) ou complétées (ajout d'un code). C'est essentiellement pour les malformations issues du Diagnostic anténatal et pour les MFIU que les informations sont les plus lacunaires (rectification faite après réception du rapport de foetopathologie et des résultats de biologie moléculaire, à distance parfois d'une année, de l'hospitalisation).

D'autre part, du fait de la forte dépendance des sources entre elles, la méthode dite de « capture-recapture », utilisée ponctuellement par le registre n'a pas été renouvelée. En effet, la probabilité pour un fœtus ou un enfant malformé, de faire partie d'une liste (PMSI) est totalement dépendante de la probabilité pour ce même fœtus ou enfant de figurer sur une autre liste (maternité, néonatalogie, etc.). Cette forte dépendance des sources rend la méthode moins robuste.

Cela étant, le nombre de sources de déclarations par cas constitue un bon indicateur d'exhaustivité du recueil (plus on multiplie les sources, plus le risque de « manquer » un cas diminue). Le nombre de sources par cas est ainsi supérieur à 3 pour l'ensemble des cas nés en 2016.

△ Cette mesure diffère selon la « gravité » des cas : plus une malformation est importante, plus les prises en charges seront nombreuses. Aussi le nombre de sources par cas devrait-il être mesuré par pathologie : en moyenne, pour un syndrome polymalformatif, 6 sources sont enregistrées (DAN, CPDPN, Cytogénétique, maternité, réanimation, néonatalogie, chirurgie pédiatrique, foetopathologie éventuellement). En revanche, pour une malformation ayant entraîné une MFIU avant d'avoir été repérée, on ne pourra, au plus, compter

que 2 sources : la maternité de naissance et le service de fœtopathologie en charge du rapport d'autopsie (si accord parental ou autopsie proposée).

Procédures de contrôle qualité :

Sont ainsi effectués :

- ⇒ Des contrôles systématiques et automatiques de cohérence interne des dossiers par un croisement des variables permettant d'identifier des valeurs aberrantes ou non concordantes. Par 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 ; Si l'état vital renvoie à une mort intra utérine spontanée, le terme doit être supérieur à 20 semaines de gestation, etc.
- ⇒ Un croisement des données récoltées avec les fichiers des DIM (qui fournissent une liste nominative avec codes en Q de la CIM 10) et le fichier CRPV, pour les codages également.
- ⇒ Une vérification des codes CIM 10 (tableaux envoyés annuellement à un chirurgien des membres et à un médecin spécialisé en tératologie/génétique). Une relecture, classification des formules chromosomiques (adressées par les laboratoires de cytogénétique) est effectuée par une conseillère en génétique de l'HFME.
- ⇒ La révision des applicatifs de mise à jour des référentiels (ICD10, ATC, Etablissements, etc.) : un menu déroulant permet de choisir un code (ex : saisie d'un médicament par DCI ou spécialité → proposition de code) et de limiter les erreurs de saisie
- ⇒ L'intégration d'éléments multimédia dans les dossiers (scans...) permettant d'associer une imagerie et des éléments diagnostics (courriers) pour contrôler la qualité de l'enregistrement et du codage notamment.
- ⇒ La recherche systématique des doublons. Les fœtus ne portant pas de nom, c'est celui de leur mère qui leur est donné. Une fois nés, les enfants peuvent prendre le nom de leur père, ainsi, le risque de doublon est particulièrement élevé pour les registres de malformations congénitales. Ce point est repris au paragraphe suivant.
- ⇒ Une gestion rigoureuse du cadre éthique et réglementaire de l'enregistrement par la vérification des habilitations à la BDD du registre (stagiaires notamment) et aux dossiers médicaux des CHU : visite annuelle de tous les chefs de service concernés par le recueil pour accord et signature des habilitations à consulter le dossier médical informatisé de leurs patients. Un engagement de confidentialité est signé par tout stagiaire ou chercheur travaillant avec les données du registre. Une charte Remera (éthique est en cours de rédaction.)
- ⇒ Des sondages aléatoires sont effectués dans la base afin de vérifier les dossiers : qualité du remplissage, du codage, des sources consultées. En cas de donnée manquante ou incohérente, l'enquêtrice reçoit un message lui indiquant que des vérifications sont nécessaires.
- ⇒ Une confrontation de pratiques : Au moins une fois par an, les enquêtrices travaillent une journée en binôme, sur site, pour croiser leurs méthodes, partager des outils et des savoir-faire utiles et efficaces pour la collecte.
- ⇒ Un outil de réponse à des questions : il arrive parfois que l'enquêtrice doute sur l'inclusion ou non d'un dossier. L'équipe a donc développé un outil interne ('Wiki') permettant à chacun de poser des

questions et de trouver des réponses à des problèmes déjà résolus dans un espace spécialement dédié à cela. L'avantage de cet outil est qu'il est consultable à tout moment et surtout interactif. Chaque membre de l'équipe peut répondre en temps réel aux questions que ses collègues se posent. On retrouve aussi dans cet espace la notification de toutes les décisions prises lors des réunions d'équipe. On y trouve aussi des « trajectoires » communes pour certaines malformations ou syndrome rares avec une liste de correspondants à interroger, de services à visiter.

- ⇒ Une notification immédiate de toute nouvelle source de données ou déclarant. Les enquêteurs/trices veillent ainsi à actualiser régulièrement les informations concernant ces sources de données (coordonnées, noms des correspondants/référent par centre, leurs disponibilités).

Procédures de traitement des données : Evolution des outils statistiques

Développement d'outils statistiques : Dès 2015, un ensemble d'outils statistiques a été développé au sein de l'équipe ainsi qu'une interface homme machine. L'analyse temporelle des prévalences s'effectue en routine à la fin de chaque année de recueil et se concentre sur trois points :

1. Tendence temporelle sur l'ensemble des années d'études
2. Différence de la dernière année d'étude par rapport à la tendance globale sur les dernières années
3. Rupture dans la prévalence, modification de la tendance à partir d'une année d'étude (qui se traduit graphiquement par un coude)

Les tendances calculées sur les 11 dernières années concernant une liste de 24 malformations sont rapportées à la fin du présent rapport.

A noter : Les comparaisons nationales et internationales (ICBDSR, Eurocat) des données Remera avec d'autres registres de malformations montrent pour chaque grande catégorie de malformations, des prévalences égales ou, pour leur grande majorité, plus élevées pour la zone Remera.

Les différences de prévalence de certaines malformations observées entre pays et registres sont parfois bien réelles et l'étude de ces différences géographiques vient en général confirmer l'hypothèse d'une interaction gène-environnement dans l'étiologie de certaines d'entre elles (ex : fentes labio-palatines).

Cependant, les éléments listés dans le tableau suivant, qui conditionnent les taux rapportés par les différents registres, suffisent en général à expliquer les différences de prévalences observées.

ELEMENTS A PRENDRE EN CONSIDERATION LORSQUE DES DISPARITES GEOGRAPHIQUES DE PREVALENCE DE MALFORMATIONS SONT OBSERVEES

Existence d'un dépistage prénatal (DPN) et qualité du diagnostic de malformation : Le diagnostic de malformation fait appel à un haut niveau de compétences médicales, à des infrastructures et dispositifs complexes et coûteux. De fait, l'hétérogénéité des systèmes de santé intra et extra-communautaires trouve une de ses expressions dans le dépistage et le diagnostic prénatal (voire post-natal) pour lesquels on constate d'importantes disparités en matière d'accessibilité, de modalités et de capacités organisationnelles, techniques et réglementaires. Si le DPN est en effet autorisé dans toute l'Europe à l'exception de l'Irlande, en revanche il n'existe pas de réglementation pour le DPN dans les pays du continent européen suivants : Belgique, Chypre, Danemark, Slovaquie, Espagne, Turquie, Malte, Roumanie, Irlande, Luxembourg⁵.

Accès aux soins et au suivi des grossesses : La haute technicité des équipes françaises à laquelle s'ajoute la prise en charge financière du suivi médical de toutes les grossesses a un impact paradoxal sur les taux nationaux d'enfants nés sans vie et sur les taux de malformations. On sait en effet qu'en France, des grossesses arrivent à terme alors même qu'elles n'auraient pas débuté ailleurs (en raison notamment d'antécédents médicaux ou de pathologie chronique maternelle lourde par exemple) ou auraient donné lieu à une fausse couche précoce. Ces grossesses à haut risque augmentent « artificiellement » les issues de grossesses avec anomalies, prématurité, mort fœtale. L'existence d'une politique de santé permettant l'accès financier à l'aide médicale à la procréation, à la prise en charge des grossesses pathologiques, au dépistage et au diagnostic (consultations de génétique, analyses moléculaires), joue ainsi un rôle dans les différences de prévalences parfois observées. De la même façon, la prise en charge financière des autopsies à l'issue d'une mort fœtale ou post-natale contribue à identifier et recenser des malformations non enregistrées ailleurs (autopsies fœtales non systématiques dans de nombreux pays, parfois à la charge des familles)

Législation en matière d'interruption de grossesse et de contraception : les données produites par les services de santé ou les registres sont également conditionnées par les différentes législations sur l'interruption volontaire de grossesse, pour motif médical notamment (IMG). L'interruption de grossesse est en effet interdite dans certains pays, quel que soit le terme de la grossesse, y compris en cas de malformation (Malte, Irlande, la plupart des pays d'Amérique latine). Elle est autorisée en cas de malformation jusqu'à 22 - 24, semaines dans de nombreux pays européens⁶, possible jusqu'au terme en France s'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Ainsi, lorsque la législation impose une date au-delà de laquelle l'interruption n'est plus possible, il arrive que des interruptions soient réalisées sans confirmation diagnostique de malformation. Ailleurs, des grossesses sont poursuivies malgré une forte suspicion ou diagnostic de malformation majeure et sont suivies de morts fœtales tardives voire postnatales, alors qu'elles auraient été interrompues très précocement dans d'autres pays (ex : trisomies 13, 18). Enfin, les restrictions d'accès à la contraception (auxquelles peuvent s'ajouter des disparités dans les politiques sociales et un déficit de modes de garde) ont un effet sur l'âge à la maternité, lequel est connu pour être corrélé à certaines malformations (voir ci dessous).

L'âge moyen à la première maternité : il atteint ou dépasse les 30 ans en Grèce, au Luxembourg, en Espagne

⁵ Conseil de l'Europe. Document de base sur le diagnostic préimplantatoire et prénatal. Situation clinique. Situation juridique. Strasbourg: COE; 2010. http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Source/INF_2010_6_dpdpn_fr.pdf

⁶ Note de synthèse. Sénat https://www.senat.fr/lc/lc68/lc68_mono.html

et en Italie, 28, 8 ans en France, mais se situe entre 25 et 26 ans en Bulgarie et en Roumanie. La France comptait en 2015, 5% de maternités tardives⁷ (mères âgées de plus de 40 ans) qui sont le plus souvent des premières naissances, avec des pères âgés de plus de 40 ans pour 17% des nouveaux nés de 2015. On sait que l'âge maternel a une influence sur la prévalence de certaines malformations (ex : trisomie 21 -âge élevé- ou gastroschisis -mères très jeunes-).

Qualité du registre déclarant : Les registres ne réunissent pas tous les critères requis d'exhaustivité du recueil, de précision du diagnostic et de qualité du codage, de documentation des facteurs de risque, de recherche et suppression des doublons, de croisement des sources, de saisie en direct, etc. Certains registres sont dits « hospitaliers » (ils ne collectent les données que dans certaines maternités par exemples) quand d'autres ont une couverture dite « populationnelle » (toutes les issues de grossesse d'une population géographiquement définie sont surveillées). De nombreux registres, enfin, ne sont toujours pas professionnalisés, la collecte de données constituant une activité annexe d'une équipe de recherche ou d'une équipe hospitalière et non son « cœur de métier ». Or les avancées technologiques et surtout les contraintes réglementaires actuelles imposent que l'on s'oriente vers la professionnalisation des registres.

Procédures de traitement des données pour la surveillance et l'alerte des expositions médicamenteuses : Evolution des outils statistiques

Rappel : Toutes les expositions médicamenteuses au cours de la grossesse figurant dans les dossiers obstétricaux et médicaux de la mère sont saisies en « clair » (nom de spécialité) dans base de données du registre Remera, ainsi que l'indication, la posologie, le terme de la grossesse. Tous les médicaments sont également codés selon la classification ATC.

Depuis janvier 2018, une **Etude automatisée des associations inattendues malformations et médicaments** a été initiée au sein de Remera :

Données analysées : Toutes les naissances (vivantes, IMG, MFIU) avec ou sans prise de médicament pendant le premier trimestre de grossesse⁸ sont sélectionnées.

Méthode : Plusieurs approches sont considérées :

Analyse univariée : L'idée sous-jacente est qu'un principe actif tératogène a une action restreinte à une période de développement et à un type d'ébauche. Ainsi, si un principe actif est tératogène, alors on observera une surreprésentation de malformations spécifiques, appelée aussi 'disproportionnalité statistique'.

En pratique : Un tableau de contingence est construit pour chaque couple code ATC/dysplasie possible, avec en ligne le nombre d'enfants dont la mère a consommé un médicament correspondant à ce code ATC et tous les autres ; en colonne le nombre d'enfants ayant cette malformation et tous autres. Un test de Fisher est effectué pour tester l'hypothèse nulle d'indépendance entre le code ATC et la malformation.

⁷ Insee Focus No 64 Paru le : 29/09/2016 <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2121626>

⁸ **Classification des malformations** : selon les trois premiers caractères du code CIM10, **Classification du médicament** : selon les cinq premiers caractères du code ATC. Une hiérarchie des codes ATC selon le principe actif est en cours.

Une correction de tests multiples est réalisée par la suite (correction de Benjamini⁹).

Pour les couples ATC/malformations sélectionnés, une analyse multivariée est effectuée (régression binomiale) pour contrôler les éventuels facteurs de confusion (âge de la mère, ATCD de malformations, pathologies maternelles,...)

Analyses multivariées :

Une Analyse Factorielle des Correspondances (AFC) est effectuée dans le but de :

- Repérer des médicaments dont la répartition de l'exposition selon les malformations de l'enfant est anormalement différente de la répartition des malformations chez les enfants non exposés (= à aucun médicament) : la 'disproportionnalité statistique' observée pouvant traduire un potentiel effet tératogène du médicament.
- Repérer des malformations dont la répartition selon l'exposition aux médicaments est anormalement différente des autres malformations : cette-ces malformation(s) étant alors susceptible(s) d'avoir des médicaments comme facteurs de risque.
- Repérer des associations (proximités) malformations/médicaments, qui traduiraient un potentiel lien de causalité entre ce médicament et cette malformation.
- Repérer des groupes de malformations et de médicaments, qui traduiraient le fait que des médicaments peuvent potentiellement avoir des effets tératogènes comparables (mêmes organes cibles), que des malformations peuvent potentiellement être causées par les mêmes molécules et qu'une éventuelle causalité existe entre un groupe de médicaments aux effets comparables et un groupe de malformations aux causes comparables.

Un *clustering* hiérarchique est aussi effectué pour hiérarchiser les malformations, avec pour score de dissimilarité la somme des carrés des écarts de la fréquence selon les médicaments et, d'autre part, pour déterminer s'il y a des groupes de malformations associés et ayant donc des causes comparables. Le nombre de clusters est déterminé par la *gap-statistic*.

Enfin, une *heatmap*, qui représente graphiquement la fréquence des associations médicaments/malformations, avec *clustering* hiérarchique de ces deux facteurs est réalisée pour visualiser les groupes de malformations/médicaments.

Validation des algorithmes : Ces algorithmes ont été appliqués sur la base de données des malformations de 2006 à 2015 de Remera pour tester l'outil. Les associations apparues sont cohérentes avec la littérature.

Validation de l'outil informatique : Un des objectifs du travail de détection des signaux est d'améliorer l'alerte en présence de signaux faibles, grâce à aux outils informatiques et statistiques validés en partenariat avec le CRPV, qui apporte son expertise pharmaco-toxicologique.

Veille scientifique : La veille scientifique des possibles associations médicaments/malformations est effectuée en routine. Lorsqu'une association est signalée dans la littérature, une étude ad hoc est réalisée sur la base de données REMERA (régression binomiale à plusieurs facteurs avec contrôle des facteurs de confusion). Les résultats, quels qu'ils soient, sont ensuite transmis au CRPV. La mise en place d'une veille automatisée avec une application de réception de l'information à l'aide d'un fil RSS a du être repoussée en 2017 et 2018 pour des raisons financières.

⁹ les corrections de type Family-Wise Error Rate comme Bonferroni étant trop conservatifs dans notre cas



Dépakine : de 2 150 à 4 100 enfants victimes de malformations en France depuis cinquante ans

Ces estimations ont été publiées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et l'Assurance-maladie.

La Dépakine

Principe actif Valproate de sodium
Laboratoire Sanofi puis génériques

Traitement Épilepsie et troubles bipolaires (Dépakote, Dépakine)

Risques Exposition in utero

Malformations 10%

Retards intellectuels, marche

Cas d'autisme Jusqu'à 40%

50 000 à 70 000 victimes possibles depuis 1967 Apesoc

14 322 femmes enceintes «exposées» au valproate de sodium entre 2007 et 2014 ANSM

Environ 450 enfants nés avec des malformations entre 2006 et 2014 Igas

Sources : Inspection générale des affaires sociales (Igas), Association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anticonvulsivant (Apesoc), Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) © AFP

Les effets de la Dépakine © AFP / Alain Barromet, Sabrina Blanchard

LE MONDE | 20.04.2017

« En août 2016, un premier travail pharmaco-épidémiologique à partir des bases de données de l'Assurance-maladie avait chiffré à 14 400 le nombre de femmes enceintes exposées au valproate entre 2007 et 2014. De son côté, l'épidémiologiste Catherine Hill avait estimé qu'en cinquante ans de commercialisation, ces médicaments avaient été impliqués dans environ 3 000 cas de malformations, et 12 000 troubles neurodéveloppementaux, les deux pouvant s'associer chez un même enfant.

Le deuxième volet du programme d'études ANSM-Assurance maladie, dévoilé jeudi 20 avril, a permis d'explorer vingt-six types de malformations majeures chez des enfants exposés au valproate sur la période de début 2011 à mars 2015. C'est, en effet, depuis 2011 qu'il est possible de chaîner dans les bases de données les informations entre une mère et son enfant. Au total, près de 2 millions de femmes enceintes ont été recensées, dont 1 345 ont été exposées au valproate dans une indication d'épilepsie, 978 pour une maladie bipolaire. Cinquante-neuf cas de malformations ont été identifiés chez les enfants de ces femmes exposées (43 dans le contexte d'épilepsie, 16 dans celui de maladie bipolaire). »

En savoir plus sur <http://www.lemonde.fr/sante/article/2017/04/20/depakine-de-2-150-a-4-100-malformations-en-france-depuis-cinquante-ans>

Rappel données Remera rapportées en 2015 pour le Valproate de sodium et ses sels

REMERa : Rhône, Isère, Ain/Savoie, Loire : 9 ans (2006-2014) :

↳ Pour la seule période 2006-2014, postérieure aux recommandations :

37 cas / 523 797 naissances « Remera » → 503 cas / 7 122 476 naissances France métropolitaine

[IC à 95% : 461-549]

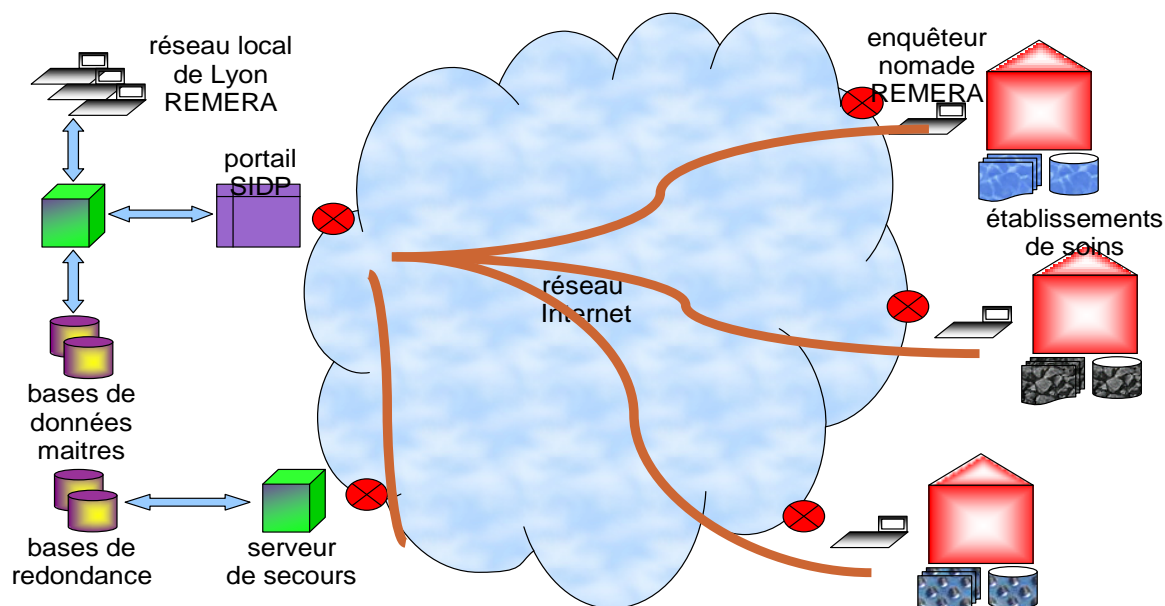
= 0,71 cas pour 10 000 naissances [0,65-0,77] Vivants, MFIU, morts-nés/décès néonatal et IMG inclus.

FRANCE : de janvier 1967 à décembre 2014 (43 ans)

Sur cette période il y a eu **37 346 763** naissances (Insee). Si les prescriptions des années 1970 de valproate de sodium sont comparables (indications, posologies, ...) à celles des années 2006-2014, alors ce sont environ **2652** [IC à 95% : 2427- 2876] enfants exposés et porteurs de malformations qui seraient nés, vivants ou non, pendant cette période selon des extrapolations réalisées à partir du registre Remera.

Ces extrapolations rejoignent celles de l'ANSM (« Entre 2150 et 4100 »).

Système informatique global



En termes d'infrastructure, une stratégie à long terme a été adoptée selon les axes suivants :

- ⇒ Le registre gère, administre, développe et maintient ses outils informatiques et son système d'information (SI). Ce qui lui donne une maîtrise totale de la qualité et de la sécurité de ces moyens. Par ailleurs, les parties du système d'information destinées à servir ou à interagir avec l'extérieur ou le grand public ont été déportés vers un hébergement tiers afin de les isoler du système interne du Registre, de ses outils et des données qui doivent être protégées.
- ⇒ La sécurité interne du Registre a été renforcée par la fermeture des points d'entrée du réseau, le maintien d'un pare-feu, la mise en place d'un outil de détection des intrusion (IDS), le masquage de son réseau wifi à la détection par des appareils tiers, la mise en place d'un Réseau Virtuel Privé qui permet au postes nomades - et eux seulement - d'accéder au système d'information.
- ⇒ La sécurité physique des outils et des données a également été renforcée par le chiffrement des disques durs des serveurs qui les hébergent. Les données sont également chiffrées sur les postes de travail des personnels du Registre ; ces données chiffrées sont sauvegardées et dupliquées sur un stockage interne au Registre.
- ⇒ La politique de sauvegarde et de redondance des données, mais également des outils du système d'information, a été redéfinie. Les machines virtuelles qui contiennent les outils et les données sont chiffrés et sauvegardés chaque soir sur un serveur de stockage interne. Une copie de chaque machine virtuelle chiffrée est également stockée sur un serveur externe au Registre.
- ⇒ Afin d'assurer une reprise d'activité rapide en cas de vol ou de dégâts physiques importants, un serveur de secours configuré à l'identique du serveur principal est à disposition. Les postes de travail nomades et les disques durs de sauvegarde sont gardés dans le coffre-fort du Registre.

En termes d'exploitation, la stratégie a évolué en fonction des évolutions du SI:

- ⇒ Le recours à des machines virtuelles nomades n'est plus nécessaire, du fait de la mise en place d'un VPN et la généralisation de l'utilisation des téléphones portables et des accès Wifi tiers pour accéder au SI du Registre.
- ⇒ Le développement interne et la mise en production progressive d'une nouvelle application de gestion de la base de données du Registre doit permettre des accès facilités et sécurisés qui rendent invalides les bases locales nomades et leur complexité d'utilisation et de maintien en cohérence avec la base de données centrale.
- ⇒ A terme, un projet d'ETL et d'entrepôt de données devrait permettre d'élargir le spectre des sources des données intégrées à la base centrale du Registre, tout en lui permettant d'intégrer des sources de données plus anciennes également.

Quant à l'application SIDP (saisie des informations de dossier patient) au cœur du système d'information du Registre, des procédures de gestion des doublons ont été élaborées et évaluées :

Principaux champs utilisés pour la recherche de doublons :

- ⇒ Détection des doublons potentiels en aval, soit lors des processus réguliers de consolidation des bases de données ;
- ⇒ Traitement générique ou spécifique des doublons avérés selon les configurations ;
- ⇒ Prévention des doublons par la proposition de candidats en amont, soit lors de la saisie de nouveau dossier.

Principaux champs utilisés pour la recherche de doublons :

- Nom du patient,
- Prénom du patient,
- Maternité et/ou département de naissance,
- Date de naissance,
- Sexe,
- Nom du parent.

Critères principaux, isolés ou combinés :

1. Inclusion ou similarité de noms de patient.
2. Inclusion ou similarité de nom de patient et de nom de parent (test bidirectionnel).
3. Inclusion ou similarité de noms de parent, en particulier de noms de mère.
4. Identité du département ou de la maternité de naissance.
5. Inclusion des dates de naissance dans un intervalle de 210 ou 280 jours.
6. Inclusion ou similarité de prénoms de patient.
7. Identité des sexes.
8. Proximité des longueurs de nom ou prénom.

⇒ Précisions sur la portée des opérateurs de comparaison :

- Inclusion : analyse par préfixe, suffixe, par infix.
- Similarité : analyse scripturale, analyse sonore.

Transfert de données à Eurocat

Du fait de la cessation des activités d'Eurocat en décembre 2014, le Conseil d'Administration du registre a pris conseil auprès d'un juriste pour étudier la convention adressée par JRC/ Eurocat. Ce dernier a proposé des amendements à la convention présentée par Eurocat à la signature, concernant notamment l'obtention de garanties de sécurisation de la base Eurocat désormais située sur le territoire italien, afin de respecter les exigences du droit français et communautaire en matière de flux, de protection des données, ainsi que d'information des personnes. Un dédommagement financier permettant de couvrir une partie du travail réalisé jusqu'à présent gracieusement par Remera pour Eurocat a été également demandé.

Remera n'a reçu de JRC/Eurocat aucune garantie de respect des règles encadrant la protection des données à caractère personnel et des libertés individuelles¹⁰. Ces deux demandes ayant été rejetées, la convention n'a pu être signée.

Il reste que le CER, SpF et l'Inserm ont demandé à Remera d'envoyer à Eurocat les données individuelles contenues dans la base du registre¹¹. Remera, responsable des données qui lui sont confiées, a dû rappeler qu'une telle exigence de transmission de données de santé individuelles contrevenait au principe d'information des parents **préalable** à une éventuelle transmission des données à un tiers.

En outre, nul ne peut ignorer que les données potentiellement identifiantes contenues dans la base du registre (susceptibles d'être aisément ré-identifiées par corrélation et inférence sur des données individuelles de date/lieu de naissance/âge maternel/type de malformation, commune de résidence), relèvent de deux types d'accès encadrés et contrôlés :

- Les accès sur projet, avec autorisation CNIL
- Les accès permanents : reconnus à des « services de l'Etat, établissements publics et organismes » en raison de leurs missions de service public et listés par le décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement des données à caractère personnel, dénommé « Système National des Données de Santé ».

Aussi, Remera ne peut s'exonérer de ses obligations et adresser des données individuelles pseudo-anonymisées, potentiellement identifiantes, à JRC Eurocat, qui plus est à des fins d'accès permanent.

Remera, comme la plupart des grands registres européens de malformations (Suède, Espagne, Rép. Tchèque, Finlande, Danemark) et non européens (Australie, Canada, Argentine, Nelle Zélande), continuera à transmettre des données agrégées vers JRC/Eurocat et à participer aux projets de recherche internationaux initiés par Eurocat.

¹⁰ Directive 95/46/CE relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données ; Règlement (CE) n°45/2001, Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne et [Convention 108 pour la protection des personnes à l'égard du traitement automatisé des données à caractère personnel](#) ; Règlement européen sur la protection des données, adopté le 27 avril 2016, applicable et opposable à tout responsable de traitement et sous-traitant à compter du 25 mai 2018 ; Nom et qualité du responsable du traitement, architecture et sécurisation du système informatique (chiffrement, protocole de sécurisation,...).

¹¹ « Il est demandé au registre que tout soit fait, dans la mesure du possible, pour que les données antérieures soient également fournies à EUROCAT ».

Alertes locales survenues au cours de l'année

- Agrégat malformations avec anomalies génétiques, signalé par un médecin du travail dans un laboratoire de recherche médicale (cancer) : fourniture et analyse de données en lien avec le service de génétique de l'HFME et la CIRE Rhône Alpes.
- Interrogation d'un chirurgien au sujet d'une éventuelle association escitalopram et séquence Pierre Robin.
- Agénésie rénale bilatérale chez l'enfant d'une femme exposée aux substances utilisées dans un garage automobile (analyse, bibliographie, envoi de données) + signalement Toxicovigilance n°20170904130440832
- Réponse à l'alerte signalée par SpF au sujet d'un éventuel cluster d'anoties signalé par le CHU de Limoges : Analyse et fourniture de données.
- Exposition paternelle au methotrexate et anomalie de la macula chez l'enfant. HFME.
- Exposition au tamoxifène en début de grossesse. Pharmacovigilance.

Requêtes particulières

(= réponses du registre aux attentes des professionnels de santé, des chercheurs, des agences de santé, des futurs professionnels)

Il s'agit notamment de demandes émanant de la communauté scientifique portant sur l'envoi de données groupées ou individuelles (anonymisées et rendues non identifiables conformément à la loi dite Informatique et Libertés, du 6 janvier 1978). Toutes les extractions, analyses, mises en forme de tableaux et courbes de prévalence ont été réalisées à titre gracieux dans la semaine qui a suivi la demande, ainsi que les demandes de soutien méthodologique.

- Anomalies rénales pouvant nécessiter une greffe (prévalences, devenir), Pr Dubernard.
- Malformations liées à des anomalies métaboliques. Dr Massardier HFME
- Fourniture de données de prévalence Cornelia de Lange avec analyse des signes d'appel en période prénatale pour un médecin expert dans le cadre d'une procédure judiciaire. Paris.
- Etude rétrospective du diagnostic échographique anténatal sur l'ensemble des départements surveillés par Remera au cours de la période 2006- 2014. CFEF, Paris.

Requêtes émanant de patients ou associations de patients (Assedea, Apesac):

- Depuis la parution dans la presse de « l'affaire Valproate », de nombreux appels au registre ont été adressés au service de génétique clinique de l'HFME (Pr Edery, drs A. Putoux et G. Lesca) pour diagnostic, prise en charge > croisements et notifications ou documentation dans la BDD.
- Réponses aux sollicitations des parents d'enfants atteints d'agénésie du membre : prévalences, formes cliniques, facteurs de risque, etc.
- Fourniture de données d'expositions, à la demande de familles, dans le cadre de procédures judiciaires (valproate).

Travaux de santé publique

(Valorisation des données, participation à des réseaux, rayonnement du registre et communications orales) :

- Les données (agrégées) du registre sont accessibles gratuitement à partir du site web mis en place en 2011 : <http://remera.fr>

Par ailleurs, tout chercheur, praticien qui en fait la demande peut obtenir des données individualisées, anonymes et non indirectement identifiables, dans les 48 heures suivant sa demande.

- Dans le cadre de la réflexion sur la refonte du dispositif de surveillance des malformations en France, débutée en mars 2016 et initiée par le ministère et le Directeur Général de la Santé, rédaction d'un chapitre consacré à la « Mise à disposition des données des registres ».
- A la demande de la Société de Toxicologie Clinique, mission de relecture du texte des Recommandations de bonne pratique « Exposition au mercure organique et grossesse ». Les textes ont été finalisés et ont obtenu le label HAS attestant du suivi de la méthodologie HAS dans la rédaction de ces recommandations.

Les textes sont consultables en suivant les liens ci-dessous :

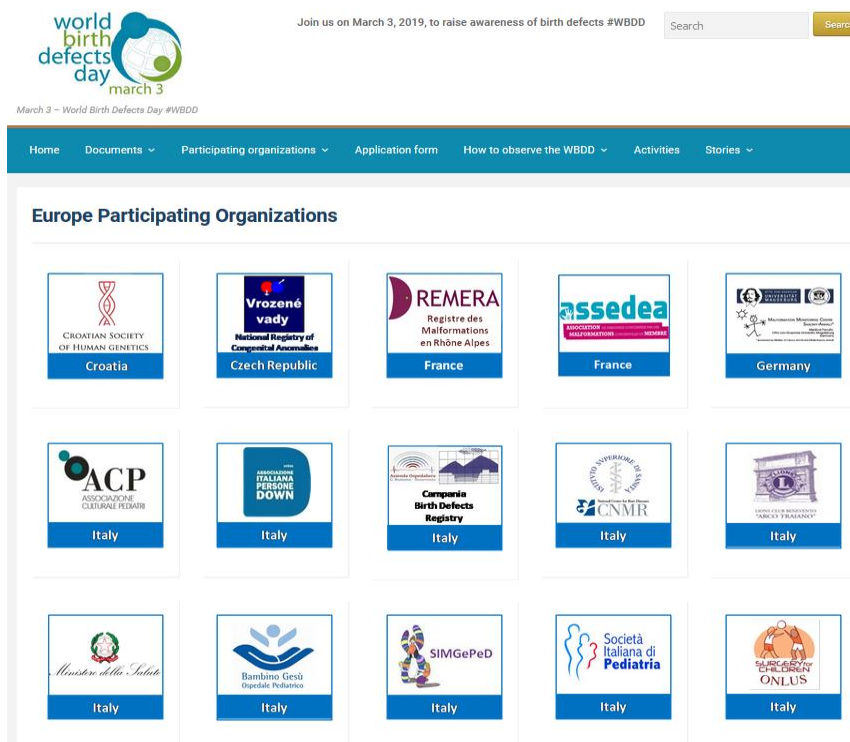
Argumentaire : http://www.toxicologie-clinique.org/HAS/MerGuTox_Argumentaire_VF.pdf

Synthèse : http://www.toxicologie-clinique.org/HAS/MerGuTox_Synthese%20VF.pdf

Texte court : http://www.toxicologie-clinique.org/HAS/MerGuTox_Texte%20Court_VF.pdf

- En partenariat avec le CRPV de Lyon, intervention dans la formation des évaluateurs 'Grossesse et médicament » de l'ANSM
- Contribution à un travail de recherche (M2) portant sur l'analyse du coût efficacité du dépistage échographique des malformations (fourniture données, aide à la classification, suivi et correction des travaux)
- Arthrogrypose : présentation des données du registre lors de la session du conseil scientifique de l'Alliance Arthrogrypose.
- A la demande équipes CHU de Lyon, présentation des données du registre concernant une classe de malformations (anencéphalies, cardiopathies congénitales, études de clusters) dans le cadre des sessions hebdomadaires de télémédecine.
- DGS/HCSP – HAUT CONSEIL DE SANTE PUBLIQUE/MPR – MISSION PROSPECTIVE ET RECHERCHE) : Audition sur les orientations de la « politique globale et concertée de l'enfant »
- Participation au groupe de travail initié par le CFEF (Collège Français d'Echographie Fœtale) dédié à l'ontologie des données
- Pour le CFEF : Etude rétrospective du diagnostic échographique anténatal des TGV, tétralogie de Fallot, Spina bifida, Fentes palatines et labio-palatines, en vue d'une communication orale (Dr R.Bessis)
- Intégration de la gouvernance du projet de création d'un Institut Universitaire de Prévention : PRESAGE : Le projet d'un institut universitaire de prévention et de santé globale à Lyon a été rédigé grâce à la contribution, de responsables d'entités ou d'équipes de recherche impliquées dans des activités de prévention et de santé publique sur le bassin lyonnais. Présentation prévue à l'Université Lyon1 le 29 juin 2018.
- Participation au World birth defect day : <https://www.worldbirthdefectsday.org/europe->

[participating-organizations/](#): Le rayonnement des données de Remera et son implication dans la surveillance et la recherche pour la prévention des malformations s'illustrent dans sa participation au WORLD BIRTH DEFECT DAY (avec l'association ASSEDEA, REMERA est le seul registre français participant à cette journée de sensibilisation sur les 50 organisations européennes participantes, cf. extrait ci après).



- Présentation de la base de données du registre à l'occasion de la journée annuelle du Centre de Ressources Autisme de Lyon (en vue de croiser les données malformations et anomalies développement)

Etudes collaboratives réalisées ou finalisées / PUBLICATIONS :

- **Assisted Reproductive Technologies and imprinting disorders : Results of a study from a French congenital malformations registry.**

Uk A, Collardeau-Frachon S, Scanvion Q, Michon L, Amar E. Eur J Med Genet. 2018 May 15. pii: S1769-7212(18)30165-4.

- **Pregnancy outcomes in women on metformin for diabetes or other indications among those seeking teratology information services.**

A. Panchaud, V. Rousson, T. Vial, N. Bernard, D. Baud, E. Amar, M. De Santis, A. Pistelli, A. Dautriche, F. Beau-Salinas, M. Cassina, H. Dunstan, A. Passier, YC. Kaplan, MK. Duman, E. Maňáková, G. Eleftheriou, G. Klinger, U. Winterfeld, LE. Rothuizen LE, T. Buclin, C. Csajka, S. Hernandez-Diaz. Br J Clin Pharmacol. 2017 Dec 7.

- **Malformations et facteurs environnementaux.**

E. Amar. Rev. Méd. Périnat. (2017) 9:73-80

- **Quand un agrégat de malformations rencontre une agence de santé publique : une impression de déjà-vu ?**

E.Amar. Environnement, Risques & Santé Volume 15(numéro 6):465-8 · December 2016; DOI: 10.1684/ers.2016.0922

Etude exploratoire sur les inégalités territoriales, environnementales et sociales de santé.

Une étude exploratoire à l'initiative de la Région Rhône-Alpes, a été conduite par l'ORS Rhône-Alpes et Air Rhône-Alpes pour apporter les éléments nécessaires à la réalisation de travaux régionaux sur les inégalités territoriales, environnementales et sociales de santé (ITESS). Remera a participé à la rédaction de ce travail qui s'inscrit dans les objectifs des Plans Nationaux et Régionaux santé-environnement (PNSE et PRSE).
http://www.air-rhonealpes.fr/sites/ra/files/atoms/files/etude_exploratoire_iteess_rhone_alpes.pdf

- **First-trimester exposure to valproic acid treatment in bipolar disorders: a prospective comparative study using the Terappel database**

H. Ottomani · A. Gouraud · A. P. Jonville-Bera · A. Dautriche · P. Carlier · **E. Amar** · T. Vial
Fundamental and Clinical Pharmacology May 2014.

- **Pregnancy outcome after first trimester exposure to valproic acid used in bipolar disorders.**

Ottomani H, Gouraud A, Jonville-Bero AP, Dautriche A, Carlier P, **Amar E**, Vial T.
Birth Defect Research Part A 2014; 100:519-559

- **Pregnancy outcome following maternal exposure to metformin: preliminary results of a collaborative ENTIS and Motherisk study.**

Panchaud A, Baud D, Vial T, Bernard N, **Amar E**, Winterfeld U, Rothuizen LE, Dautriche A, Beau-Salinas F, Pistelli A, Dunstan H, Kaplan YC, Kadioglu Duman M, Manakova E, Eleftheriou G, Klinger G, Buclin T, Csajka C, Hernandez-Diaz S, Koren G. Conference: ENTIS OTIS meeting, At Toronto, Volume: Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology 2014; 100(7):521.

Les Publications antérieures à 2014 sont disponibles sur le site web du registre :

https://www.remera.fr/?page_id=60

Formation initiale des professionnels de santé.

Epidémiologie des malformations congénitales. Sensibilisation à l'intérêt de la notification des expositions. Interventions de 2 à 3 heures chacune.

Les futurs professionnels de santé ont été formés et sensibilisés :

- A la part des expositions (médicaments, environnement) dans la genèse des malformations congénitales, en vue d'améliorer la prévention notamment

- A l'intérêt d'obtenir ces informations, tant pour la clinique que pour la surveillance (alerte) et la recherche étiologique.

Aussi, en plus des présentations orales faites en direction des médecins du travail, des internes de santé publique, des pédiatres dans le cadre d'EPU, une information visant à sensibiliser les futurs professionnels chargés de remplir les dossiers médicaux est apportée auprès des publics suivants :

Ecole de Sages-femmes, Bourg en Bresse et Lyon

Partenariats

Depuis sa création en 2007, le registre Remera a mis en place des partenariats et en a initié chaque année des nouveaux afin d'échanger des données, de les valoriser, de sensibiliser les professionnels à l'intérêt clinique et épidémiologique des registres et pour mutualiser les moyens afin de limiter ses coûts. Les différents partenaires du registre sont les suivants :

- **Le service de Pharmacovigilance des Hospices Civils de Lyon : un protocole de collaboration permet:**
 - Les échanges de données entre CRPV et registre,
 - La mise en place d'une liaison informatique sécurisée permettant le transfert de données (gain de temps et d'efficacité)
 - Le croisement des données (mesure de l'exhaustivité du registre),
 - La mise en œuvre de projets communs de recherche

- **HyperCube®**, il s'agit d'une technologie d'analyse de données fondée sur une approche mathématique capable d'extraire de bases de données complexes les combinaisons de facteurs à l'origine des phénomènes. <http://www.bearingpoint.com/fr-fr/7-7517/bearingpoint-sengage-et-met-a-disposition-de-la-recherche-medicale-une-technologie-revolutionnaire-danalyse-de-donnees-hypercubereg-et-obtient-des-premiers-resultats/>
<http://www.cadredesante.com/spip/infos/breve/un-exemple-d-intelligence-artificielle-au-service-de-la-recherche.html>

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

- **L'ORS** (Observatoire Régional de la Santé) : une convention de partenariat a été signée en 2012, elle vise essentiellement à mettre à disposition les ressources humaines nécessaires à la réalisation d'études conjointes (inégalités de santé et malformations, malformations et territoires, par exemple).

- **Le réseau Eléna** (Réseau périnatal Loire, Nord Ardèche) : échanges de données : la Sage-Femme responsable du réseau facilite l'accès aux données du CHU, Remera lui renvoie les données relatives à l'ensemble de la Loire

- Le **RHEOP** (Registre du Handicap de l'Enfant et Observatoire Périnatal de l'Isère et des 2 Savoie) :
⇒ Une mutualisation des moyens a été mise en place en 2009 : les enquêtrices de Remera Isère et Rhône sont chargées de collecter les données de ces deux départements à la fois pour Remera et pour le Rheop.

- **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 en Italie. Le registre est membre associé de ce réseau, participant à la publication de résultats d'épidémiologie descriptive. Remera adresse, chaque année et systématiquement, les données agrégées contenues dans sa base.
- **L'Université Lumière Lyon 2** : Un projet d'étude conjointe mobilisant les données du registre a été déposé fin 2013, il a reçu l'accord et le financement de l'Université et a débuté en novembre 2013. Il s'agit de mesurer les effets de la loi de 2005 sur l'intégration scolaire des enfants en situation de handicap (cf. paragraphes suivants).
- **L'Institut Présage (Institut universitaire de Prévention Globale)**, dont le lancement est prévu fin juin 2018 et qui regroupe toutes les équipes (hospitalières, universitaires, associatives) qui travaillent dans le champ de la prévention.

Projets de recherches et études en cours

- 1) **Hypospadias et facteurs environnementaux** : premiers résultats de l'étude cas-témoins réalisée par Remera présentés lors du congrès européen d'épidémiologie de LYON les 4 et 5 juillet 2017
- 2) **Projet DEPARE au sein de la Cohorte AGRICAN (DEterminants Professionnels Agricoles et effets sur la Reproduction et le développement de l'Enfant)**

Mise en place d'une cohorte mère-enfant pour documenter les effets des expositions professionnelles aux pesticides sur le développement de l'enfant

En collaboration avec Romain Pons, Pierre LEBAILLY, MCU *Inserm 1086* (Cohorte AGRICAN) et Sylvaine CORDIER, DR *Inserm UMR 1085 Irset*.

Il s'agit d'un partenariat avec l'unité *Inserm UMR 1086 "Cancers et Préventions"* basé au Centre régional de lutte contre le cancer François Baclesse, à Caen, dans l'équipe de recherche épidémiologique en charge de l'étude AGRICAN sous la direction de Pierre Lebailly. Cette cohorte nationale a pour objet l'étude des risques de cancers chez une population composée de 180 000 agriculteurs (actifs ou retraités).

Un projet de recherche a été financé afin de mettre en place, au sein de la cohorte Agrican, une nouvelle étude dont les objectifs sont d'étudier les effets des expositions professionnelles agricoles sur le déroulement de la grossesse et le développement de l'enfant.

Il a été envisagé d'étudier l'ensemble des grossesses de la cohorte Agrican depuis 2005. Le Registre des Malformations Remera couvre une zone incluse dans l'étude (département Isère) et est donc susceptible d'avoir enregistré des cas de malformations congénitales issus de femmes participant à notre étude. Il va donc s'agir de croiser les données de la cohorte Agrican avec les données Isère du Registre Remera.

Début : Octobre 2014



3) Etude Cerebral Palsy (financement Cerebral Palsy) :

La paralysie cérébrale (PC) constitue le handicap moteur le plus fréquent chez les enfants, avec un taux de prévalence estimé à 2 pour 1000 naissances vivantes. Le réseau de registres européens SCPE (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe) a permis ces 20 dernières années de contribuer significativement à la surveillance épidémiologique de cette déficience.

La prévalence des anomalies congénitales est de l'ordre de 3 à 6 % de la population. Des études utilisant les données de registres ont montré que les enfants avec PC présentaient davantage de malformations congénitales que les enfants en population générale, avec une fréquence allant de 15 à 40%. La présence d'anomalies congénitales est plus élevée chez les enfants atteints de lésions cérébrales ou chez ceux pour lesquels une origine post-néonatale à la PC a été reconnue. Les études existantes sur PC et anomalies congénitales ont été réalisées sur des petits effectifs. Etant donné que la PC est relativement rare et que la diversité des anomalies congénitales est grande, il est nécessaire de travailler sur un nombre de cas important pour obtenir des résultats robustes.

Le projet Comprehensive CA-CP study, "Combining congenital anomaly (CA) and cerebral palsy (CP) data for a comprehensive investigation into opportunities for prevention", a pour objectif d'apporter des connaissances sur les étiologies de la PC par une analyse approfondie du rôle des anomalies congénitales. Il est porté par la Cerebral Palsy Alliance (Université de Sydney, Australie), et soumis à l'avis du comité d'éthique australien NHMRC National Statement on Ethical Conduct in Human Research. Cette étude en population internationale propose de lier les données de registres d'enfants avec PC nés entre 1991 et 2009 avec les données de registres de surveillance des anomalies congénitales, en Europe et en Australie. Cette étude associe donc le réseau SCPE, le réseau EUROCAT (réseau des registres Européens d'anomalies congénitales) et l'Australian Cerebral Palsy Register (collaboration des registres Australiens de PC).

Le département de l'Isère est le seul en France où ces deux types de registres coexistent, grâce au RHEOP (Registre du Handicap de l'Enfant et Observatoire Périnatal) et à REMERA (Registre des Malformations en Rhône-Alpes). REMERA sera en charge de réaliser l'appariement des données des deux registres, puis de transmettre les données aux investigateurs du registre australien Cerebral Palsy Alliance.

Population concernée :

Il s'agit d'enfants avec PC nés entre 1991 et 2009 enregistrés dans la base de données du RHEOP. Les données sur les anomalies congénitales de ces enfants seront récupérées après appariement individuel avec la base de données du registre REMERA.

Méthode d'observation ou d'investigation retenue :

Il s'agit d'une étude en population faisant le lien entre les données d'enfants avec PC enregistrées dans les registres de PC et les données portant sur les anomalies congénitales de ces enfants, enregistrées dans les registres d'anomalies congénitales.

4) Projet CHILD : Child Health Inequalities Determinants (Financement Fondation de France)

Etude faisant suite à l'étude "equit'area" <http://www.equitarea.org/index.php/fr/>

La recherche visant à améliorer les connaissances sur les effets sanitaires des facteurs environnementaux chez les nouveau-nés vivant dans une situation de défaveur socio-économique est ainsi particulièrement pertinente.

Au regard de l'interrogation générale « *Quelles sont les constructions socio-territoriales qui aboutissent à la persistance voire l'augmentation des inégalités de santé dans l'agglomération de Lyon et de Paris-Petite Couronne?* », ce projet abordera, en combinant différentes sources de données recueillies à l'échelle individuelle ou à une fine échelle spatiale, les questions suivantes :

Quel est le rôle des expositions environnementales, de l'accès à des aménités et des caractéristiques socio-économique des personnes et des territoires dans les disparités santé du nouveau-né ?

Comment s'opère la conjonction des facteurs induisant une vulnérabilité des femmes enceintes ou du nouveau-né (défaveur socio-économique, faible recours et accès aux soins ou à d'autres aménités, ou milieu de vie marqué par des nuisances environnementales) ?

Ce projet est structuré en 3 étapes successives et complémentaires :

- Description des disparités socio-territoriales au regard d'une variété d'expositions environnementales (pollution atmosphérique, bruit ...) et d'aménités (espaces verts et accès aux professionnels de santé). Cette étape vise plus particulièrement à évaluer si certains groupes de population subissent plus que d'autres un cumul d'expositions environnementales « néfastes », de défaveur socio-économique et d'un accès plus réduit à différents services.
- Description des inégalités sociales de santé vis-à-vis de la distribution spatiale de différents évènements de santé observés chez le nouveau-né (mortalité infantile et néonatale, malformations congénitales, faible poids de naissance et naissance avant terme). L'objectif est d'examiner si le risque sanitaire chez le nouveau-né est plus élevé dans les zones plus défavorisées, même après prise en compte des caractéristiques socio-économiques individuelles des parents.
- Examiner comment la relation entre un évènement de santé observé chez le nouveau-né et des expositions environnementales ou d'accès aux aménités est socialement différenciée.

L'analyse de ces résultats combinés à ceux obtenus aux deux étapes précédentes permettra d'améliorer notre connaissance sur les mécanismes par lesquels l'environnement urbain et l'accès aux professionnels de santé contribueraient aux disparités socio-spatiales de santé du nouveau-né.

Coordonnateurs :

- Olivier Blanchard, responsable de la construction des expositions environnementales
- Denis Zmirou-Navier, responsable de la mise en place de l'étude cas-témoins
- Séverine Deguen, en plus du suivi de l'ensemble du projet, assurera le bon déroulement des analyses statistiques mise en œuvre par Cindy Padilla et Wahida Kihal.
- Emmanuelle Amar, responsable des données malformations.



5) Deux projets d'études collaboratives avec des registres affiliés à ICBDSR ont démarré fin 2014.

- a. Le premier porte sur l'évolution des prévalences d'hypospadias. Les deux coordinateurs ont été identifiés (AJ Agopian, Université du Texas, USA et Natasha Nassar, Université de Sidney, Australie) et le design de l'étude est en cours. **Publication en cours**
- b. Le deuxième projet, intitulé "**Prenatal diagnosis and congenital heart defects**" a obtenu des accords de participation de 15 registres internationaux. Le registre Remera fait partie du comité de pilotage de cette étude dont le protocole a d'ores et déjà été validé par l'ensemble des participants. **Publication en Cours**

6) **Remera , avec les CRPV (Dr T.Vial) et l'Unité de recherche EA7323- Université Paris Descartes (Dr JM Treluyer)** a répondu à l'appel à Projet de l'ANSM portant sur la création d'un Réseau National Structurant « Produits de santé et grossesse », dénommé MESANGE.

Perspectives

A l'issue des auditions sollicitées par l'IGAS (valproate) en septembre 2015, les besoins des cliniciens, des parents, des chercheurs et des pouvoirs publics en matière de surveillance et alerte vis-à-vis du risque malformatif ont émergé et tous ont convergé dans la même direction, soulignant l'impérieuse nécessité de pouvoir disposer de données robustes, objectives et opposables, telles celles fournies par le registre.

A l'heure actuelle en effet, les données du PMSI ne permettent pas de remplacer les données issues des registres (plus de 30% des données de malformations sont inconnues du PMSI et environ 20% des codes affectés sont erronés). En revanche, les avancées technologiques, réglementaires et sociétales en matière d'ouverture des données (PNDS) et croisement avec celles du Sniiram et autres BDD, sont une opportunité. La mission de préfiguration du « Health Data Hub » un laboratoire d'exploitation des données de santé, lancée par Madame A.Buzyn, ministre de la santé, en témoigne.

Pour le registre, il s'agit de tirer parti des analyses et des recommandations réalisées par les experts de l'IGAS, par les cliniciens, les associations et les usagers afin que la France puisse disposer d'un outil capable d'identifier et de mesurer le risque malformatif/tératogène en population et d'alerter en temps réel les autorités sanitaires le cas échéant.

Dans cette optique, une réflexion a été menée par le registre Remera en partenariat avec les services de génétique du centre de référence des anomalies du développement, le CFEF, les CPDPN et le CRPV. Un projet a été déposé à la DGS en 2016. Il n'a pas reçu de réponse.

Le registre s'inscrivait pourtant dans la réflexion initiée par le Pr Benoit Vallet, visant à mettre en place une fédération des registres, en France. Malheureusement, fin 2017, l'Inserm décidait de suspendre le financement de Remera, l'excluant par conséquent, dudit dispositif.

Enfin, le Conseil Régional AURA qui finançait le registre, a annoncé cesser son financement.

Début 2018, les Hospices Civils de Lyon ont alerté le Directeur Général de la Santé sur la situation précaire du registre non financé et donc menacé à courte échéance de fermeture.

Le Pr Collardeau Frachon lui a également adressé un courrier évoquant la fermeture prochaine du registre. Enfin, tous les chefs de service (maternité, CPDPN,...) ont rédigé un courrier à l'attention du Pr J. Salomon, insistant sur l'apport du registre et son rayonnement international.

Au 21 juin 2018, aucun de ces courriers n'avait reçu de réponse.

Résultats :

Définitions et précisions sur certains indicateurs utilisés dans ce rapport :

Enfant né sans vie/ enfant mort-né (Définition Insee) :

En règle générale, un enfant doit être déclaré à l'état civil dès lors que la gestation a duré **au moins 180 jours**.

Depuis mars 1993, **un acte « d'enfant sans vie »** est dressé uniquement **s'il n'est pas établi que l'enfant est né vivant et viable**. Il en est ainsi :

- lorsque l'enfant, sans vie au moment de la déclaration à l'état civil est né vivant, mais non viable. L'officier de l'état civil dresse l'acte sur production d'un certificat médical quelle que soit la durée de gestation ;
- lorsque l'enfant est décédé avant la déclaration de naissance à la mairie, sans certificat médical précisant qu'il est né vivant et viable ;
- lorsque l'enfant est mort-né.

En 2008, un changement législatif a eu lieu. Le décret n°2008-800 du 20 août 2008 a redéfini la notion d'enfant sans vie. Désormais, l'acte d'enfant sans vie est établi sur la base d'un certificat médical d'accouchement. **Les (anciens) critères de durée de gestation (22 semaines d'aménorrhée), ou de poids (500 grammes), ne sont plus pris en compte.**

Ce changement législatif a entraîné **depuis 2008 une augmentation du nombre d'enfants sans vie.**

En l'absence d'un registre national d'informations périnatales permettant, entre autres informations collectées, de recenser les décès en disposant du poids de naissance, de l'âge gestationnel et de la cause probable de décès, les données françaises sur les enfants sans vie ne peuvent plus être comparées à celles des autres pays (pour qui les critères de poids et de durée de gestation subsistent encore).

Prévalence :

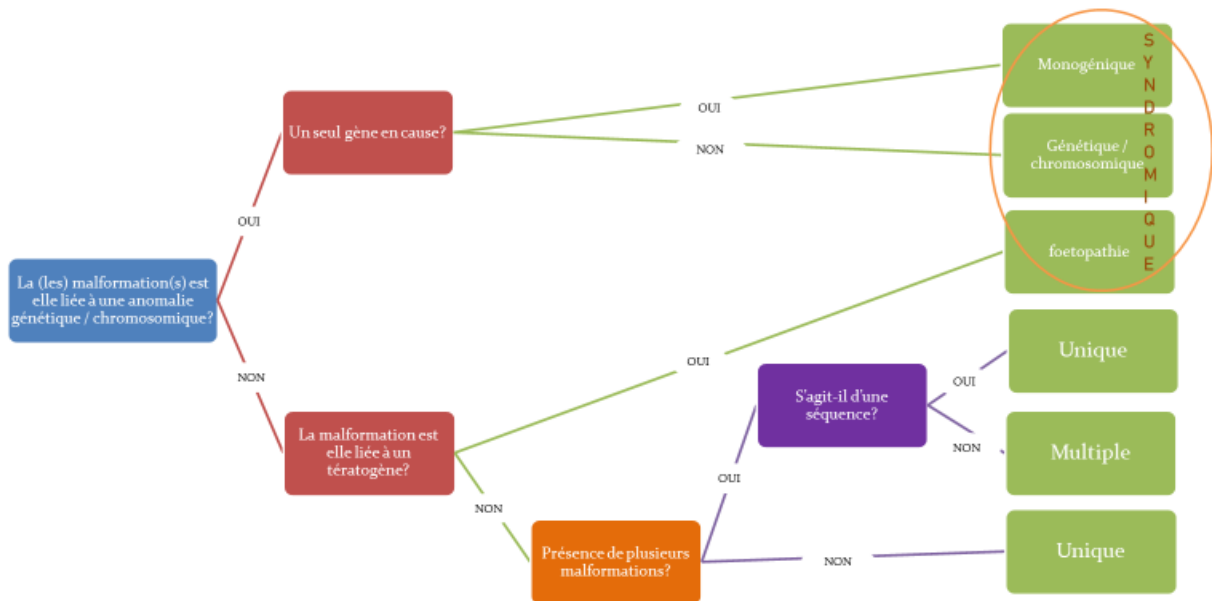
La prévalence d'une malformation correspond à la proportion d'individus nés, vivants ou non, porteurs de malformation(s), pour une année donnée, par rapport au nombre total de naissances avec et sans malformation (y compris enfants nés sans vie).

La fréquence exacte des malformations congénitales parmi l'ensemble des grossesses n'est pas connue car de nombreuses conceptions donnent lieu à des avortements spontanés précoces (fausses couches) qui passent parfois inaperçus. On dispose de très peu de données sur la fréquence et le type de malformation probablement lié à ces fausses couches précoces, tous les produits de conception ne donnant pas lieu à un examen anatomopathologique ou chromosomique. Ainsi, les malformations recensées par les registres ne reflètent pas véritablement l'ensemble des issues de conception, lequel est inconnu, des fausses couches précoces échappant à l'enregistrement. C'est la raison pour laquelle on parle de *prévalence* de malformations à la naissance et non d'incidence. Cette prévalence se situe entre 3 à 4% des naissances et concerne tous les types de malformations recensés à ce jour.

Malformations étudiées :

Toutes les malformations diagnostiquées sont enregistrées dans la base de données du registre mais seules, 24 d'entre elles font l'objet d'un focus particulier dans ce rapport. Elles ont été choisies en fonction de différents critères : gravité, fréquence, existence de programme de prévention et/ou de dépistage, taux de précision du diagnostic (qui rend leur prévalence comparable d'un registre à l'autre).

Les critères de classification des données suivent l'arborescence suivante :



Rappel données 2015

Les résultats suivants concernent l'ensemble des données issues de la base de données pour l'année 2015. Tous les dossiers ont été validés.

Ensemble des départements surveillés :

Nombre de naissance dans l'ensemble des départements (source INSEE) : 57037

Nombre d'enfants nés sans vie : 608

Nombre de nouveau-nés déclarés porteurs de malformations : 2490

Nombre d'IMG pour malformation : 396

Prévalence des nouveaux né déclarés porteurs de malformations : 4,32 pour 100 naissances

Répartition du nombre total de naissances* selon l'âge maternel et le département de naissance

Total Dont âge maternel	Ain	Isère	Loire	Rhône	Total
<20 ans	75	168	151	292	686
20-24 ans	556	1568	1388	2870	6382
25-29 ans	1380	4576	3493	9035	18484
30-34 ans	1333	4832	3255	10753	20173
35-39 ans	566	2292	1409	5429	9696
40-44 ans	111	464	314	1187	2076
45 ans et +	5	39	11	93	148
Total	4026	13939	10021	29659	57645

* Naissances totales= naissances vivantes + enfants nés sans vie

Tableau Total-1 Trisomie 21

Trisomie 21 Dont âge maternel	Naissances	MFIU	IMG	Total
<20	0	0	0	0
20-24	1	0	2	3
25-29	5	0	23	28
30-34	13	0	21	34
35-39	8	1	31	40
40-44	11	0	26	37
45+	2	0	1	3
Age inconnu	1	0	1	2
Total	41	1	105	147

Tableau Total-2 Malformations sélectionnées

	Sans Anomalie Chromosomique				Avec Anomalie Chromosomique			
Malformations	Naissances	MFIU	IMG	Total	Naissances	MFIU	IMG	Total
Anencéphalie	1	0	22	23	0	0	1	1
Spina bifida	13	0	34	47	0	0	0	0
TGV	29	0	4	33	0	0	2	2
Fallot	20	0	0	20	2	0	5	7
HLHS	5	1	11	17	0	0	5	5
Fentes labiales et labio-palatines	43	0	3	46	3	0	4	7
Fentes palatines seules	26	0	3	29	12	0	6	18
Atrésie de l'œsophage	17	1	0	18	2	1	0	3
Atrésie du grêle	10	0	1	11	1	0	1	2
Atrésie anorectale	13	0	4	17	1	0	2	3
Agénésie rénale bilatérale	3	1	4	8	0	0	4	4
Réduction de membre	25	0	10	35	8	0	12	20
Hernie diaphragmatique	16	1	6	23	0	0	4	4
Omphalocèle	6	0	3	9	2	0	12	14
Laparoschisis	7	0	0	7	0	0	1	1
T13	-	-	-	-	4	0	15	19
T18	-	-	-	-	4	2	39	45
T21	-	-	-	-	41	1	105	147
Turner	-	-	-	-	5	0	8	13
Triploïdie	-	-	-	-	0	0	4	4
Achondroplasia	-	-	-	-	1	0	1	2
Coarctation de l'aorte	26	0	1	27	0	0	0	0
Hypospadias	154	1	1	156	3	0	2	5
Klinefelter	-	-	-	-	3	0	0	3
Total	414	5	107	526	92	4	233	329

Tableau Total- 3 Répartition du nombre de fœtus/enfants porteurs de malformation(s) selon l'issue de grossesse

Etat vital	Effectifs
IMG <22 SA	217
IMG >22 SA	179
MN <22 SA	*
MN > 22 SA	30
Vivant	2064
Total	2490

*En 2015, 35 cas de fausses couches avant 22 SA ont été enregistrés. Comme le nombre total de fausses couches avant 22 SA dans la population générale ne peut pas être connu, les 35 cas enregistrés dans notre base ne peuvent être rapportés à aucun dénominateur et ne font donc pas partie de l'analyse.

Tableau Total-4 Répartition des 24 malformations ou types de malformations selon l'issue de grossesse

<i>MALFORMATIONS</i>	<i>IMG <22 SA</i>	<i>IMG ≥22 SA</i>	<i>MFIU ≥22 SA</i>	<i>VIVANT</i>	<i>TOTAL</i>	<i>Prévalence /10 000</i>
Anencéphalie	22	1	0	1	24	4,2
Spina bifida	7	27	0	13	47	8,2
Transposition des Gros Vaisseaux	1	5	0	29	35	6,1
Fallot	0	5	0	22	27	4,7
Hypoplasie du cœur gauche	4	12	1	5	22	3,8
Fentes labiales et labio- palatines	0	7	0	46	53	9,2
Fentes palatines seules	3	6	0	38	47	8,2
Atrésie de l'œsophage	0	0	2	19	21	3,6
Atrésie du grêle	0	2	0	11	13	2,3
Atrésie anorectale	5	1	0	14	20	3,5
Agénésie rénale bilatérale	3	5	1	3	12	2,1
Réduction de membre	13	9	0	33	55	9,5
Hernie diaphragmatique	3	7	1	16	27	4,7
Omphalocèle	14	1	0	8	23	4,0
Laparoschisis	1	0	0	7	8	1,4
Trisomie 13	10	5	0	4	19	3,3
Trisomie 18	29	10	2	4	45	7,8
Trisomie 21	85	20	1	41	147	25,5
Syndrome de Turner	6	2	0	5	13	2,3
Triploïdie	1	3	0	0	4	0,7
Achondroplasie	0	1	0	1	2	0,3
Coarctation de l'aorte	0	1	0	26	27	4,7
Hypospadias	0	3	1	157	161	27,9
Syndrome de Klinefelter	0	0	0	3	3	0,5
TOTAL	207	133	9	506	855	148,3

Données 2016

Les résultats suivants concernent l'ensemble des données issues de la base de données REMERA pour l'année 2016.

Dénominateur 2016 (Ain, Isère, Loire, Rhône) Source INSEE

Enfants nés vivants : 56228

Enfants sans vie : 656

Total : 56884

Département de l'Ain (01)

Nombre de naissance dans le département (source INSEE) : 4018

Nombre d'enfants nés sans vie : 33

Nombre de nouveau-nés déclarés porteurs de malformations : 142

Nombre d'IMG pour malformations : 13

Prévalence des nouveaux né déclarés porteurs de malformations : 3,51 pour 100 naissances

Tableau 01-1 Trisomie 21

Trisomie 21 Dont âge maternel	Naissances	MFIU	IMG	Total
<20 ans	0	0	0	0
20-24 ans	2	0	0	2
25-29 ans	0	0	0	0
30-34 ans	0	0	0	0
35-39 ans	2	0	0	2
40-44 ans	0	0	1	1
45 ans et +	0	0	0	0
Age inconnu	0	0	0	0
Total	3	0	1	4

Tableau 01-2 Malformations sélectionnées

Malformations	Sans Anomalie Chromosomique				Avec Anomalie Chromosomique			
	Naissances	MFIU	IMG	Total	Naissances	MFIU	IMG	Total
Anencéphalie	0	0	1	1	0	0	1	1
Spina bifida	0	0	0	0	0	0	0	0
TGV	0	0	0	0	0	0	0	0
Fallot	1	0	0	1	1	0	0	1
HLHS	0	0	0	0	0	0	1	1
Fentes labiales et labio-palatines	6	0	0	6	0	0	0	0
Fentes palatines seules	2	0	0	2	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	1	0	0	1	0	0	0	0
Agénésie rénale bilatérale	1	0	0	1	0	0	0	0
Réduction de membre	1	0	0	1	0	0	1	1
Hernie diaphragmatique	2	0	0	2	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	-	-	-	-	4	0	1	5
Turner	-	-	-	-	1	0	0	1
Triploïdie	-	-	-	-	0	0	0	0
Achondroplasie	-	-	-	-	0	0	0	0
Coarctation de l'aorte	2	0	0	2	0	0	0	0
Hypospadias	14	0	0	14	0	0	0	0
Klinefelter	-	-	-	-	0	0	0	0
Total	30	0	1	31	6	0	6	12

Département de l'Isère (38)

Nombre de naissance dans le département (source INSEE) :13735

Nombre d'enfants nés sans vie : 155

Nombre de nouveau-nés déclarés porteurs de malformations : 892

Nombre d'IMG pour malformation : 102

Prévalence des nouveaux né déclarés porteurs de malformations : 6,42 pour 100 naissances

Tableau 38-1 Trisomie 21

Trisomie 21 Dont âge maternel	Naissances	MFIU	IMG	Total
<20 ans	0	0	0	0
20-24 ans	1	0	0	1
25-29 ans	1	0	1	2
30-34 ans	1	0	2	3
35-39 ans	1	0	13	14
40-44 ans	0	0	9	9
45 ans et +	0	0	0	0
Age inconnu	2	0	0	2
Total	6	0	25	31

Tableau 38-2 Malformations sélectionnées

Malformations	Sans Anomalie Chromosomique				Avec Anomalie Chromosomique			
	Naissances	MFIU	IMG	Total	Naissances	MFIU	IMG	Total
Anencéphalie	0	0	5	5	0	0	0	0
Spina bifida	1	0	3	4	0	0	0	0
TGV	9	0	1	10	0	0	0	0
Fallot	4	0	0	4	0	0	0	0
HLHS	1	0	1	2	0	0	0	0
Fentes labiales et labio-palatines	5	0	1	6	0	0	4	4
Fentes palatines seules	12	0	0	12	0	0	1	1
Atrésie de l'œsophage	4	0	0	4	0	0	0	0
Atrésie du grêle	5	0	0	5	1	0	0	1
Atrésie anorectale	5	0	0	5	1	0	1	2
Agénésie rénale bilatérale	0	0	1	1	0	0	0	0
Réduction de membre	8	0	0	8	1	0	1	2
Hernie diaphragmatique	5	0	0	5	0	0	1	1
Omphalocèle	3	0	2	5	0	0	1	1
Laparoschisis	4	0	0	4	0	0	0	0
T13	-	-	-	-	0	0	4	4
T18	-	-	-	-	0	0	4	4
T21	-	-	-	-	6	0	25	31
Turner	-	-	-	-	2	0	2	4
Triploïdie	-	-	-	-	0	0	3	3
Achondroplasie	-	-	-	-	0	0	1	1
Coarctation de l'aorte	4	0	0	4	0	0	1	1
Hypospadias	48	0	0	48	0	0	0	0
Klinefelter	-	-	-	-	0	0	1	1
Total	118	0	14	132	11	0	50	61

Département de la Loire (42)

Nombre de naissance dans le département (source INSEE) : 9416

Nombre d'enfants nés sans vie : 111

Nombre de nouveau-nés déclarés porteurs de malformations : 571

Nombre d'IMG pour malformation : 42

Prévalence des nouveaux né déclarés porteurs de malformations : 5,99 pour 100 naissances

Tableau 42-1 Trisomie 21

Trisomie 21 Dont âge maternel	Naissances	MFIU	IMG	Total
<20 ans	0	0	0	0
20-24 ans	0	0	0	0
25-29 ans	2	0	0	2
30-34 ans	1	0	0	1
35-39 ans	0	0	2	2
40-44 ans	1	0	3	4
45 ans et +	0	0	0	0
Age inconnu	0	0	0	0
Total	4	0	5	9

Tableau 42-2 Malformations sélectionnées

Malformations	Sans Anomalie Chromosomique				Avec Anomalie Chromosomique			
	Naissances	MFIU	IMG	Total	Naissances	MFIU	IMG	Total
Anencéphalie	0	0	0	0	0	0	0	0
Spina bifida	0	0	4	4	0	0	0	0
TGV	1	0	0	1	0	0	1	1
Fallot	1	0	1	2	0	0	0	0
HLHS	3	0	3	6	0	0	2	2
Fentes labiales et labio-palatines	3	0	1	4	0	0	0	0
Fentes palatines seules	5	0	2	7	1	0	1	2
Atrésie de l'œsophage	2	0	0	2	0	0	0	0
Atrésie du grêle	0	0	1	1	0	0	0	0
Atrésie anorectale	1	0	2	3	0	0	0	0
Agénésie rénale bilatérale	0	0	0	0	0	0	0	0
Réduction de membre	3	0	2	5	0	0	0	0
Hernie diaphragmatique	2	0	1	3	0	0	0	0
Omphalocèle	1	0	1	2	0	0	0	0
Laparoschisis	1	0	0	1	0	0	0	0
T13	-	-	-	-	0	0	0	0
T18	-	-	-	-	1	0	4	5
T21	-	-	-	-	4	0	5	9
Turner	-	-	-	-	1	0	1	2
Triploïdie	-	-	-	-	0	0	1	1
Achondroplasie	-	-	-	-	0	0	0	0
Coarctation de l'aorte	2	0	0	2	0	0	0	0
Hypospadias	32	0	0	32	2	0	0	2
Klinefelter	-	-	-	-	1	0	0	1
Total	57	0	18	75	10	0	15	25

Département du Rhône (69)

Nombre de naissance dans le département (source INSEE) : 29059

Nombre d'enfants nés sans vie : 357

Nombre de nouveau-nés déclarés porteurs de malformations : 1153

Nombre d'IMG pour malformation : 294

Prévalence des nouveaux né déclarés porteurs de malformations : 3,92 pour 100 naissances

Tableau 69-1 Trisomie 21

Trisomie 21 Dont âge maternel	Naissances	MFIU	IMG	Total
<20 ans	0	0	0	0
20-24 ans	1	0	2	3
25-29 ans	6	0	7	13
30-34 ans	5	0	14	19
35-39 ans	7	0	35	42
40-44 ans	9	1	28	38
45 ans et +	1	0	2	3
Age inconnu	3	0	0	3
Total	32	1	88	121

Tableau 69-2 Malformations sélectionnées

Malformations	Sans Anomalie Chromosomique				Avec Anomalie Chromosomique			
	Naissances	MFIU	IMG	Total	Naissances	MFIU	IMG	Total
Anencéphalie	0	0	12	12	0	0	1	1
Spina bifida	3	0	17	20	0	0	1	1
TGV	21	1	4	26	0	1	0	1
Fallot	7	1	2	10	2	1	1	4
HLHS	6	0	7	13	0	0	4	4
Fentes labiales et labio-palatines	19	0	5	24	3	3	4	10
Fentes palatines seules	11	0	5	16	3	0	2	5
Atrésie de l'œsophage	9	0	0	9	0	0	1	1
Atrésie du grêle	5	0	1	6	1	0	1	2
Atrésie anorectale	8	0	6	14	0	0	1	1
Agénésie rénale bilatérale	0	0	4	4	0	0	0	0
Réduction de membre	13	1	7	21	2	0	6	8
Hernie diaphragmatique	12	0	2	14	0	0	2	2
Omphalocèle	2	0	5	7	1	1	3	5
Laparoschisis	7	0	0	7	0	0	0	0
T13	-	-	-	-	2	2	8	12
T18	-	-	-	-	0	1	27	28
T21	-	-	-	-	32	1	88	121
Turner	-	-	-	-	1	0	10	11
Triploïdie	-	-	-	-	0	0	4	4
Achondroplasie	-	-	-	-	0	0	0	0
Coarctation de l'aorte	16	0	0	16	1	0	1	2
Hypospadias	63	0	1	64	0	0	1	1
Klinefelter	-	-	-	-	0	0	1	1
Total	202	3	78	283	48	10	167	225

Ensemble des départements surveillés :

Nombre de naissance dans l'ensemble des départements (source INSEE) : 56228

Nombre d'enfants nés sans vie : 656

Nombre de nouveau-nés déclarés porteurs de malformations : 2758

Nombre d'IMG pour malformation : 451

Prévalence des nouveaux né déclarés porteurs de malformations : 4,85 pour 100 naissances

Répartition du nombre total de naissances* selon l'âge maternel et le département de naissance

Total Dont âge maternel	Ain	Isère	Loire	Rhône	Total
<20 ans	66	182	162	308	718
20-24 ans	548	1503	1234	2681	5966
25-29 ans	1406	4465	3323	8956	18150
30-34 ans	1287	4770	3135	10651	19843
35-39 ans	605	2413	1354	5503	9875
40-44 ans	132	521	299	1237	2189
45 ans et +	7	36	20	80	143
Total	4051	13890	9527	29416	56884

* Naissances totales= naissances vivantes + enfants nés sans vie

Tableau Total-1 Trisomie 21

Trisomie 21 dont âge maternel	Naissances	MFIU	IMG	Total
<20	0	0	0	0
20-24	4	0	2	6
25-29	9	0	8	17
30-34	7	0	16	23
35-39	10	0	50	60
40-44	10	1	41	52
45+	1	0	2	3
Age inconnu	5	0	0	5
Total	46	1	119	166

Tableau Total-2 Malformations sélectionnées

Malformations	Sans Anomalie Chromosomique				Avec Anomalie Chromosomique			
	Naissances	MFIU	IMG	Total	Naissances	MFIU	IMG	Total
Anencéphalie	0	0	18	18	0	0	2	2
Spina bifida	4	0	24	28	0	0	1	1
TGV	31	1	5	37	0	1	1	2
Fallot	13	1	3	17	3	1	1	5
HLHS	10	0	11	21	0	0	7	7
Fentes labiales et labio-palatines	33	0	7	40	3	3	8	14
Fentes palatines seules	30	0	7	37	4	0	4	8
Atrésie de l'œsophage	15	0	0	15	0	0	1	1
Atrésie du grêle	10	0	2	12	2	0	1	3
Atrésie anorectale	15	0	8	23	1	0	2	3
Agénésie rénale bilatérale	1	0	5	6	0	0	0	0
Réduction de membre	25	1	9	35	3	0	8	11
Hernie diaphragmatique	21	0	3	24	0	0	3	3
Omphalocèle	6	1	8	15	1	0	4	5
Laparoschisis	12	0	0	12	0	0	0	0
T13	-	-	-	-	2	2	13	17
T18	-	-	-	-	1	1	36	38
T21	-	-	-	-	46	1	119	166
Turner	-	-	-	-	5	0	13	18
Triploïdie	-	-	-	-	0	0	8	8
Achondroplasie	-	-	-	-	0	0	1	1
Coarctation de l'aorte	24	0	0	24	1	0	2	3
Hypospadias	157	0	1	158	2	0	1	3
Klinefelter	-	-	-	-	1	0	2	3
Total	407	4	111	522	75	9	238	322

Tableau Total- 3 Répartition du nombre de porteurs de malformations selon l'issue de grossesse

Etat vital	Effectifs
IMG <22 SA	265
IMG >22 SA	186
MN <22 SA	*
MN> 22 SA	18
Vivant	2289
Total	2758

*En 2016, 26 cas de fausses couches avant 22 SA ont été enregistrés. Comme le nombre total de fausses couches avant 22 SA dans la population générale ne peut pas être connu, les 26 cas enregistrés dans notre base ne peuvent être rapportés à aucun dénominateur et ne font donc pas partie de l'analyse.

<i>MALFORMATIONS</i>	<i>IMG <22 SA</i>	<i>IMG ≥22 SA</i>	<i>MFIU ≥22 SA</i>	<i>VIVANT*</i>	<i>TOTAL</i>	<i>Prévalence /10 000</i>
Anencéphalie	19	1	0	0	20	3,5
Spina bifida	12	13	0	4	29	5,1
Transposition des Gros Vaisseaux	1	5	2	31	39	6,9
Fallot	2	2	2	16	22	3,9
Hypoplasie du cœur gauche	3	15	0	10	28	4,9
Fentes labiales et labio-palatines	9	6	3	36	54	9,5
Fentes palatines seules	4	7	0	34	45	7,9
Atrésie de l'œsophage	1	0	0	15	16	2,8
Atrésie du grêle	2	1	0	12	15	2,6
Atrésie anorectale	8	2	0	16	26	4,6
Agénésie rénale bilatérale	3	2	0	1	6	1,1
Réduction de membre	10	7	1	28	46	8,1
Hernie diaphragmatique	0	6	0	21	27	4,7
Omphalocèle	12	0	1	7	20	3,5
Laparoschisis	0	0	0	12	12	2,1
Trisomie 13	11	2	2	2	17	3,0
Trisomie 18	28	8	1	1	38	6,7
Trisomie 21	102	17	1	46	166	29,2
Syndrome de Turner	11	2	0	5	18	3,2
Triploïdie	5	3	0	0	8	1,4
Achondroplasie	0	1	0	0	1	0,2
Coarctation de l'aorte	2	0	0	25	27	4,7
Hypospadias	2	0	0	159	161	28,3
Klinefelter	2	0	0	1	3	0,5
TOTAL	249	100	13	482	844	148,4

Tableau Total-4 Répartition des 24 malformations ou types de malformations selon l'issue de grossesse

*Vivant s'entend à la naissance et comprend les accompagnements palliatifs comme alternative à l'interruption médicale de grossesse. Les décès postérieurs à la naissance (avant/après 28 jours de vie et après 1 an de vie) sont documentés dans la BDD.

**Nombre total de cas et prévalence d'enfants porteurs d'anomalies congénitales
Ain**

Issue de grossesse	2014	2015	2016	
Naissances vivantes	99	94	129	
Mort-nés	0	0	0	
IMG	< 22 sa	22	8	6
	>= 22 sa	0	8	7
Total	121	110	142	
Prévalence globale (pour 100 naissances)	2,79	2,73	3,51	

**Nombre total de cas et prévalence d'enfants porteurs d'anomalies congénitales
Isère**

Issue de grossesse	2014	2015	2016	
Naissances vivantes	570	551	789	
Mort-nés	5	11	1	
IMG	< 22 sa	59	53	54
	>= 22 sa	40	52	48
Total	674	667	892	
Prévalence globale (pour 100 naissances)	4,65	4,79	6,42	

**Nombre total de cas et prévalence d'enfants porteurs d'anomalies congénitales
Loire**

Issue de grossesse	2014	2015	2016	
Naissances vivantes	378	510	526	
Mort-nés	5	4	3	
IMG	< 22 sa	27	15	16
	>= 22 sa	26	29	26
Total	436	558	571	
Prévalence globale (pour 100 naissances)	4,29	5,57	5,99	

**Nombre total de cas et prévalence d'enfants porteurs d'anomalies congénitales
Rhône**

Issue de grossesse	2014	2015	2016	
Naissances vivantes	866	909	845	
Mort-nés	22	15	14	
IMG	< 22 sa	168	141	189
	>= 22 sa	107	90	105
Total	1163	1155	1153	
Prévalence globale (pour 100 naissances)	3,86	3,89	3,92	

**Nombre total de cas et prévalence d'enfants porteurs d'anomalies congénitales
Total**

Issue de grossesse	2014	2015	2016	
Naissances vivantes	1913	2064	2289	
Mort-nés	32	30	18	
IMG	< 22 sa	276	217	265
	>= 22 sa	173	179	186
Total	2394	2490	2758	
Prévalence globale (pour 100 naissances)	4,05	4,32	4,85	

Prévalence d'anomalies congénitales diagnostiquées en anténatal (pour 1000 naissances)

Issue de grossesse	2014	2015	2016
Anomalies non génétiques	16,74	16,91	16,89
Anomalies génétiques	5,52	6,07	5,66
Sans diagnostic prénatal	17,02	19,88	25,40

Répartition des 24 malformations ou types de malformations selon l'issue de grossesse (pour l'ensemble des anomalies)

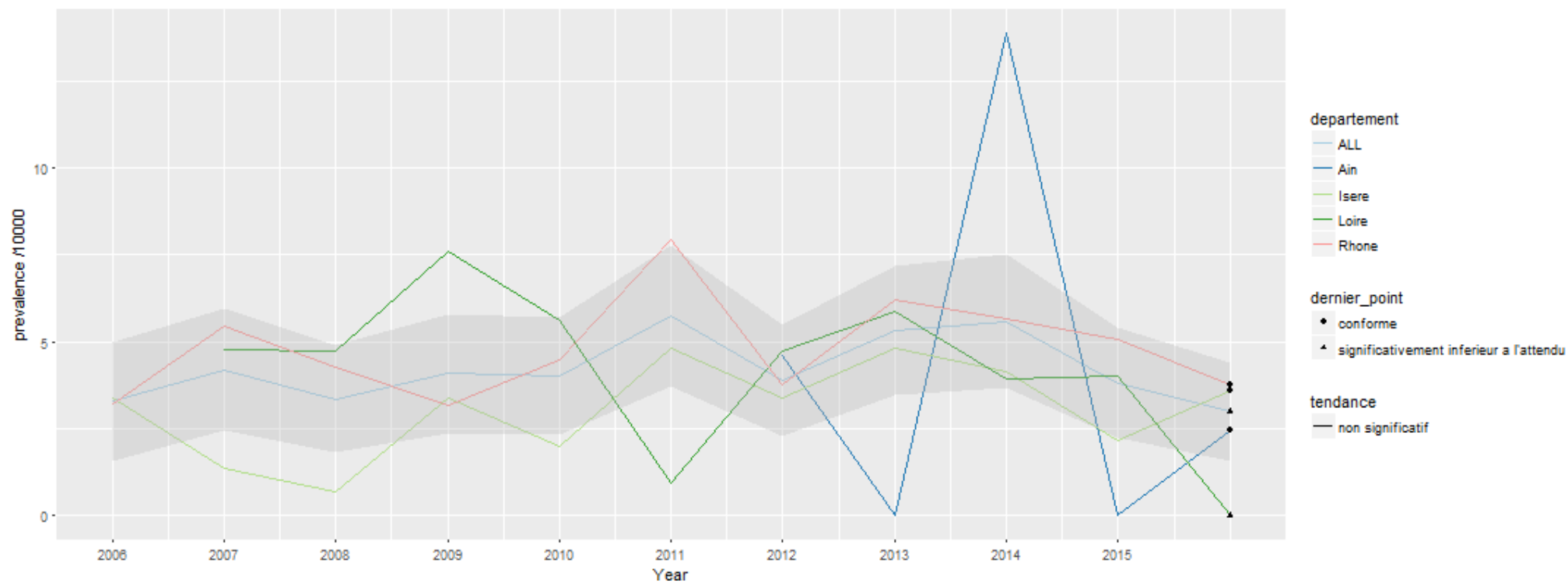
Anomalies congénitales	Naissances vivantes	Mort-nés	IMG	Total	Taux pour 100 000 naissances		
					2014	2015	2016
Anencéphalie	0	0	20	20	59,2	41,6	35,2
Spina bifida	4	0	25	29	71,1	81,5	51,0
TGV	31	2	6	39	72,8	60,7	68,6
Falot	16	2	4	22	64,3	46,8	38,7
HLHS	10	0	18	28	28,8	38,2	49,2
Fentes labiales et labio-palatines	36	3	15	54	84,6	91,9	94,9
Fentes palatines seules	34	0	11	45	55,8	81,5	79,1
Atrésie de l'œsophage	15	0	1	16	50,8	36,4	28,1
Atrésie du grêle	12	0	3	15	23,7	22,6	26,4
Atrésie anorectale	16	0	10	26	27,1	34,7	45,7
Agénésie rénale bilatérale	1	0	5	6	23,7	20,8	10,5
Réduction de membre	28	1	17	46	71,1	95,4	80,9
Hernie diaphragmatique	21	0	6	27	59,2	46,8	47,5
Omphalocèle	7	1	12	20	57,5	39,9	35,2
Laparoschisis	12	0	0	12	27,1	13,9	21,1
T13	2	2	13	17	22,0	33,0	29,9
T18	1	1	36	38	79,5	78,1	66,8
T21	46	1	119	166	264,0	255,0	291,8
Turner	5	0	13	18	28,8	22,6	31,6
Triploïdie	0	0	8	8	13,5	6,9	14,1
Achondroplasie	0	0	1	1	6,8	3,5	1,8
Coarctation de l'aorte	25	0	2	27	40,6	46,8	47,5
Hypospadias	159	0	2	161	280,9	279,3	283,0
Syndrome de Klinefelter	1	0	2	3	8,5	5,2	5,3
Total	482	13	349	844	1521,3	1483,2	1483,7

Répartition des 24 malformations ou types de malformations selon l'issue de grossesse (en excluant les anomalies génétiques)

Anomalies congénitales	Naissances vivantes	Mort-nés	IMG	Total	Taux pour 100 000 naissances		
					2014	2015	2016
Anencéphalie	0	0	18	18	57,5	39,9	31,64
Spina bifida	4	0	24	28	66	81,5	49,22
TGV	31	1	5	37	64,3	59	65,04
Fallot	13	1	3	17	49,1	36,4	29,89
HLHS	10	0	11	21	23,7	29,5	36,92
Fentes labiales et labio- palatines	33	0	7	40	74,5	79,8	70,32
Fentes palatines seules	30	0	7	37	40,6	67,7	65,04
Atrésie de l'œsophage	15	0	0	15	45,7	33	26,37
Atrésie du grêle	10	0	2	12	20,3	17,3	21,10
Atrésie anorectale	15	0	8	23	25,4	29,5	40,43
Agénésie rénale bilatérale	1	0	5	6	20,3	17,3	10,55
Réduction de membre	25	1	9	35	55,8	76,3	61,53
Hernie diaphragmatique	21	0	3	24	50,8	43,4	42,19
Omphalocèle	6	1	8	15	28,8	17,3	26,37
Laparoschisis	12	0	0	12	25,4	12,1	21,10
T13	-	-	-	-	-	-	-
T18	-	-	-	-	-	-	-
T21	-	-	-	-	-	-	-
Turner	-	-	-	-	-	-	-
Triploïdie	-	-	-	-	-	-	-
Achondroplasie	-	-	-	-	-	-	-
Coarctation de l'aorte	24	0	0	24	35,5	43,4	42,19
Hypospadias	157	0	1	158	275,8	232,4	277,76
Syndrome de Klinefelter	-	-	-	-	-	-	-
Total	407	4	111	522	959,5	919,3	917,66

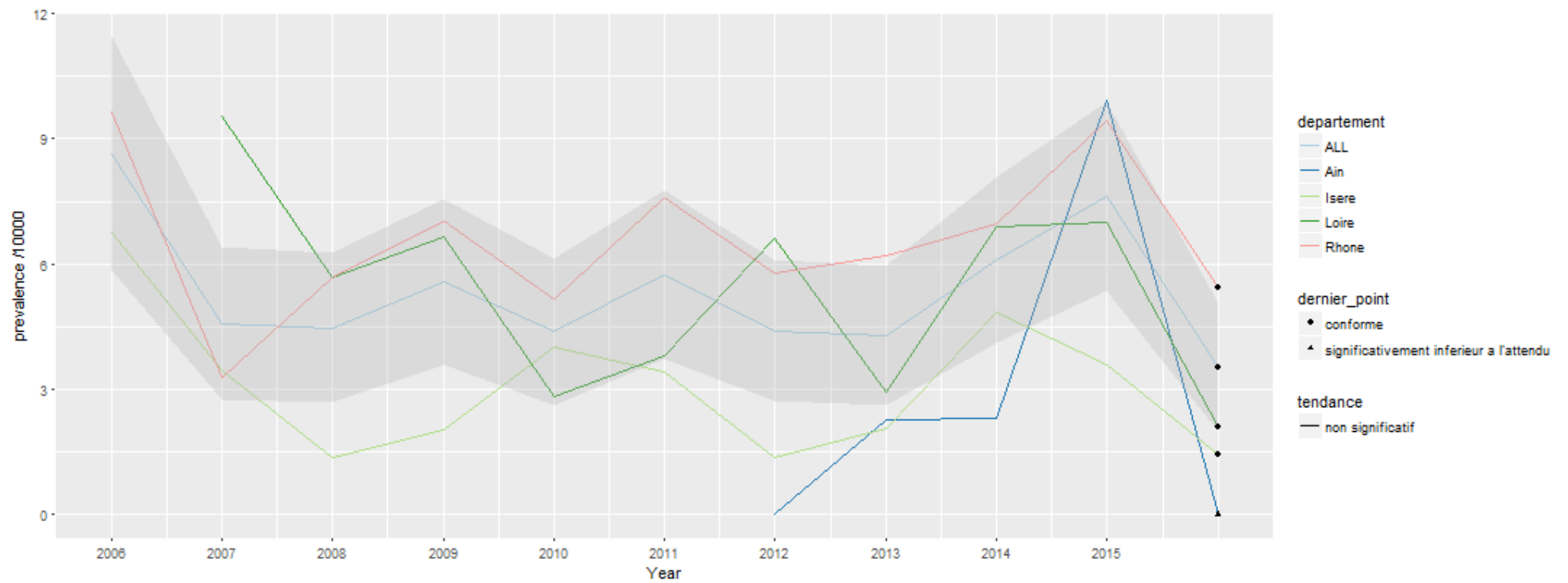
Analyse de tendance et distance de Cook (observé-attendu)

Anencéphalie



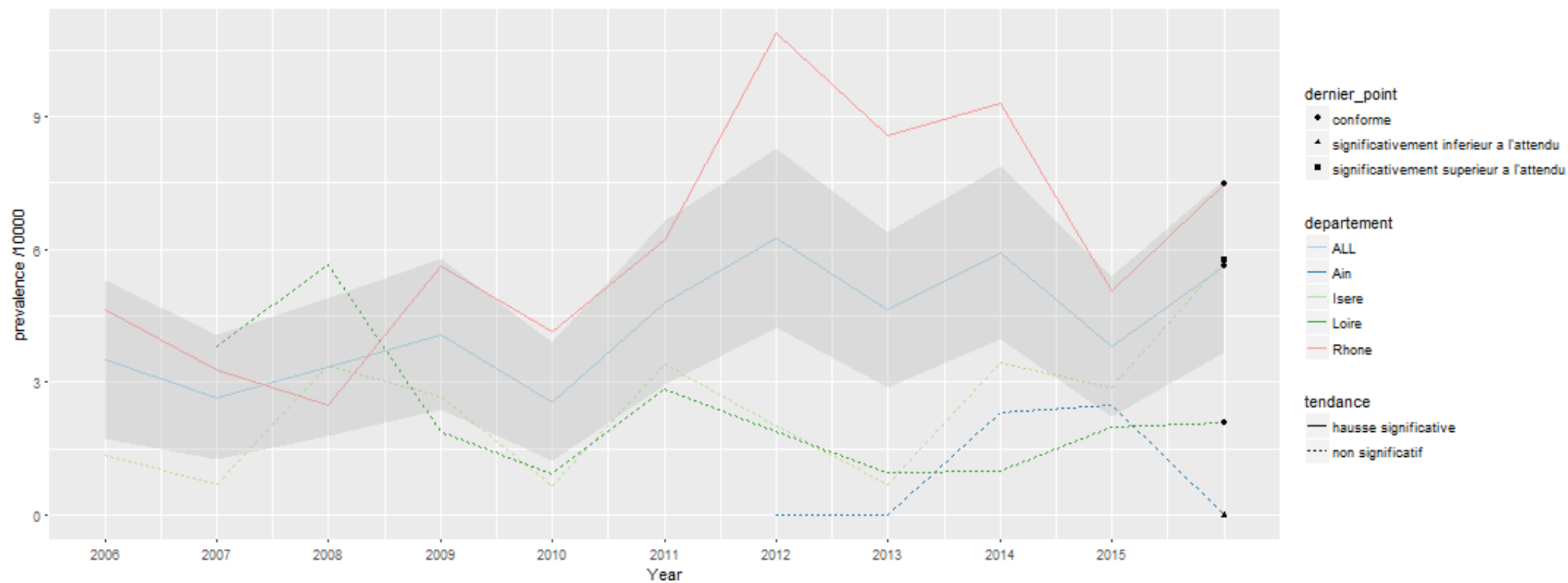
- Il n'y a pas de tendance linéaire significative sur la période 2006-2016.
- La prévalence des anencéphalies, observée en 2016, est inférieure à celle attendue sur l'ensemble des départements, notamment dans la Loire.

Spina bifida



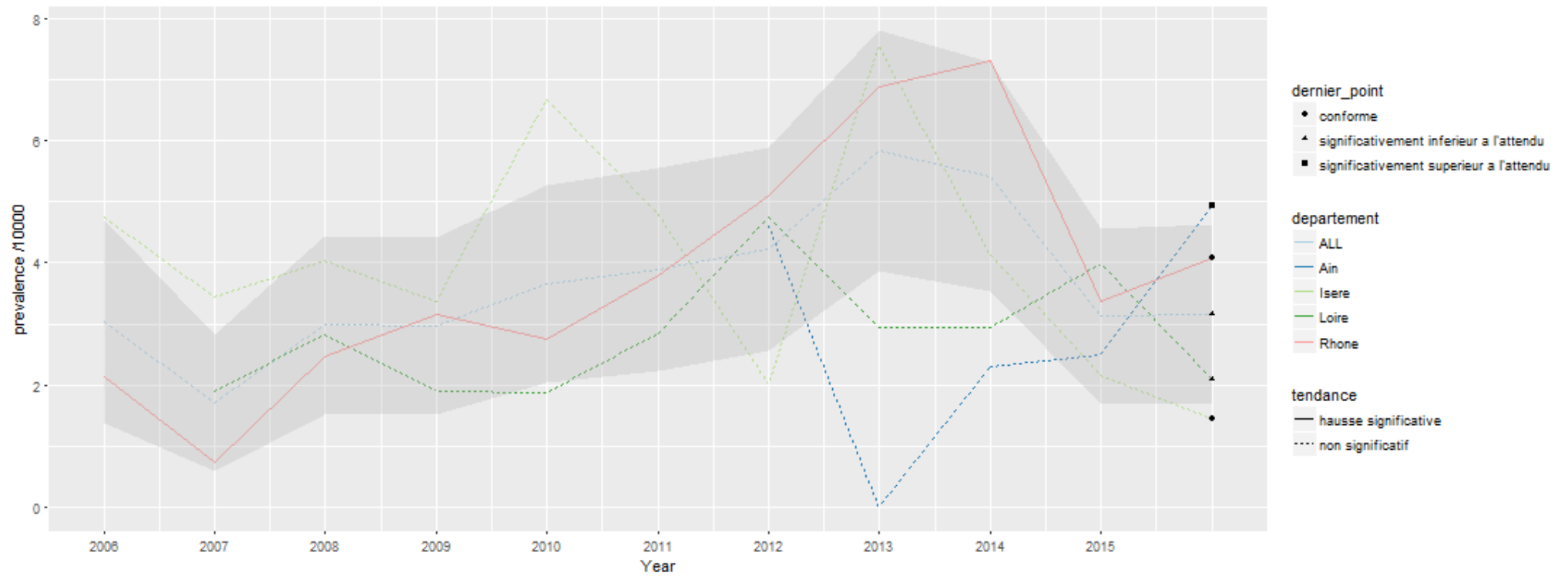
- Il n'y a pas de tendance linéaire significative sur la période 2006-2016.
- Dans l'Ain, la prévalence de spina bifida observée en 2016 est inférieure à celle attendue.

Transposition des gros vaisseaux (TGV)



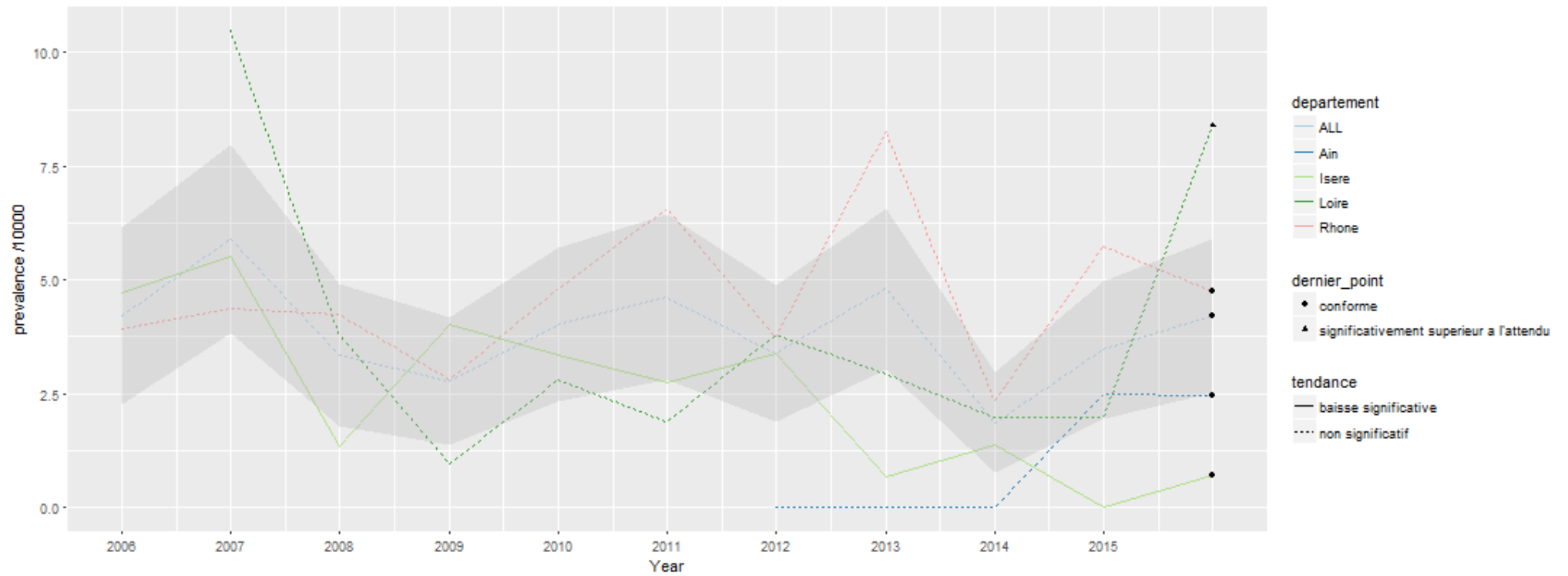
- 2006-2016 : Pour les TGV, on observe une tendance à la hausse significative de la prévalence dans l'ensemble des départements, notamment dans le Rhône.
- Dans l'Ain, la prévalence des TGV observée en 2016 est inférieure à celle attendue.
- En Isère et dans le Rhône, la prévalence est supérieure à celle attendue.

Tétralogie de Fallot



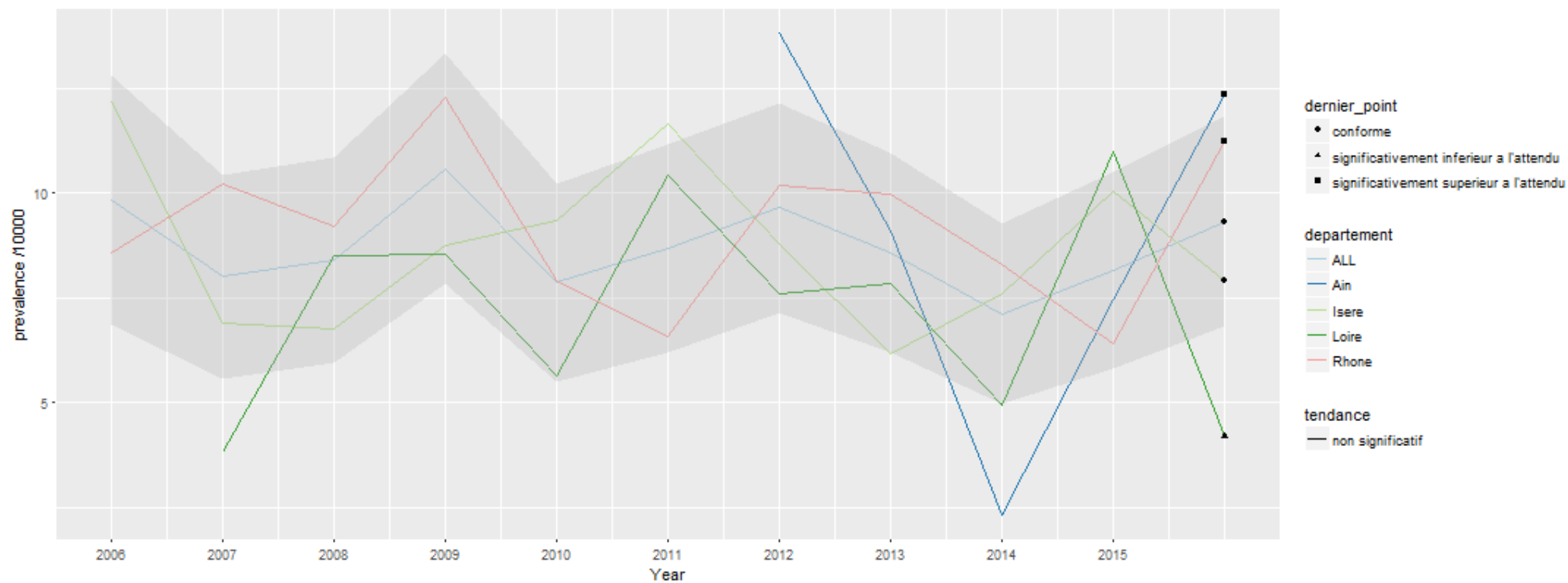
- 2006-2016 : Pour les Tétralogies de Fallot, on observe une tendance à la hausse significative de la prévalence pour le Rhône
- Dans l'Ain, la prévalence des Tétralogies de Fallot observée en 2016 est supérieure à celle attendue.
- En revanche la prévalence 2016 est inférieure à celle attendue pour l'ensemble des départements, notamment pour la Loire.

Hypoplasie du cœur gauche



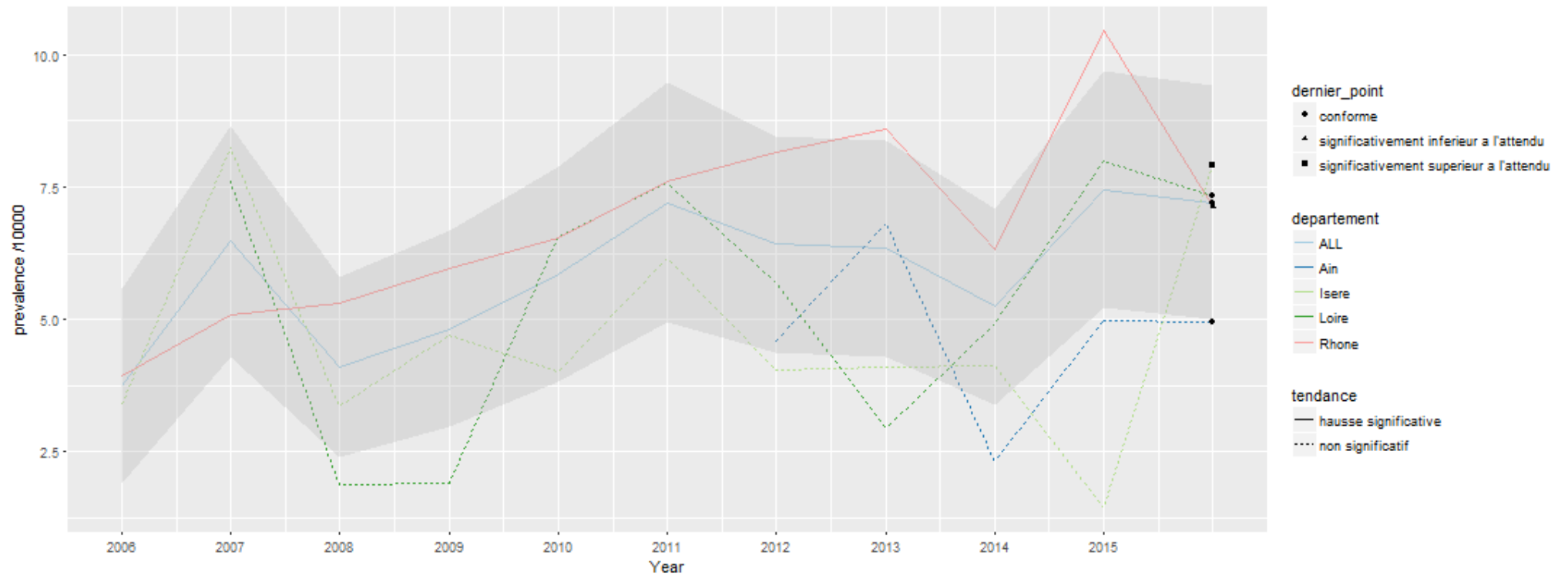
- 2006-2016 : Pour les Hypoplasies du cœur gauche, on observe une tendance à la baisse significative de la prévalence en Isère
- Dans la Loire, la prévalence des Hypoplasie du cœur gauche observée en 2016 est supérieure à celle attendue

Fentes labiales et labio-palatines



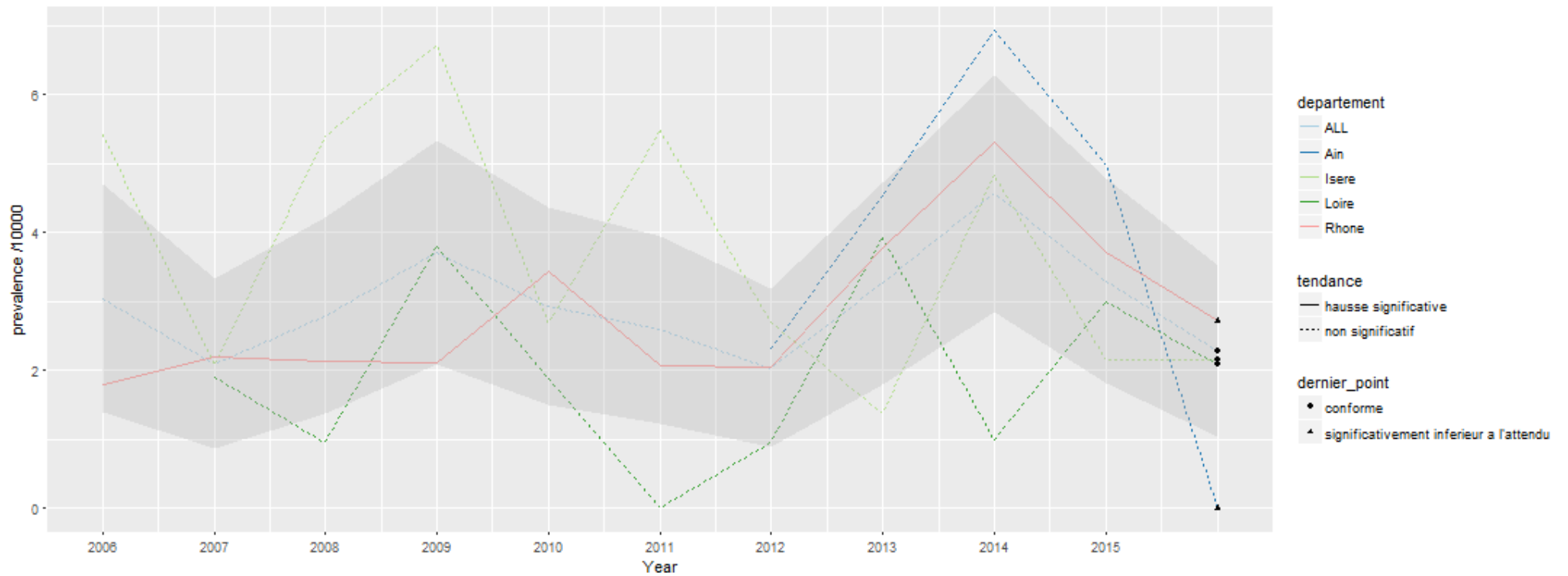
- Pour les Fentes labiales et labio-palatines, il n'y a pas de tendance linéaire significative sur la période 2006-2016.
- Dans l'Ain et dans le Rhône, la prévalence des Fentes labiales et labio-palatines observée en 2016 est supérieure à celle attendue.
- En revanche dans la Loire, la prévalence 2016 est inférieure à celle attendue.

Fentes palatines seules



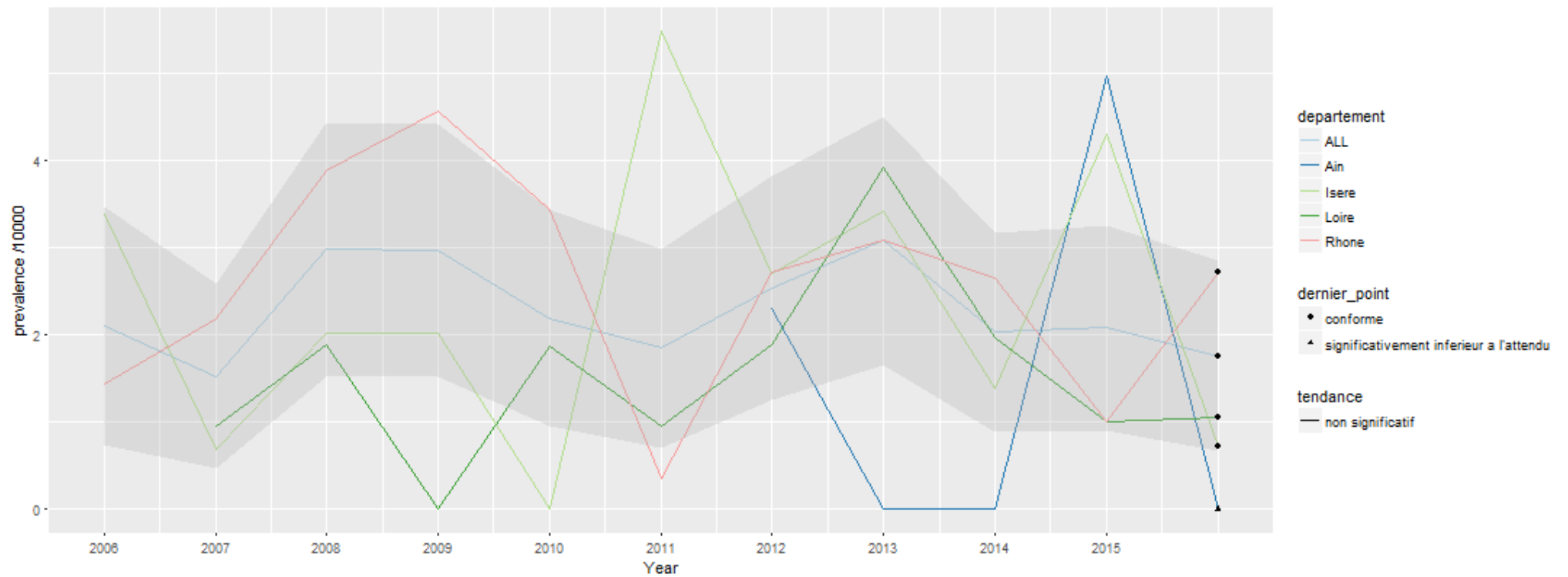
- 2006-2016 Pour les fentes palatines, on observe une tendance à la hausse significative de la prévalence dans tous les départements, notamment dans le Rhône
- Dans le Rhône, la prévalence des Fentes palatines observée en 2016 est inférieure à celle attendue.
- En revanche, en Isère la prévalence 2016 est supérieure à celle attendue.

Atrésie de l'œsophage



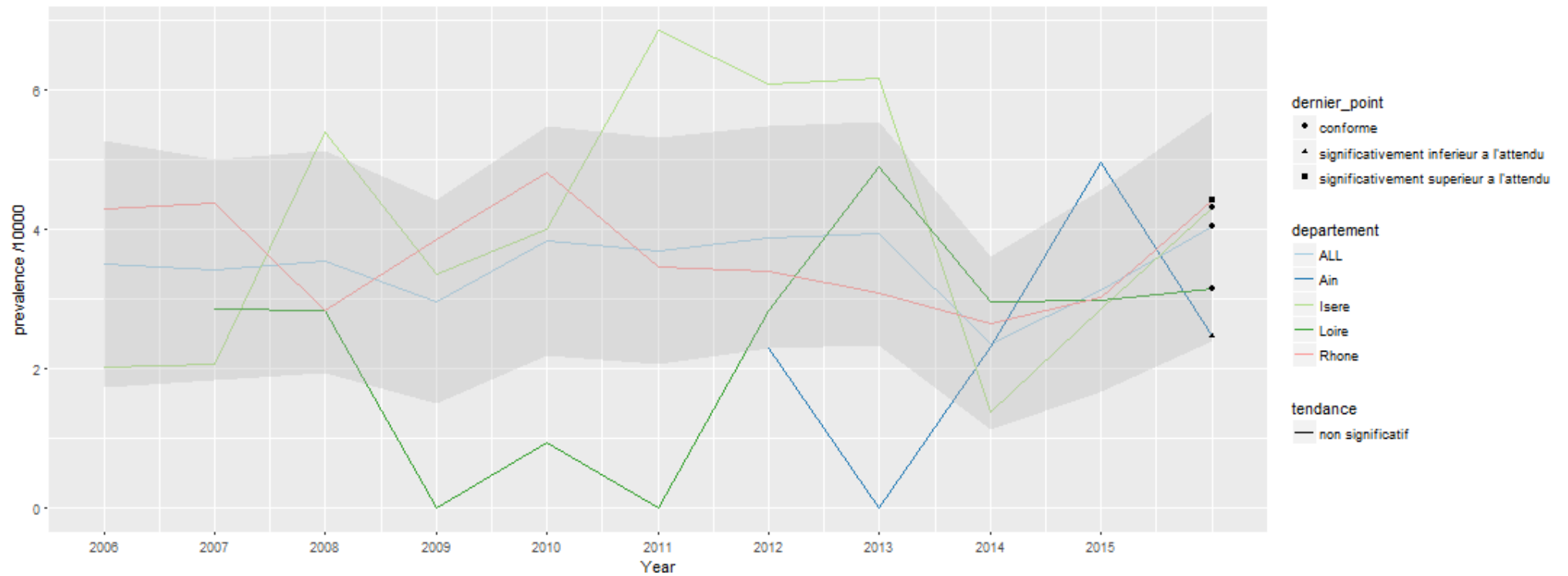
- Pour les Atrésies de l'œsophage, il n'y a une hausse significative dans le Rhône sur la période 2006-2016.
- Dans l'Ain et le Rhône, la prévalence des Atrésies de l'œsophage observée en 2016 est inférieure à celle attendue.

Atrésie du grêle



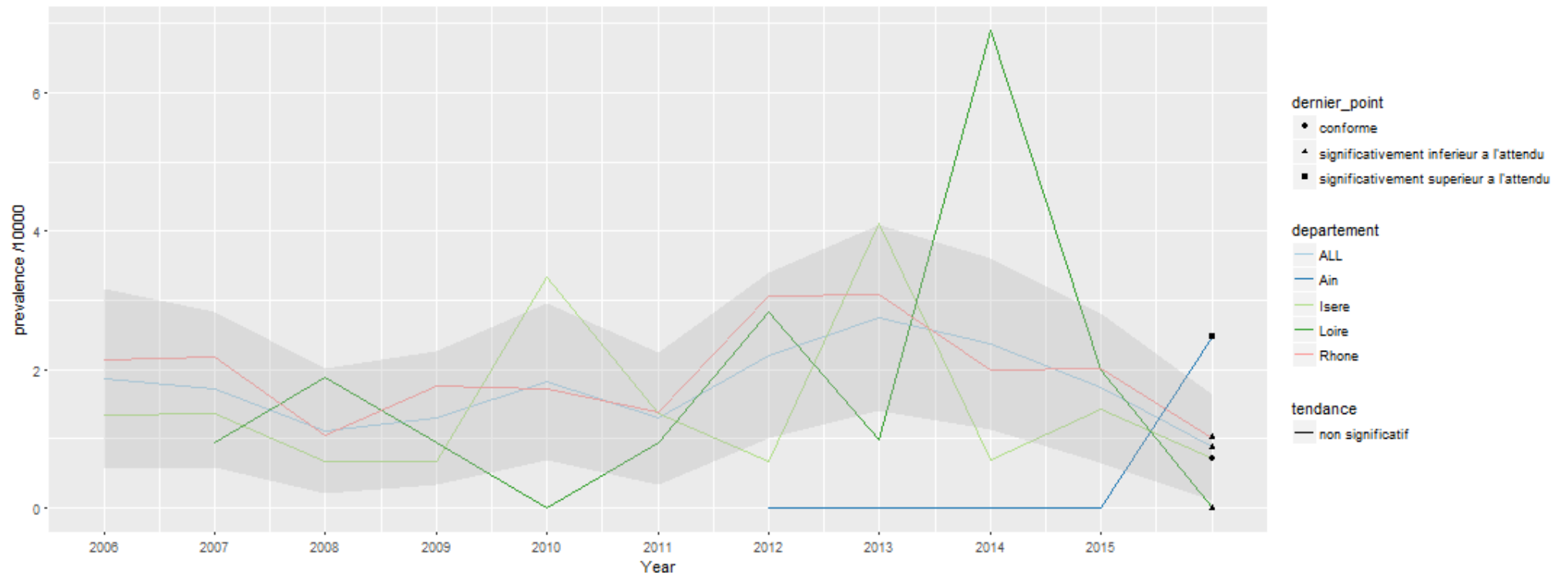
- Pour les Atrésies du grêle, il n'y a pas de tendance linéaire significative sur la période 2006-2016.
- Dans l'Ain, la prévalence des Atrésies du grêle observée en 2016 est inférieure à celle attendue.

Atrésie anorectale



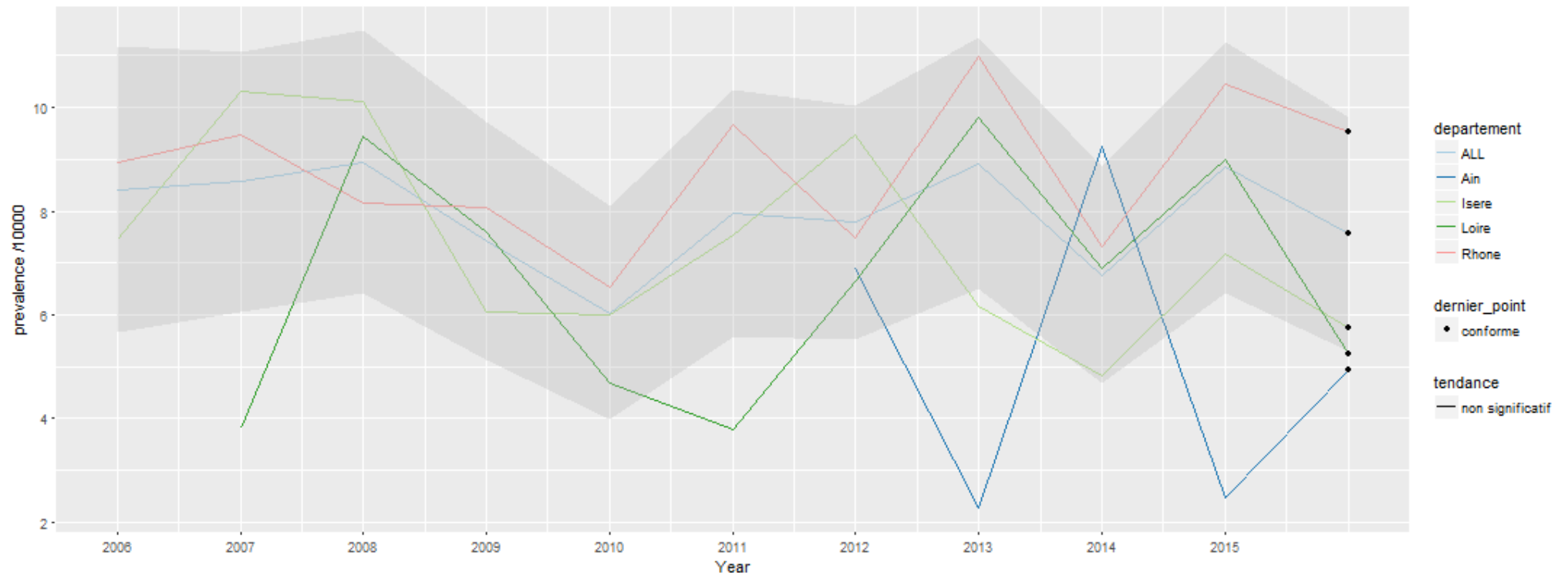
- Pour les Atrésies anorectales, il n'y a pas de tendance linéaire significative sur la période 2006-2016.
- Dans le Rhône la prévalence des Atrésies anorectales observée en 2016 est supérieure à celle attendue.
- En revanche, dans l'Ain la prévalence 2016 est inférieure à celle attendue.

Agénésie rénale bilatérale



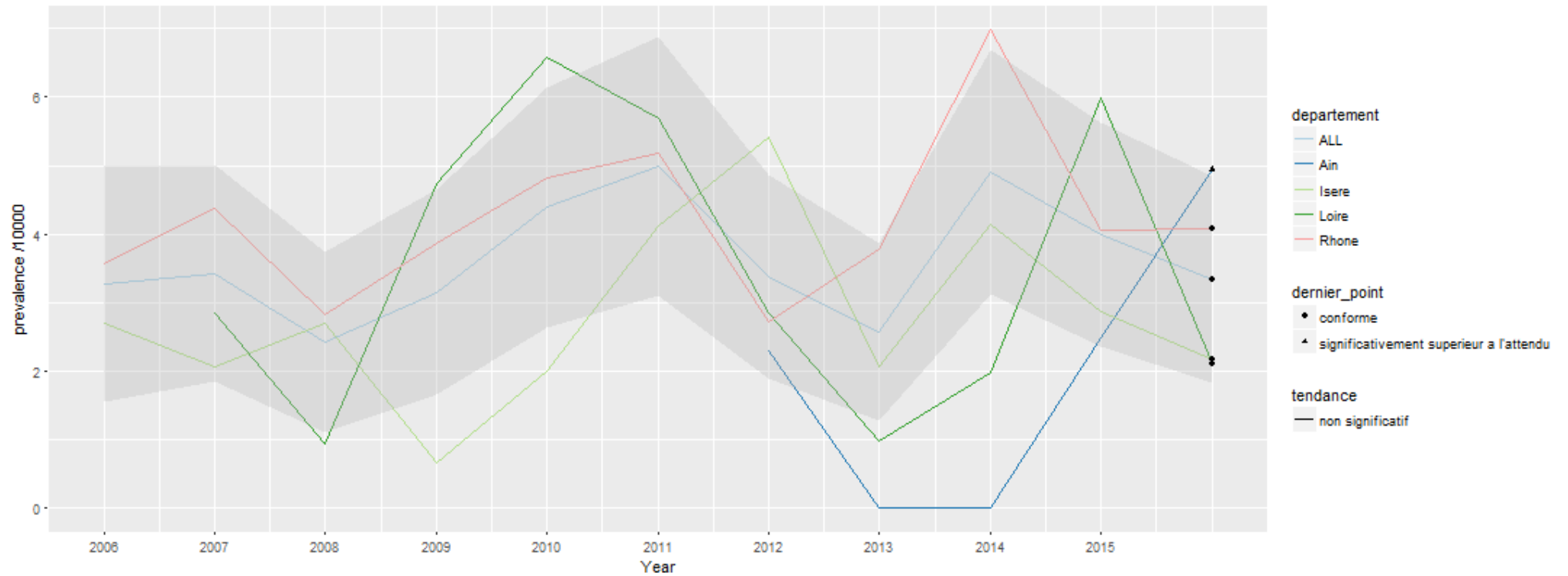
- Pour les agénésies rénales bilatérales, il n'y a pas de tendance linéaire significative sur la période 2006-2016.
- La prévalence des agénésies rénales bilatérales observée en 2016 est inférieure à celle attendue dans tous les départements et notamment dans la Loire et le Rhône.
- En revanche, dans l'Ain la prévalence 2016 est supérieure à celle attendue.

Réduction de membre



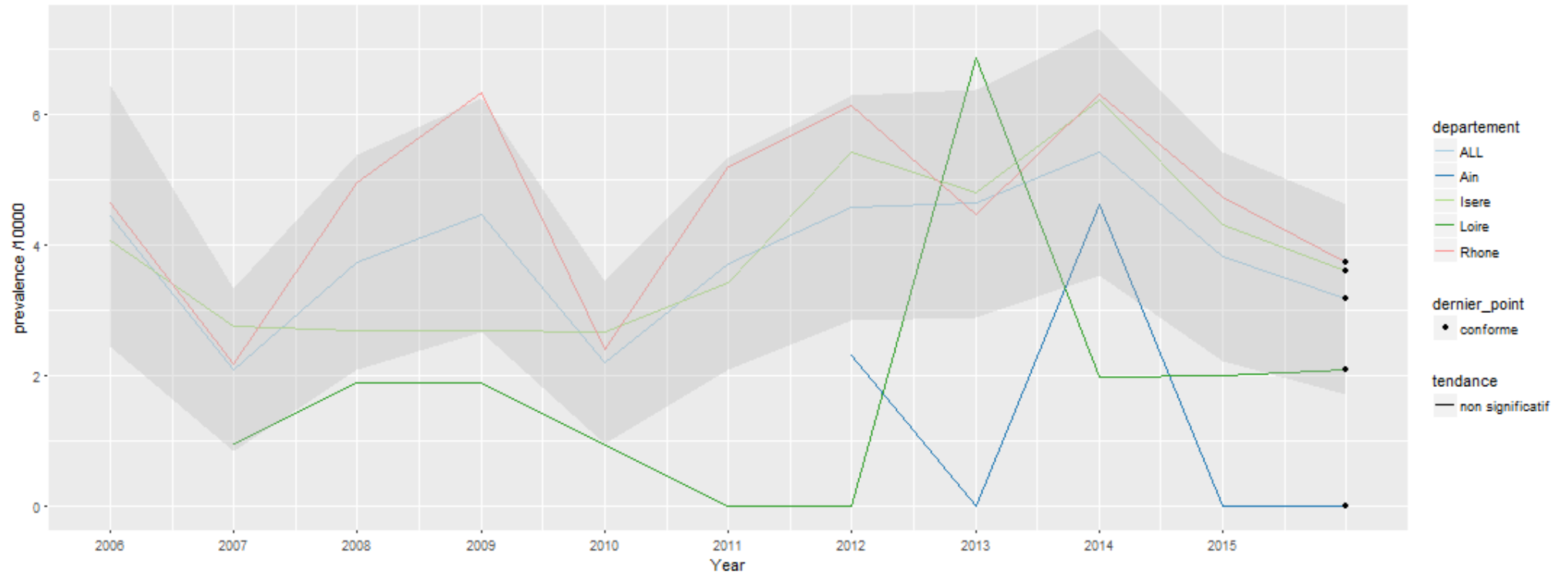
- Pour les Réductions de membre (toutes confondues : transverses, intercalaires, longitudinales, isolées ou non), on n'observe aucune tendance sur la période 2006-2016.
- La prévalence des réductions de membre observée en 2016 est conforme à celle attendue.

Hernie diaphragmatique



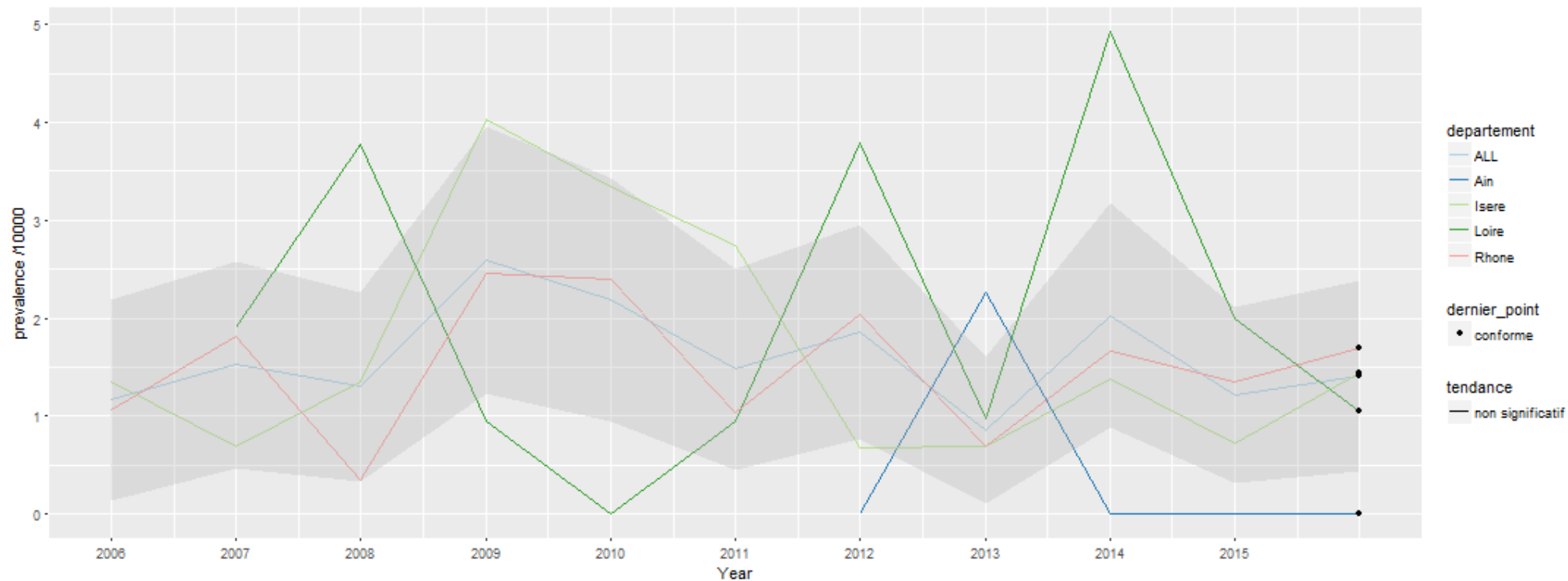
- Pour les Hernies diaphragmatiques, il n'y a pas de tendance linéaire significative sur la période 2006-2016.
- Dans l'Ain, la prévalence des hernies diaphragmatiques observée en 2016 est supérieure à celle attendue.

Omphalocèle



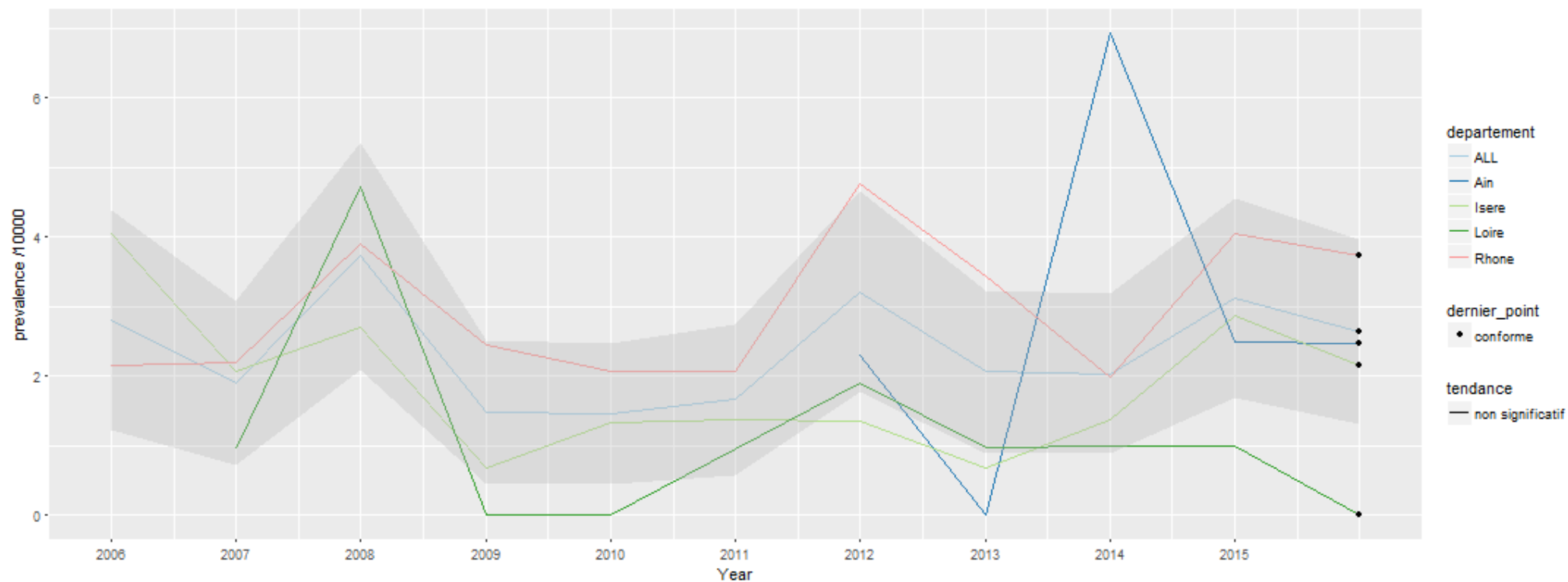
- Pour les Omphalocèles, il n'y a pas de tendance linéaire significative sur la période 2006-2016.
- Dans tous les départements la prévalence des Omphalocèles 2016 observée ne diffère pas de la prévalence attendue

Laparoschisis



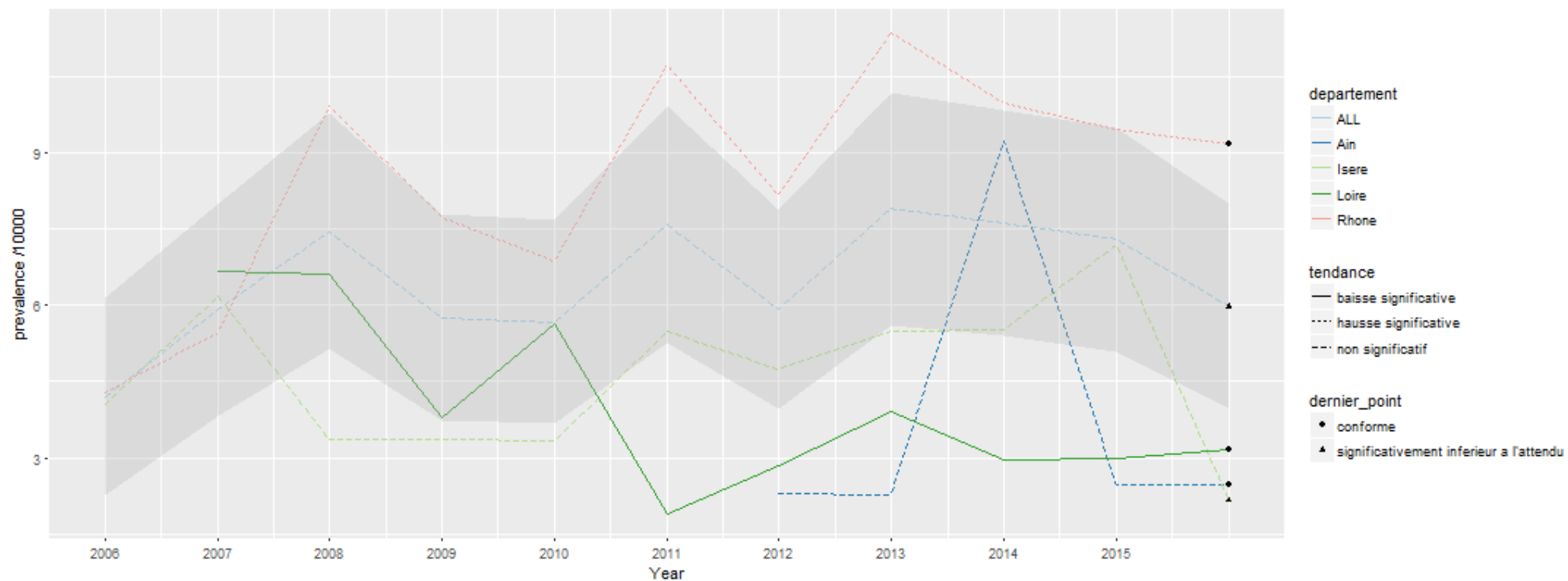
- Pour les Laparoschisis, il n'y a pas de tendance linéaire significative sur la période 2006-2016.
- Dans tous les départements, la prévalence des Laparoschisis 2016 observée ne diffère pas de la prévalence attendue.

Trisomie 13



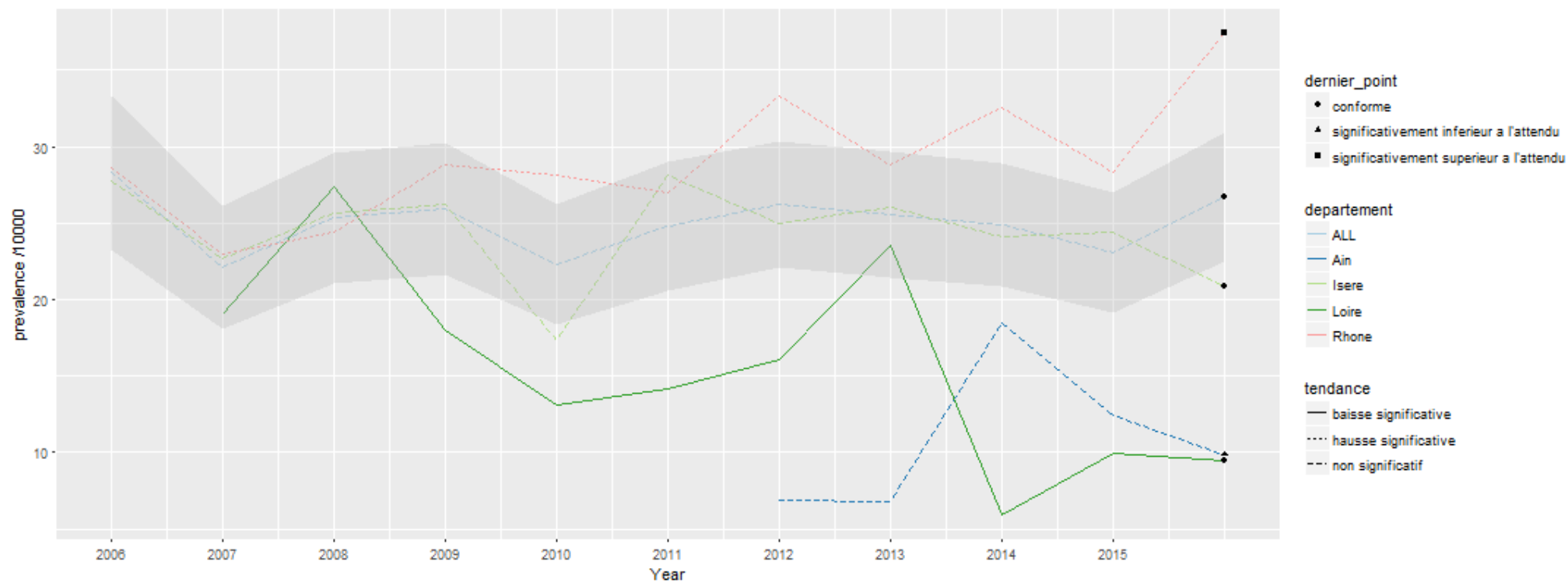
- Pour les Trisomies 13, il n'y a pas de tendance linéaire significative sur la période 2006-2016.
- Dans tous les départements, la prévalence des Trisomies 13 observée en 2016 ne diffère pas de la prévalence attendue.

Trisomie 18



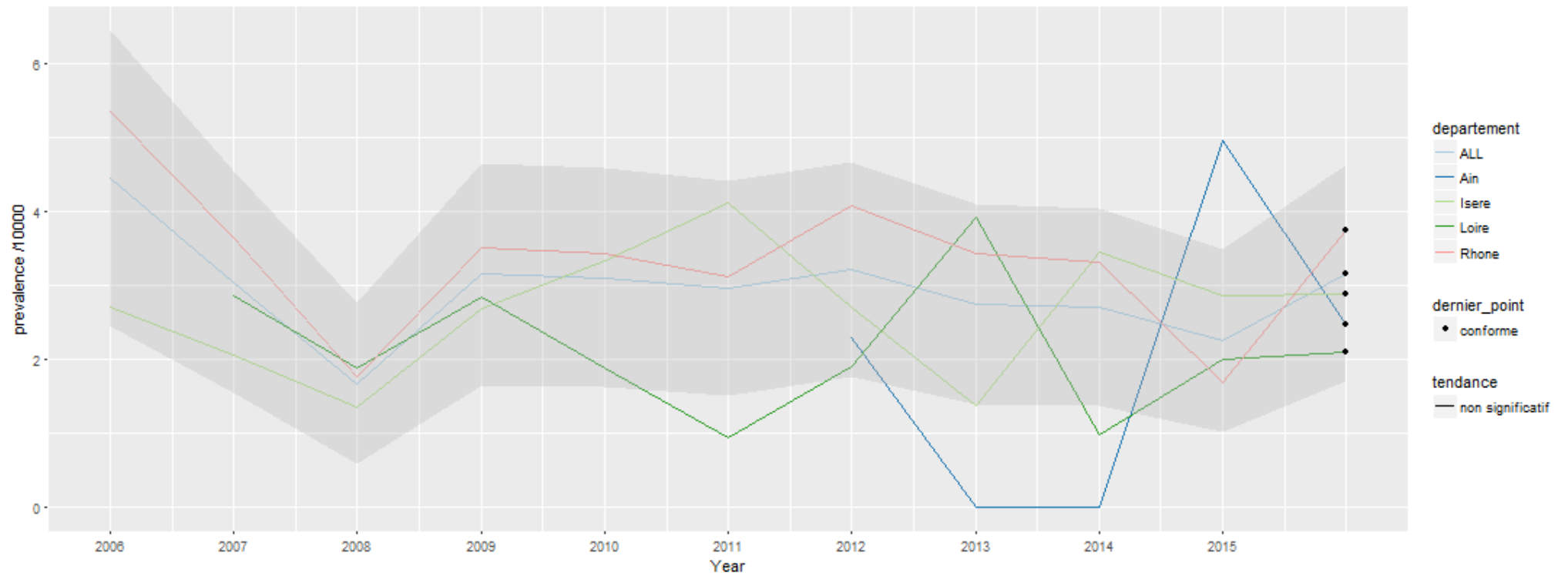
- Pour les Trisomies 18, on observe une tendance à la baisse significative de la prévalence dans la Loire sur la période 2006-2016.
- Sur l'ensemble des départements observés et notamment en Isère et, la prévalence des Trisomies 18 observée en 2016 est inférieure à celle attendue.

Trisomie 21



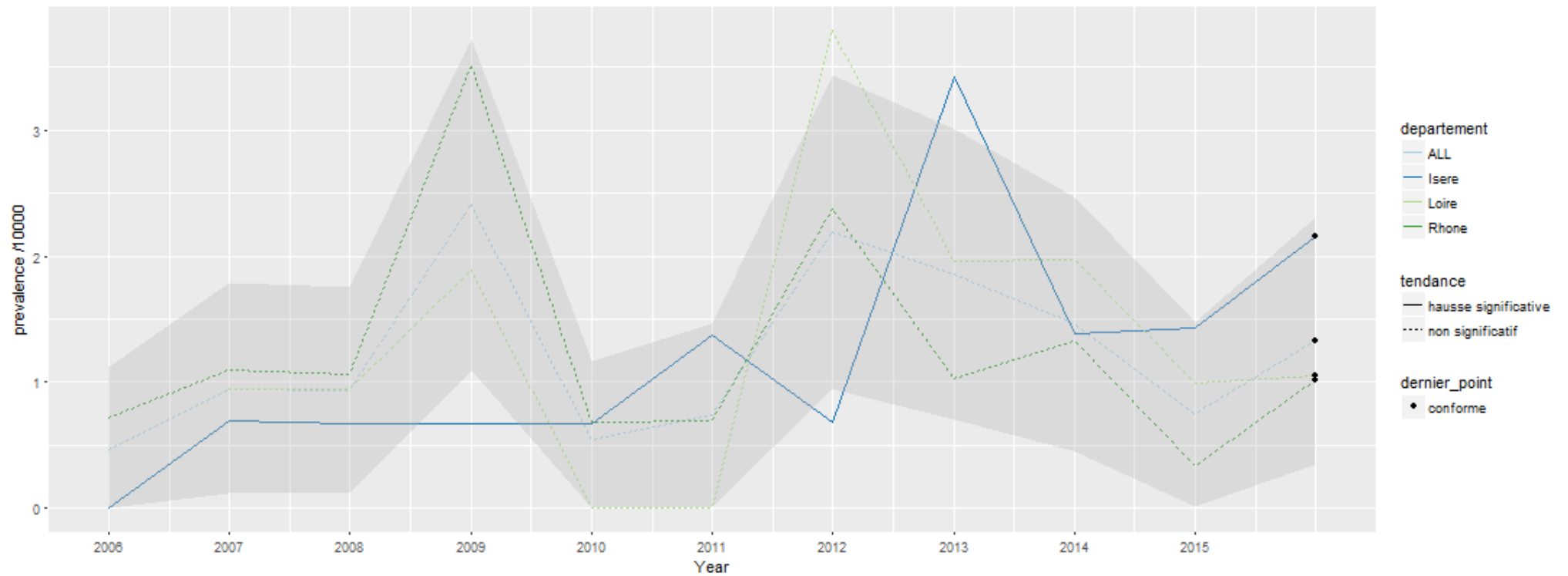
- Pour les Trisomies 21, on observe une tendance à la baisse significative de la prévalence dans la Loire sur la période 2006-2016.
- Dans le Rhône, la prévalence des Trisomies 21 observée en 2016 est largement supérieure à celle attendue.
- En revanche, dans l'Ain la prévalence 2016 est inférieure à celle attendue.

Syndrome de Turner



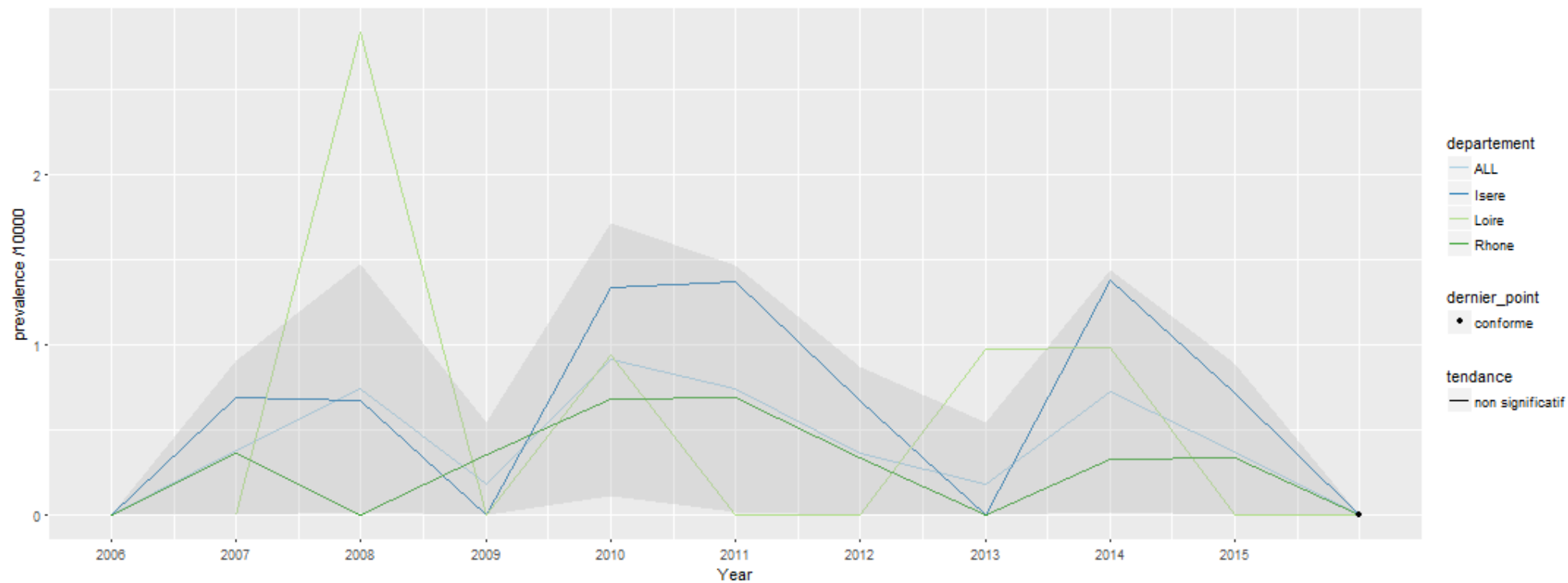
- Pour les Syndromes de Turner, il n'y a pas de tendance linéaire significative sur la période 2006-2016.
- Dans tous les départements, la prévalence des Syndrome de Turner observée en 2016 ne diffère pas de la prévalence attendue.

Triploïdie



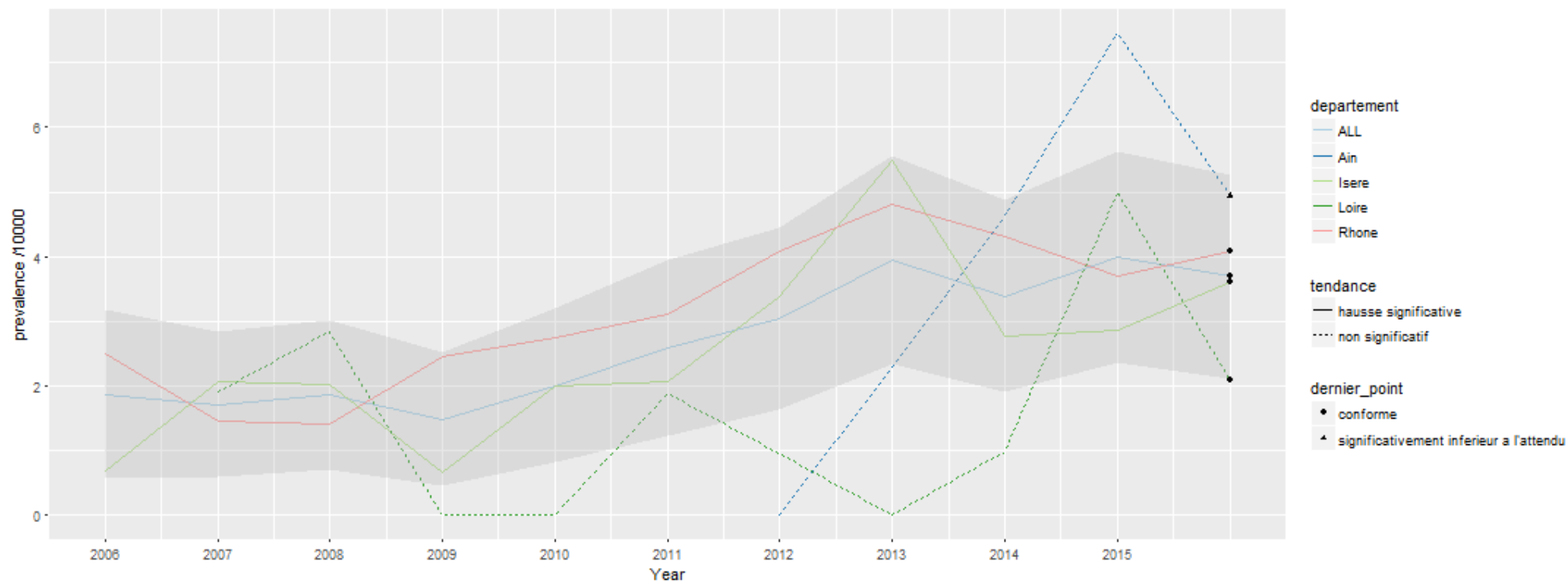
- 2006-2016 : Pour les Triploïdies, on observe une tendance à la hausse significative de la prévalence en Isère.
- Dans tous les départements, la prévalence des Triploïdies observée en 2016 ne diffère pas de la prévalence attendue.

Achondroplasie



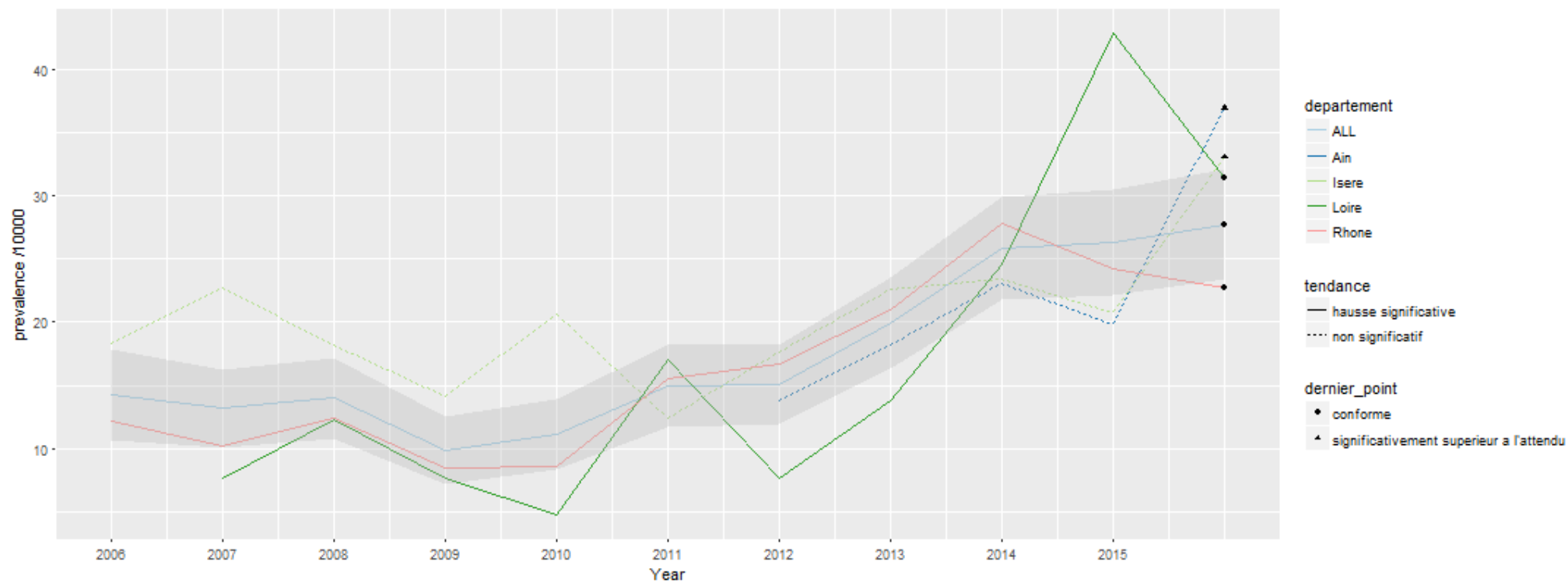
- Pour les Achondroplasies, il n'y a pas de tendance linéaire significative sur la période 2006-2016.
- Dans tous les départements, la prévalence des Achondroplasies observée en 2016 ne diffère pas de la prévalence attendue.

Coarctation de l'aorte



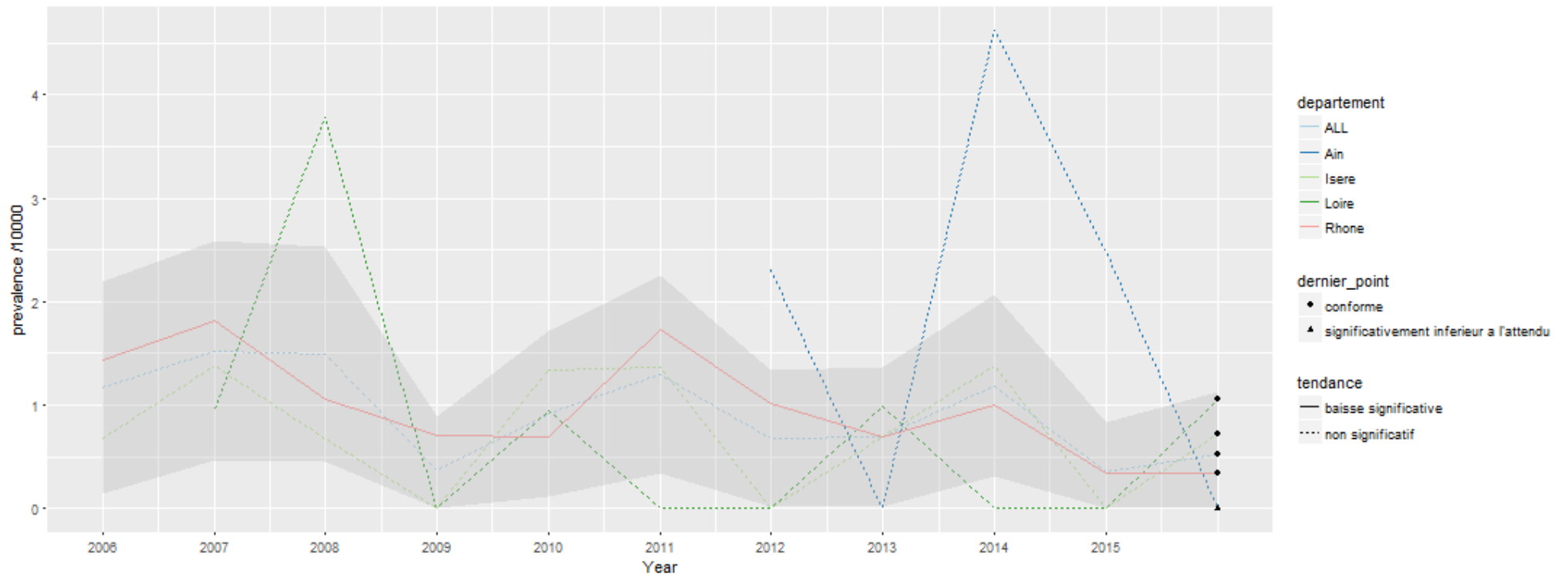
- 2006-2016 : Pour les Coarctations de l'aorte, on observe une tendance à la hausse significative de la prévalence dans tous les départements, notamment dans le Rhône et dans l'Isère.
- Dans l'Ain, la prévalence des Coarctations de l'aorte observée en 2016 est inférieure à celle attendue.

Hypospadias



- 2006-2016 : Pour les Hypospadias, on observe une tendance à la hausse significative de la prévalence dans les tous départements, notamment dans le Rhône et dans la Loire.
- Dans l'Ain et en Isère, la prévalence des hypospadias observée en 2016 est supérieure à celle attendue.

Syndrome de Klinefelter



- 2006-2016 : Pour les syndromes de Klinefelter, on observe une tendance à la baisse significative de la prévalence dans le Rhône.
- Dans l'Ain, la prévalence des syndromes de Klinefelter observée en 2016 est inférieure à celle attendue.

Résumé par anomalie congénitale

Anomalies congénitales	Tendance linéaire	Observé/attendu
Anencéphalie	↔	Loire : Prévalence observée 2016 < prévalence attendue Tous les départements : Prévalence observée 2016 < prévalence attendue
Spina bifida	↔	Ain : Prévalence observée 2016 < prévalence attendue
TGV	Rhône + tous les départements ↗	Ain : Prévalence observée 2016 < prévalence attendue Isère+Rhône : Prévalence observée 2016 > prévalence attendue
Fallot	Rhône ↗	Ain : Prévalence observée 2016 > prévalence attendue Ensemble des départements+ Loire: Prévalence observée 2016 < prévalence attendue
HLHS	Isère ↘	Loire : Prévalence observée 2016 > prévalence attendue
Fentes labiales et labio-palatines	↔	Ain, Rhône : Prévalence observée 2016 > prévalence attendue Loire : Prévalence observée 2016 < prévalence attendue
Fentes palatines seules	tous les départements ↗ Rhône ↗	Rhône : Prévalence observée 2016 < prévalence attendue Isère : Prévalence observée 2016 > prévalence attendue
Atrésie de l'œsophage	Rhône ↗	Ain+Rhône : Prévalence observée 2016 < prévalence attendue
Atrésie du grêle	↔	Ain : Prévalence observée 2016 < prévalence attendue
Atrésie anorectale	↔	Rhône : Prévalence observée 2016 > prévalence attendue Ain : Prévalence observée 2016 < prévalence attendue
Agénésie rénale bilatérale	↔	Tous les départements, Loire, Rhône : Prévalence observée 2016 < prévalence attendue Ain : Prévalence observée 2016 > prévalence attendue
Réduction de membre	↔	observé=attendu
Hernie diaphragmatique	↔	Ain : Prévalence observée 2016 > prévalence attendue
Omphalocèle	↔	Prévalence observée 2016 = prévalence attendue
Laparoschisis	↔	Prévalence observée 2016 = prévalence attendue
T13	↔	Prévalence observée 2016 = prévalence attendue
T18	Loire ↘	Isère +ensemble des départements : Prévalence observée 2016 < prévalence attendue
T21	Loire ↘	Rhône : Prévalence observée 2016 > prévalence attendue Ain : Prévalence observée 2016 < prévalence attendue

Anomalies congénitales	Tendance linéaire	Observé/attendu
Turner	↔	Prévalence observée 2016 = prévalence attendue
Triploïdie	Isère ↗	Prévalence observée 2016 = prévalence attendue
Achondroplasie	↔	Prévalence observée 2016 = prévalence attendue
Coarctation de l'aorte	tous les départements ↗ Rhône + Isère ↗	Ain : Prévalence observée 2016 < prévalence attendue
Hypospadias	tous les départements ↗ Rhône ↗, Loire ↗	Ain, Isère : Prévalence observée 2016 > prévalence attendue
Syndrome de Klinefelter	Rhône ↘	Ain : Prévalence observée 2016 < prévalence attendue
Total	tous les départements ↗ Rhône ↗,	Prévalence observée 2016 = prévalence attendue

Résumé des tendances par département :

Départements	Tendance linéaire
Ain	Pas de tendance significative
Isère	Hypoplasie du cœur gauche <input type="checkbox"/> ↘ Atrésies anorectales <input type="checkbox"/> ↗ Triploïdies <input type="checkbox"/> ↗ Coarctation aorte <input type="checkbox"/> ↗
Loire	T18 <input type="checkbox"/> ↘ T21 <input type="checkbox"/> ↘ Hypospadias <input type="checkbox"/> ↗
Rhône	Fallot <input type="checkbox"/> ↗ Fentes palatines <input type="checkbox"/> ↗ Atrésies anorectales <input type="checkbox"/> ↗ Coarctation de l'aorte <input type="checkbox"/> ↗ Hypospadias <input type="checkbox"/> ↗ Syndrome de Klinefelter <input type="checkbox"/> ↘ Atrésie œsophage <input type="checkbox"/> ↗ TGV <input type="checkbox"/> ↗
Tous les départements	TGV <input type="checkbox"/> ↗ Fentes palatines <input type="checkbox"/> ↗ Atrésies anorectales <input type="checkbox"/> ↗ Coarctation de l'aorte <input type="checkbox"/> ↗ Hypospadias <input type="checkbox"/> ↗