

NOTE D'ETAPE N°1

08/11/2018

La présente note a pour objet de faire le point sur les questions d'actualité récente concernant REMERA et ses travaux. Elle exprime la position de l'association sur les sujets suivants :

1. L'agrégat de l'Ain

REMERERA a signalé dès 2011 l'existence d'un excès de cas d'agénésie transverse isolée des membres supérieurs dans une zone rurale de l'Ain. Malgré ses relances et ses rapports complémentaires, REMERA n'a jamais pu obtenir que la moindre enquête soit décidée. Après que les médias eurent rapporté ce fait, Santé Publique France (SPF) a maintenu, dans un [communiqué](#) du 4 octobre 2018, qu'il n'y avait pas d'excès de cas dans l'Ain, en se fondant sur des calculs manifestement erronés. Devant le tollé, la ministre a annoncé une enquête.

Plusieurs années auront ainsi été perdues, diminuant considérablement les chances de trouver les preuves d'une éventuelle contamination des mères pendant leur grossesse. De fait, la négation de l'existence d'un agrégat a empêché toute action d'information des professionnels de santé et des femmes enceintes. Aucune mesure de surveillance de l'environnement n'a été prise, aucune mesure de précaution n'a été mise en œuvre pour enrayer l'épidémie, qui a continué après l'alerte donnée par REMERA. C'est le même phénomène qu'il nous été donné de constater dans le passé, à l'occasion notamment de l'affaire dite de la Dépakine.

Puis, loin de reconnaître son erreur, Santé Publique France tente maintenant d'en reporter la responsabilité sur REMERA, ce qui est un comble ! L'agence s'est avisée qu'elle pouvait interroger la base de données PMSI et elle a annoncé, le 24 octobre 2018, avoir découvert l'existence de nouveaux cas suspects dans l'ensemble du département de l'Ain, reprochant au passage à REMERA de ne pas les avoir détectés. Or SPF n'ignore pas que l'on ne peut tirer aucun enseignement des données PMSI, souvent erronées, avant de les avoir vérifiées soigneusement. En l'état, rien ne permet d'affirmer que ces cas supplémentaires sont pertinents pour l'analyse, notamment au regard des critères spatio-temporels retenus.

C'est la différence avec le 8^{ème} cas annoncé par REMERA, dont la réalité et l'inclusion dans le cluster sont le résultat d'investigations poussées.

L'annonce de nouveaux cas « suspects » par SPF est donc difficilement compréhensible, sauf à y voir un rideau de fumée destiné à masquer son inaction passée. Il convient en effet de s'interroger sur les raisons pour lesquelles SPF a soudainement décidé de pousser ses investigations, au besoin en exploitant les données PMSI, alors qu'elle aurait pu le faire aisément dès les premiers signalements.

Par ailleurs, si comme elle l'indique aujourd'hui des investigations supplémentaires s'imposaient en tout état de cause, pourquoi avoir attendu tant d'années ? Pourquoi avoir étendu la période d'étude aux dix années précédant la mise en évidence de l'agrégat au seul département de l'Ain et pas à ceux de Loire Atlantique et du Morbihan ?

Les reproches de SPF à l'encontre de REMERA sont donc particulièrement mal venus. De toute évidence, des fautes ont été commises et c'est l'honneur de REMERA et des médias de les avoir révélées. Il appartient maintenant à l'Etat d'en tirer les conséquences pour qu'elles ne se reproduisent plus.

2. L'enquête épidémiologique annoncée

REMERa n'a pas été contacté par les services chargés de l'enquête. On peut supposer que l'enquête ne se fait pas sur le terrain mais uniquement sur dossier, semble-t-il à partir des données PMSI. On ne connaît ni la méthodologie ni les enquêteurs, et les familles restent dans la plus complète expectative.

3. Les missions d'un registre

Santé Publique France a indiqué dans ses communiqués, repris sur ce point par la ministre de la santé, que l'INSERM a décidé de cesser de financer REMERA au motif que ce dernier n'aurait pas obtenu le label d'une commission d'évaluation des registres instituée par ces deux agences. La commission en question estimerait que l'équipe du registre REMERA aurait à ses yeux un niveau scientifique insuffisant, ainsi que cela ressort d'une note infamante en date du 18 octobre 2018, établie et rendue publique par sa présidente, Madame Ségolène Aymé.

Dans cette note, la présidente de la Commission d'Evaluation des Registres se livre à une violente attaque contre la personne de notre Directrice Générale, Madame Emmanuelle Amar, en des termes particulièrement odieux à son égard. Le conseil d'administration et le conseil scientifique de REMERA réitèrent leur confiance à Madame Emmanuelle Amar et lui expriment tout leur soutien dans cette épreuve. On voudra bien se référer à la [lettre ouverte](#) du conseil scientifique de REMERA en date du 19 octobre 2018 pour une réponse circonstanciée aux allégations de Madame Aymé.

Cela étant rappelé, deux constatations s'imposent :

D'abord, il paraît évident, au vu de la note susvisée, que l'avis de la commission d'évaluation des registres ne résulte pas d'une analyse objective de la situation tant les accusations injustifiées de sa présidente laissent transparaître une animosité incompréhensible à l'égard de REMERA et de sa directrice générale. Une condamnation des plus fermes, par l'INSERM et SPF, des allégations outrancières de la présidente de la Commission d'Evaluation des Registres est toujours attendue.

Ensuite, l'argument consistant à reprocher à REMERA une exploitation insuffisante, sur le plan scientifique, des données du registre n'est pas recevable car telle n'est pas la mission première d'un registre, qui est d'enregistrer des informations préalablement vérifiées, de les agréger, d'en extraire des statistiques conformément aux règles de l'art en matière d'épidémiologie, de mettre ces informations à la disposition de tous ceux qui en ont besoin et d'assurer la protection des données personnelles collectées.

Bien sûr REMERA entretient, subsidiairement, des liens étroits avec les universitaires, chercheurs et praticiens qui ont besoin de ses données pour leurs travaux, mais cela ne peut en aucun cas se faire aux dépens de sa mission principale. Une description détaillée des missions de REMERA est disponible [ici](#).

Or, maintenant que la justesse des alertes de REMERA au sujet de l'agrégat de l'Ain a été démontrée, il paraît difficile de soutenir que REMERA aurait failli dans sa mission principale.

Quant à ses missions subsidiaires, on voudra bien se référer aux nombreux témoignages exprimés par les praticiens et chercheurs qui lui ont sans faillir apporté leur soutien depuis qu'ils ont appris que REMERA était voué à disparaître. Il nous semble que ces témoignages, corroborés par les nombreuses

[publications scientifiques](#) citant REMERA, donnent de la qualité scientifique des travaux de notre registre une vision plus objective que l'opinion exprimée avec un manque patent de discernement par la présidente de la Commission d'Evaluation des Registres.

4. La question du financement de REMERA

Le financement de REMERA a toujours été précaire, alors même que nous sommes une pièce importante du dispositif de veille sanitaire sans autre vocation que d'être intégré au réseau des registres français.

Pourtant, jamais les agences ne se sont pliées à l'obligation de signer des conventions pluriannuelles et toujours les délais de versement des subventions ont été allongés.

La région Rhône Alpes avait bien voulu nous accorder une subvention de 100.000 € jusqu'en 2016, qu'elle n'a pas souhaité reconduire en 2017 au motif que notre activité n'entraînait pas dans ses attributions¹.

Nous avons noté avec satisfaction les déclarations de Madame la ministre de la santé indiquant que REMERA continuerait à être financé. Nous avons besoin, pour continuer à assumer nos missions (limitées à 4 départements), d'un budget annuel de 250.000 €, étant précisé que les HCL n'ont accepté de faire l'avance de nos salaires qu'à la condition qu'ils soient couverts à même hauteur par les subventions.

Si l'on souhaite nous voir approfondir nos relations avec le monde de la recherche, nous serons heureux de le faire si l'on nous alloue les budgets nécessaires et à condition que cela ne se fasse pas au détriment de notre mission première de surveillance.

En attendant, les déclarations doivent se traduire par des engagements écrits, sous forme de conventions pluri-annuelles.

5. La procédure de licenciement du personnel de REMERA

Nous avons appris, par un courriel en date du 29 octobre 2018 que la procédure de licenciement engagée par les HCL à l'égard de nos 5 salariés était suspendue.

Il reste qu'une suspension n'est pas une annulation et nous demandons donc, là encore, une confirmation écrite de cette annulation.

6. La question de la couverture nationale

REMERa couvre 4 départements de la région Auvergne Rhône Alpes, dont le département de l'Ain depuis l'année 2011.

Les données enregistrées sont issues des dossiers médicaux maternels et pédiatriques (issus des services hospitaliers publics et privés suivants : Diagnostic anténatal, Centres pluridisciplinaires de dépistage prénatal, maternité, foeto-pathologie, néonatalogie, chirurgie pédiatrique, génétique et cytogénétique) Chaque « cas » dispose de plusieurs sources d'information, son diagnostic doit être confirmé pour être validé dans la base du registre. Ces dossiers contiennent des informations sur les expositions médicamenteuses, professionnelles (profession exercée des mères et pères) et résidentielles (adresse maternelle lors de la déclaration de grossesse). Cependant, les mères résidant dans les départements couverts par REMERA qui accouchent hors du territoire du registre échappent à la surveillance.

Il faut se souvenir que les registres ont été créés à la suite de l'affaire de la thalidomide. A cette époque, on considérait que le principal risque tératogène était d'ordre médicamenteux. Aussi, disposer d'un petit échantillon composé de naissances d'un pays semblait suffisant pour mesurer le risque, les prescriptions étant *a priori* homogènement réparties sur le territoire.

Cette posture était d'autant plus raisonnable que de nombreux obstacles à la mise en place d'une surveillance nationale se présentaient : obstacles techniques (dossiers médicaux non informatisés, pas de système sécurisé de flux de données) et obstacles réglementaires (levés par la mise en place, en 2018, du RGPD). Ainsi, le rapport coût/bénéfice de la surveillance était plutôt en faveur de la surveillance d'un petit échantillon de naissances.

Depuis les années 2000, la question de l'environnement maternel au cours de sa grossesse a fait l'objet de nombreuses études et il est désormais admis que certaines substances (solvants, métaux lourds,..²) constituent des [facteurs de risque malformatifs](#). A ce jour en France, en raison de l'absence de registre national des naissances, incluant les malformations et les pathologies induites par des agents tératogènes, il n'est pas possible de quantifier ni de documenter l'ampleur, c'est-à-dire la fréquence et la gravité des malformations, induites ou non par des tératogènes présents dans l'environnement maternel. Ces informations sont pourtant indispensables pour identifier les causes, les facteurs de risque associés, les conséquences sanitaires et sociales des pathologies acquises au cours du développement embryonnaire ou en période fœtale.

Ainsi, en matière de surveillance épidémiologique des malformations, la France souffre de zones grises dans lesquelles il n'existe aucun système d'information fiable capable de mesurer les variations d'incidence de malformations. Les malformations n'entrant pas dans la liste des pathologies à déclaration obligatoire, plus de 80% des issues de grossesse avec malformation échappent à tout enregistrement. Les données issues des PMSI régionaux de ces zones, peuvent toutefois fournir une approximation des prévalences observées de malformations importantes qui relèvent d'une prise en charge chirurgicale.

7. Qu'est-ce que les données PMSI ?

Le P.M.S.I., ou Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, est un outil de description et de mesure médico-économique de l'activité hospitalière. Introduit en France dans le milieu des années 80, il est aujourd'hui un outil d'allocation budgétaire et d'échange entre les partenaires hospitaliers : médecins, soignants, administratifs. Le codage des pathologies a pour objet d'évaluer le coût des actes médicaux, et constitue une description pour le moins imprécise des patients, qui par ailleurs ne sont intégrés à la base que s'ils sont vivants et hospitalisés. Il s'agit par ailleurs d'une base anonyme, sans possibilité de chaînage mère enfant avant 2017. Ces critères excluent un grand nombre de cas lorsqu'on parle de malformations congénitales, de sorte que le PMSI n'est pas, en l'état, une source fiable.

8. Le réseau EUROCAT

EUROCAT est un réseau européen de registres de malformations congénitales créé en 1979 pour la surveillance épidémiologique. Le siège est à Ispra (Italie), et il couvre aujourd'hui 1,7 million de naissances annuelles, soit un peu moins de 30% de l'ensemble des naissances enregistrées dans 23 pays d'Europe, par 43 registres, de tailles très différentes : le plus petit (Mayence, Allemagne) couvre un peu plus de 3000 naissances annuelles (une maternité), et le plus grand plus de 100.000 naissances (registre national tchèque). REMERA transmet à EUROCAT des données agrégées, pour les raisons qui sont

exposées au paragraphe suivant. A ce titre REMERA a le statut de membre associé, au même titre que les registres espagnol (ECEMC), tchèque, polonais, finlandais et suédois.

9. La question des données personnelles

Les tutelles du registre subordonnent leur convention à l'obligation « d'adresser des données individuelles à l'organisme désigné par l'UE ». Ce transfert de données, qui engage la responsabilité personnelle du responsable de la base de données, ne peut en l'espèce être réalisé du fait, notamment, des contraintes réglementaires qui nécessitent que nous nous assurions de la licéité du traitement de ces données particulièrement sensibles (malformations, anomalies génétiques) par l'organisme récepteur, préalablement à leur envoi.

Or nous n'avons reçu de cet organisme, JRC EUROCAT, aucune garantie de respect des règles encadrant la protection des données à caractère personnel et des libertés individuelles.

Nous ne pouvons pourtant ignorer que les données potentiellement identifiantes (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.

Cela étant nous restons très attachés à la dimension internationale de la recherche et souhaitons continuer à participer activement à la surveillance européenne des malformations en adressant nos données agrégées à JRC EUROCAT, comme le font les grands registres européens.

10. Les soutiens apportés à REMERA

L'équipe de REMERA tient à remercier toutes celles et ceux qui ont apporté leur soutien au registre et à sa directrice générale depuis le début de cette affaire, en particulier le conseil scientifique et dans leur ensemble les chefs de services hospitaliers universitaires, le Collège Français d'Echographie Foetale, la Société Française de Foetopathologie, les associations de parents d'enfants porteurs de malformations (ASSEDEA, APESAC, AFAO), ainsi que [l'association des auditeurs de l'Institut des Hautes Etudes pour la Science et la Technologie](#). Elle adresse un salut particulier aux familles qui se sont manifestées en nombre pour lui signaler des cas similaires, anciens ou récents, dans des régions non couvertes par les registres et les assure de ses efforts pour qu'elles soient entendues.