**Appel à projet n° 20DMNP051-0**

**APPEL A PROJET POUR LA MISE**

**EN OEUVRE D’UN SEPTIEME REGISTRE**

**DES ANOMALIES CONGÉNITALES EN FRANCE METROPOLITAINE**

**Cahier des Charges**

**Sommaire**

I. Préambule 4

II. Objet et modalités de mise en œuvre de l'appel à projet 6

# I - Préambule

***Connaissance épidémiologique et étiologique***

Les anomalies congénitales représentent une cause importante de morbidité infantile, de handicap ainsi que de mortalité fœtale et infantile. Environ 300 000 nouveau-nés dans le monde décèdent avant 28 jours chaque année en raison d’anomalies congénitales, selon les dernières données de l’organisation mondiale de la santé (OMS)[[1]](#footnote-1). En France, ces affections constituent la deuxième cause de décès avant l'âge d'un an (21%) et un peu plus d’un quart des causes de décès néonataux en France[[2]](#footnote-2). On estime la prévalence en France pour la période 2013-2015 des anomalies congénitales à 3,5% des naissances totales et à 2,7% des naissances vivantes[[3]](#footnote-3).

Les anomalies congénitales (AC) surviennent au cours du développement embryo-fœtal et peuvent être identifiées soit pendant la grossesse, soit à la naissance ou plus tard. Certains facteurs de risque sont aujourd’hui identifiés : facteurs génétiques parfois héréditaires ; conséquence d’infections ou de maladies de la mère (comme la rubéole ou le virus Zika) ; exposition à des agents tératogènes comme les médicaments (par exemple la thalidomide), consommation d’alcool, de tabac, de drogues et autres substances psychoactives ; facteurs de risque environnementaux et professionnels (expositions à des éléments chimiques ou physiques) …

On estime néanmoins que pour environ 50% des anomalies congénitales, aucune cause spécifique associée n’est identifiée [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies, consulté le 24/01/2019]. Une bonne connaissance et identification des facteurs de risque est nécessaire pour pouvoir mettre en place les mesures de prévention primaire qui conduiront à une baisse du nombre d’enfants naissant avec une anomalie congénitale.

***Dispositif de surveillance au niveau national et international***

Il est donc essentiel de disposer d’un système de surveillance des anomalies congénitales qui permette à la fois de suivre l’évolution de la fréquence de ces malformations, de décrire leurs caractéristiques, les facteurs de risque associés et de contribuer à la veille sanitaire. Ce système de surveillance repose en France, comme dans la plupart des pays occidentaux, notamment, sur les registres populationnels.

Un registre populationnel est défini comme un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de surveillance, d’évaluation et de recherche, par une équipe ayant des compétences appropriées[[4]](#footnote-4).

L’expérience en France et au niveau international a montré que les registres sont des dispositifs adaptés à la surveillance des anomalies congénitales pour les objectifs recherchés. Le recueil exhaustif des registres permet de suivre l’évolution des tendances de fréquence dans le temps et l’espace des différentes formes d’anomalie et contribue à la détection et à l’investigation de cas groupés (agrégats) sur la zone de couverture du registre. En plus de ce suivi épidémiologique, les registres contribuent à l’évaluation des actions de prévention et à la recherche via des études spécifiques, notamment étiologiques sur des effets tératogènes suspectés.

A partir des données transmises par les registres, des prévalences annuelles sont estimées sur l’ensemble du territoire français ainsi que le suivi de leurs évolutions, sous l’hypothèse forte que la zone géographique couverte par le registre est représentative du territoire national.

La France compte actuellement six registres d’anomalies congénitales couvrant 19% des naissances (Annexe 1). Tous les enfants atteints par une ou plusieurs malformations dans une zone couverte par un registre sont recensés, qu’ils soient nés vivants, mort-nés après une grossesse d‘au moins 22 semaines d’aménorrhée (SA), ou que la grossesse ait été interrompue pour malformation fœtale, quel qu’en soit le terme. Les critères d’inclusion et les sources consultées pour repérer les nouveau-nés porteurs de malformations congénitales avec une durée d’inclusion jusqu’à l’âge de un an sont sensiblement identiques entre les registres. La répartition géographique et la population couverte par ces registres est variée : 2 registres ultramarin (Antilles et La Réunion), 1 registre couvrant une population exclusivement urbaine (Paris), 1 registre avec une population à dominante rurale (Auvergne), 1 registre avec à la fois une population rurale et maritime (Bretagne) et 1 registre couvrant une population rurale, urbaine et industrielle (Remera qui couvre les départements du Rhône, de l’Ain, de Isère et la Loire) (Annexes 1 et 2). Certains registres fonctionnent depuis plus de 30 ans (Paris depuis 1981, Auvergne depuis 1983) et d’autres sont de création plus récente (Bretagne depuis 2011).

La taille de la population couverte par ces registres est inégale, le nombre d’enfants ou fœtus porteurs d’anomalies congénitales recensés annuellement variant de 220 cas à 2 200 cas selon le territoire concerné.

Les registres français doivent être membres d’EUROCAT, le réseau européen de registres d’anomalies congénitales, et lui transmettre annuellement leurs données individuelles sur les cas de malformations congénitales observés.

Dans une perspective de renforcement de la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales, Santè publique France a mis en place une coordination des registres depuis 2009. Par ailleurs, la mise en place d’une fédération des registres comme pour les registres des cancers est prévue pour 2020. Son objectif est d’améliorer l’homogénéité de la pratique d’identification et de codage des cas d’anomalies et de faciliter la constitution et l’exploitation d’une base de données commune et s’inscrit plus globalement dans la mise en œuvre d’un dispositif national de surveillance multisources des malformations congénitales. Cette mise en commun des données permettra des analyses communes avec une puissance plus élevée. La pertinence de cette base commune a été soulignée par le rapport du Comité d’Experts Scientifiques sur les agénésies transverses de membres supérieurs (ATMS) dans son rapport publié en juillet 2019[[5]](#footnote-5).

Les experts, dans ce rapport émettent également un ensemble de recommandations visant à améliorer la surveillance des malformations congénitales et la connaissance de leurs facteurs de risque, incluant notamment la création d’un septième registre.

# II - Objet et modalités de mise en œuvre de l’appel à projet

1. **Les principes fondateurs de cet appel à projet**

Le présent appel à projets a pour objectif de disposer d’un 7ème registre qui viendra compléter les six registres existants, afin de renforcer la surveillance des anomalies congénitales en augmentant d’une part la couverture sur le territoire sur une zone non encore couverte et d’autre part en développant la recherche sur la relation entre expositions environnementales et anomalies congénitales. Ce nouveau registre devra, par sa situation géographique et l’expertise de l’équipe candidate, permettre le développement de travaux dans ce champ.

Après une période de 3 ans ce nouveau registre sera soumis à évaluation par le Comité d’Evaluation des Registres (CER).

1. **Les missions du registre**

Les missions attendues par ce nouveau registre sont :

* Assurer la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales sur un territoire non encore couvert ayant des caractéristiques démographiques et un contexte environnemental spécifique complémentaires des registres déjà existant, par l’utilisation d’une nomenclature recommandée au plan international, et par une création, gestion et une exploitation d’une base de données de qualité ;
* Participer à la surveillance nationale et internationale, notamment par l’envoi annuel des données individuelles à la base nationale de données communes des registres français de malformations congénitales et au réseau européen Eurocat désigné par l’UE ;
* Participer à la veille et à la vigilance sanitaire, notamment en participant de manière réactive aux investigations et autres travaux menés par Santé publique France ;
* Promouvoir la recherche concernant les anomalies congénitales notamment en ce qui concerne les facteurs de risques, et plus particulièrement ceux en lien avec l’environnement et l’exposition aux tératogènes ou xénobiotiques ;
* Contribuer aux activités de santé publique par l’appui aux politiques de santé locales régionales ou nationales.

La zone géographique choisie devra être justifiée au regard des facteurs étiologiques suspectés et des caractéristiques de la population.

Le registre devra répondre aux attendus suivants :

* Au recueil actif, continu et exhaustif des données issues du domaine de compétence du registre à des fins de recherche, de surveillance épidémiologique et de veille sanitaire ;

* À l’utilisation d’une nomenclature, appropriée au registre, suivant les recommandations nationales et internationales ;
* A une gestion et une exploitation optimale des données recueillies. Pour cela, un socle de données minimales à collecter est défini par Santé publique France sur la base des recommandations d’Eurocat et de discussions entre Santé publique France et les registres ;
* Au recueil, à la validation des cas, la codification des données, la gestion des perdus de vue et au contrôle de qualité des données font l’objet de procédures écrites. Les sources potentielles des données sont définies, identifiées et un partenariat est formalisé avec ces sources. Le registre doit pouvoir avoir accès à l’exhaustivité des sources nécessaires à ses missions ;
* A ce que la procédure de validation des cas doit précisr notamment: la définition de référence ; les actions, sources, l’expertise et documentation mobilisées pour cette validation ainsi que l’enregistrement des informations et les personnes en charge de cette validation ainsi que leurs qualifications ;
* A La sécurité des données assurée et à la conformité du traitement qui est mis en œuvre au sein du registre conformément aux règles relatives à la protection des données, notamment celles issues de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et au Règlement européen sur la protection des données (RGPD) ;
* A ce que le registre contribue activement à la surveillance des malformations congénitales en France notamment, par la transmission au moins annuelle à Santé publique France, des données individuelles non identifiantes vers une base commune intégrée au dispositif national de surveillance des malformations congénitales ;
* A ce qu’il participe à la veille et à la vigilance sanitaire, notamment en détectant et en alertant l’ARS et Santé publique France en cas de suspicion de cas groupés ou d’évènement de santé inhabituel ;
* A ce qu’il collabore de manière réactive avec Santé publique France dans le cadre des travaux d’investigation ou de surveillance menés ainsi qu’aux travaux d’amélioration de la qualité des registres ;
* A s’engager à fournir des bases de données consolidées à année N-1 et année N-2 ;
* A publier annuellement les indicateurs de surveillance consolidés pour les années N-1 et N-2 tels que définis dans le rapport d’activité en se conformant à la présentation et au format indiqué ;
* A ce qu’il contribue activement à la surveillance européenne des anomalies congénitales par l’envoi annuel de données individuelles à Eurocat, l’organisme désigné par l’UE ;
* A ce qu’il développe des activités de recherche en propre ou en collaboration avec d'autres équipes répondant aux critères d’excellence scientifique et aux bonnes pratiques de niveau international. Le registre est rattaché à une ou plusieurs structures de recherche labélisées en santé publique notamment sur la relation entre expositions environnementales, médicamenteuses…et la survenue d’anomalies congénitales (la structure de rattachement du registre inscrite au Réseau National des Structures de Recherche sera communiquée dans la réponse à l’appel à projets) ;
* A ce qu’il facilite l’accès de la communauté scientifique aux données collectées par le registre, et ce à des fins de développement de projets de recherche. L’accès à ces données devra, le cas échéant, être réalisé dans le respect des règles de confidentialité et de protection des données à caractère personnel conformes aux obligations posées par la loi ;
* A mettre à disposition gratuitement les données du registre aux équipes de Santé publique France ;
* A ce qu’il contribue à des activités de santé publique (au niveau local/national/européen) par l’appui aux politiques de santé publiques, notamment portées par Santé publique France, l’Inserm et l’organisme gestionnaire ;
* A mettre à disposition de Santé publique France les publications issues du registre ;
* A ce qu’il réponde à l’appel à évaluation régulière du comité d’évaluation des registres (CER) et à ce qu’il mette en œuvre les recommandations formulées par le comité d’évaluation des registres ;
* A réunir ou mobiliser les compétences nécessaires en tant que de besoin au fonctionnement du registre, en particulier : des épidémiologistes, data managers, attachés de recherche clinique, statisticiens, informaticiens, ou cliniciens spécialisés dans le diagnostic ou la prise en charge des anomalies congénitales ;
* A rechercher, le cas échéant des mutualisations d’expertise, organisationnelles ou fonctionnelles avec d’autres registres.

1. **Modalités de financement**

Les missions de recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de surveillance, d’évaluation et de recherche font l’objet d’une subvention annuelle versée par l’agence nationale de santé publique dans la limite des crédits inscrits à son budget ainsi qu’une participation au financement sur fonds propres de la structure porteuse de l’activité et de différents financeurs éventuels.

1. **Modalités de constitution du dossier de candidature**

A cet effet, les candidats se réfèreront au règlement de consultation. Le dossier de candidature et les différents formulaires à remplir sont téléchargeables sur le site internet de l’agence nationale de santé publique  : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2019/appel-a-projet-pour-la-mise-en-aeuvre-d-un-nouveau-registre-d-anomalies-congenitales-en-france-metropolitaine>

1. **Remarques importantes**

Lors de l’évaluation des candidatures par un comité scientifique indépendant, il sera porté une attention particulière aux points suivants :

* La compréhension des enjeux de santé publique en particulier dans le champ des anomalies congénitales ;
* L’existence d’un protocole écrit de validation des cas basé sur une documentation et un processus rigoureux ;
* La capacité à mettre en place un dispositif de recueil des cas exhaustif basé sur des sources multiples, à gérer les difficultés d’accès aux données, à produire des données de qualité en articulation avec les autres sources de données (SNDS par exemple) ;
* La capacité à assurer la sécurité des données et être en conformité avec le RGPD ;
* Le rattachement de l’équipe candidate à une structure de recherche labélisée en épidémiologie et santé publique notamment sur la relation entre les expositions environnementales, médicamenteuses …et la survenue d’anomalies congénitales ainsi que les collaborations étroites avec des équipes spécialisées dans le diagnostic, l’évaluation et les conseil/prise en charge des anomalies congénitales ;
* La capacité à collaborer de manière réactive aux travaux d’investigation et de surveillance menés par Santé publique France ;
* La capacité à transmettre régulièrement les données individuelles collectées à la base commune nationale des registres et au réseau européen EUROCAT ;
* Une expérience dans des travaux de recherche sur le lien entre exposition environnementale ou non environnementale et anomalies congénitales.

1. **Pour toute information complémentaire concernant cet appel à candidature**

Vous pouvez si besoin contacter l’agence nationale de santé publique à l’adresse e-mail : [**AP-Reg-Anomalies-Congenitales@santepubliquefrance.fr**](mailto:AP-Reg-Anomalies-Congenitales@santepubliquefrance.fr)

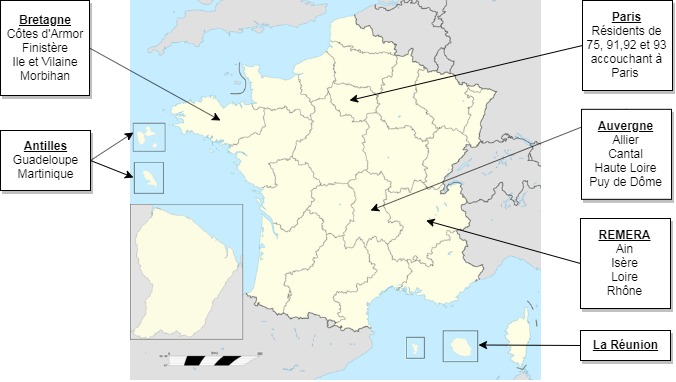
Les demandes d’information complémentaire concernant les aspects scientifiques seront traitées par la Direction des maladies non transmissibles et traumatismes de l’agence nationale de santé publique ; celles concernant les aspects budgétaires seront traitées par son service Financier.

Annexe 1

**Registres Français d’anomalies congénitales**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tableau 1 : Principales caractéristiques des registres français des anomalies congénitales** | | | |
| **Registres** | **Année de création** | **Départements  couverts** | **Naissances  (Insee 2016)** |
| **Actifs** | | | |
| Antilles | 2008 | Martinique, Guadeloupe | 8 530 |
| Auvergne | 1983 | Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme | 12 775 |
| Bretagne | 2011 | Ile et Vilaine, Côtes d’Armor, Finistère et Morbihan | 33 026 |
| Paris | 1981 | Paris + PC accouchant en maternité parisienne1 | 25 191 |
| La Réunion | 2001 | Ile de la Réunion | 14 315 |
| REMERA 2 | 2007 | Ain, Isère, Loire, Rhône, Savoie | 56 228 |
| **Inactifs** | | | |
| Alsace | 1980 (20133) | Bas-Rhin, Haut-Rhin | - |
| Centre-Est | 1979 (20053) | Ain, Ardèche, Côte d’Or, Drôme, Haute-Loire, Haute-Savoie, Isère, Jura, Loire, Nièvre, Rhône, Saône-et-Loire, Savoie, Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme | - |
| 1 Femmes domiciliées à Paris et dans la **P**etite **C**ouronne (92, 93 et 94)  2 Département de l’Ain à partir de 2011 ; département de la Savoie 2006-2010  3 Année d’arrêt des activités | | | |

Annexe 2

**Figure 1 : Carte de France avec la localisation des six registres d’anomalie congénitales**

1. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>, consulté le 23 janvier 2019 [↑](#footnote-ref-1)
2. Données de mortalité : https://www.cepidc.inserm.fr/causes-medicales-de-deces/interroger-les-donnees-de-mortalite [↑](#footnote-ref-2)
3. Santé publique France **Dossier thématique : malformations congénitales et anomalies chromosomiques** 2018 [updated dernière mise à jour : 02/08/2018]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques> [↑](#footnote-ref-3)
4. Santé publique France **Dossier thématique : malformations congénitales et anomalies chromosomiques** 2018 [updated dernière mise à jour : 02/08/2018]. [↑](#footnote-ref-4)
5. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales [↑](#footnote-ref-5)