



Revue critique

Observatoires de santé, observatoires du médicament, vigilance et registres

Health monitoring, drug monitoring, vigilance and registers

P.J. Bousquet ^{a,b}, I. Dreyfus ^c, J.-P. Daures ^b, P. Demoly ^{a,*}

^a *Exploration des allergies, service des maladies respiratoires, Inserm U454, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, université de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 5, France*

^b *Département de l'information médicale, hôpital Caremeau, place du Professeur-Robert-Debré, 30029 Nîmes cedex 9, France*

^c *Laboratoire Shering-Plough, 92, rue Baudin, 92300 Levallois-Perret, France*

Reçu le 20 septembre 2004 ; accepté le 7 octobre 2004

Disponible sur internet le 06 novembre 2004

Résumé

Les actions de santé sont la conséquence d'une politique sanitaire et sociale. Celle-ci doit répondre aux attentes de la population et suppose la connaissance de ses attentes et des principaux problèmes de santé publique. Afin d'obtenir l'information nécessaire et d'évaluer ces actions, il existe différentes structures. Les observatoires de la santé sont des structures d'observation dans les domaines sanitaires, sociaux et économiques. Ils peuvent avoir différentes missions : investigation, évaluation des actions et des politiques de santé, aide aux instances décisionnelles, mise en relation des compétences et valorisation de l'information. Parmi ceux-ci, les observatoires du médicament observent et analysent les pratiques quotidiennes de prescription et de consommation des médicaments. Ils permettent, au travers d'études, d'améliorer les connaissances sur les médicaments (efficacité réelle, effets indésirables rares, ...). Celles-ci se caractérisent par le suivi d'une large population non sélectionnée, en situation réelle d'utilisation. Ils contribuent à la validation de nouvelles thérapeutiques et par conséquent à l'extension d'autorisation de mise sur le marché ; ainsi qu'à l'évaluation médicoéconomique et pharmacoéconomique des produits de santé. Les centres de vigilances ont pour mission d'étudier les effets indésirables afin de les prévenir. Les mesures correctrices peuvent aller de la simple mise en garde au retrait temporaire, voire définitif, du produit sur le marché. L'efficacité de ce système se fonde sur la rapidité d'alerte et d'action, l'exhaustivité du recueil de données et le suivi dans le temps des actions correctrices. Parmi les centres de vigilance, la pharmacovigilance se focalise sur les médicaments. Elle est organisée en trois niveaux : les centres régionaux de pharmacovigilance, le Comité technique de pharmacovigilance, et la Commission nationale de pharmacovigilance. Enfin, les registres permettent le recueil de tous les nouveaux cas d'une maladie bien spécifiée et qui présente un intérêt épidémiologique en santé publique, et dans une zone géographique donnée. Leur méthodologie, reconnue, est rigoureuse, le recueil de données est exhaustif. Les missions sont d'enregistrer les cas ; d'apporter une aide à la recherche épidémiologique et clinique ; d'observer et d'évaluer les actions de santé ; et d'évaluer les stratégies thérapeutiques. L'allergologue en est acteur et utilisateur. Acteur car il déclare les événements indésirables et potentiellement graves dont les réactions allergiques. Utilisateur car ils lui permettent d'adapter sa pratique quotidienne (observatoire sur la pollinisation, ...).

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Public health policy is the result of a social and sanitary policy. It should correspond to the population expectancy and be aware of the main public health problems. In order to obtain information and evaluation of these actions, there exists several types of health centre. Health care observatories are intended to observe social, sanitary and economic domains. They have different aims: investigation, public health actions, the evaluation of policies, decision-making services' assistance and information assessment. Drug observatories analyse prescriptions and the consumption of drugs on a daily basis. Throughout their studies, they contribute to an improvement in the knowledge of drugs (e.g. real efficacy, uncommon side effects, etc.). These studies take into account an important number of unselected patients, in factual situations under

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : demoly@montp.inserm.fr (P. Demoly).

prescribed conditions. These observatories contribute to validate new drugs and also to the medico-economic and pharmaco-economic evaluation of health care products. Pharmaco-vigilance centres collect details of drug-induced side effects in order to prevent them occurring. Actions range from advertising to temporary or definite drug withdrawal. Efficacy is based on alertness, the speed of actions, quality of the data and the follow-up of such actions. Pharmacology survey focuses on drugs. In France, there are three levels: Regional Centres, Technical Committee of Pharmacology Survey and National Committee. Registries collect data in every new case of a disease. They are focused on public health disease, usually in restricted areas. Methodology is recognized and stringent, data collection is comprehensive. The aims of the registries are to record new cases, to assist in epidemiological and clinical search, to observe and to evaluate public health actions and to evaluate treatment strategies. Allergologists have a role to play because they can both assess health care product side effects, in particular allergic reactions, and use the data to adapt their daily practice (pollen observatory...).

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Observatoire ; Médicament ; Vigilance ; Registre ; Phase IV ; Allergie

Keywords: Observatory; Drug; Survey; Registry; Allergy; Phase IV

Les actions de santé menées dans un pays, une région sont la conséquence d'une politique sanitaire et sociale. Cette politique doit répondre aux attentes de la population. Ceci suppose la connaissance de ces attentes, mais aussi des principaux problèmes de santé publique au sein de cette population. Pour cela, une information adéquate doit être disponible. De plus, les actions de santé doivent être évaluées afin de déterminer leur efficacité réelle, d'observer les écarts par rapport à l'efficacité attendue, et de les réajuster.

Si l'on prend l'exemple du médicament, lors de sa mise sur le marché, cette information est en partie disponible. Les diverses phases des essais cliniques permettent d'étudier les effets secondaires, d'établir les posologies et modes d'administration et l'efficacité d'un produit, conduisant à la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Mais une fois cette autorisation obtenue, la procédure d'AMM s'arrête. D'autres structures doivent prendre le relais. Il s'agit des observatoires du médicament¹ qui vont, par exemple, permettre d'observer l'efficacité réelle de certains produits en population générale, et des centres de vigilance qui vont rechercher spécifiquement tout effet indésirable grave ou potentiellement grave et inattendu.

Ainsi, l'extension de ces structures à l'ensemble des domaines concernés par la santé, conduit à définir des observatoires, (dont l'observatoire du médicament) et des centres de vigilances (dont celui de pharmacovigilance). À ceux-ci peuvent être associés les registres, structures proches des observatoires. Qui sont-ils ? Quelles sont leurs missions ? et comment l'allergologue peut-il y participer et en bénéficier telles sont les questions auxquelles cet article se propose de répondre.

1. Observatoires de santé

1.1. Définition

Un observatoire selon le dictionnaire en ligne Trésor de la langue française [1] est un lieu d'où l'on peut observer

¹ L'Observatoire national du médicament est actuellement dissout. Dans l'avenir, une structure similaire devrait voir le jour. Celle-ci pourrait être indépendante ou rattachée à une autre structure comme par exemple l'Afsaps.

(quelque chose, quelqu'un), un poste d'observation. Les observatoires de santé se focalisent principalement autour des domaines sociaux, économiques et sanitaires.

Il existe de nombreux observatoires de santé en France comme par exemple, les observatoires régionaux de la santé (ORS) qui sont organisés en réseau (Fédération nationale des observatoires régionaux de la santé — Fnors [2]), l'observatoire du médicament...

Les observatoires peuvent être des structures indépendantes (comme les ORS) ou faire partie intégrante d'une autre structure (comme par exemple les Unions régionales des caisses de l'assurance maladie — Urcam). De nombreux observatoires sont en relation avec les autorités européennes et/ou l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

1.2. Missions

Les observatoires ont une démarche, une action active en étant à l'origine des informations recueillies au travers des études. Selon l'importance et le type d'observatoire, ils peuvent traiter différents sujets (avec des missions épisodiques pour certains, et des missions permanentes pour d'autres) ou se focaliser sur un seul sujet. Par exemple, l'institut de veille sanitaire (InVS [3]) qui a un rôle d'observation et de vigilance, s'intéresse à l'ensemble des pathologies infectieuses, alors que les groupes régionaux d'observation de la grippe (GROG [4]) se focalisent sur une seule maladie, la grippe. Enfin, le Réseau national de surveillance aérobiologique (RNSA) [5] observe les taux aériens des principaux pollens allergisants.

Les observatoires peuvent avoir différentes missions : investigation, évaluation des actions et des politiques de santé, aide aux instances décisionnelles, mise en relation des compétences et valorisation de l'information.

La démarche d'investigation conduit à la réalisation d'études prospectives ou rétrospectives concernant des populations plus ou moins importantes, et à l'exploitation des données issues de ces études ou d'autres sources. Par exemple, l'URCAM Rhône-Alpes a mené une étude sur les relations entre la consommation d'antihistaminiques et les pics de pollinisation de l'ambrosie dans sa région [6] et démontrée

une parfaite concordance entre ces données de consommation et les données de pollinisation à l'ambrosie, connues par les capteurs du réseau AFEDA (Association française d'étude des ambrosies).

La démarche de synthèse avec évaluation des actions et des politiques de santé confère aux observatoires un rôle d'expertise et de conseil. Cette synthèse est la résultante des études menées au sein des observatoires, mais aussi des informations collectées et issues d'autres sources. Elle permet l'élaboration d'indicateurs statistiques, de rapports et de tableaux de bord.

L'aide aux instances décisionnelles permet l'élaboration et la mise en œuvre des politiques et actions nécessaires en vue de l'amélioration de la situation sanitaire et sociale des populations. Elle bénéficie en particulier des synthèses et évaluations précédentes.

Les personnes travaillant dans ou en relation avec les observatoires ont des formations et compétences diverses, généralement dans les domaines sanitaire, social et économique. Cette mixité est la base de l'efficacité des observatoires, qui favorisent ainsi la pluridisciplinarité et le partenariat.

L'information issue des quatre démarches précédentes est valorisée. Les observatoires peuvent ainsi constituer des fonds documentaires accessibles (comme celui des ORS).

2. Observatoires du médicament

2.1. Définition

L'observatoire du médicament est un observatoire destiné à l'étude des médicaments après sa mise sur le marché. Cet observatoire n'est pas unique, mais regroupe un ensemble de structures publiques et privées pouvant travailler ensemble ou séparément. Par exemple, les URCAM peuvent en faire partie (structures publiques), tout comme les entreprises du médicament (structures privées).

L'observatoire du médicament est un outil précieux de la pharmacoépidémiologie [7,8].

2.2. Missions

La première mission des observatoires du médicament est d'observer et d'analyser les pratiques quotidiennes de prescription et de consommation des médicaments. Les antibiotiques sont les premiers concernés, mais d'autres médicaments peuvent aussi faire l'objet d'études, comme par exemple les bêta-2-mimétiques longue durée d'action utilisés dans le traitement de l'asthme du sujet jeune [9]. Le but de ces observations est d'analyser et de comprendre le comportement des prescripteurs et des consommateurs et leurs conséquences en termes de santé (efficacité, sécurité) et de coûts afin de pouvoir améliorer la prise en charge des patients, optimiser l'efficacité du système de soin et élaborer de nouvelles politiques, et actions de santé. Elles permettent aussi d'étendre les connaissances acquises lors des phases

pré-AMM. L'étude rétrospective citée en exemple [7] a montré que les bêta-mimétiques à longue durée d'action sont utilisés sans association aux corticoïdes par 2,6 % de la population étudiée, ce qui est en contradiction avec les référentiels de prise en charge de l'asthme.

L'amélioration des connaissances sur les médicaments est la deuxième mission. Celle-ci correspond principalement aux études post-AMM de phase IV, dites d'observatoire [10,11]. Leur méthodologie est proche des études de cohorte [12]. Elles permettent l'évaluation de l'efficacité et l'absence d'effet secondaire d'un produit dans la population générale. Elles permettent de pallier les défauts des études pré-AMM et des études cliniques de phase IV. En effet, quand un médicament arrive sur le marché, ses effets indésirables ont été étudiés lors des essais de phases I, II et III. Cependant, il est rare, même pour une étude multicentrique, que le nombre de patients inclus soit très important. Celui-ci est généralement restreint et homogène, et les personnes le composant sont plus compliantes au traitement. De plus, la population incluse dans ces essais n'est pas représentative de la population générale qui va consommer le médicament, les coprescriptions et polyopathologies ne sont par exemple que rarement envisagées. Ceci induit un biais difficilement évitable. Ainsi, les effets indésirables de faible incidence ne peuvent être détectés qu'après autorisation de mise sur le marché. À la différence de la pharmacovigilance, la démarche ici est active et en plus des données de sécurité, sont générées des données d'efficacité.

Par exemple, un observatoire réalisé en Allemagne a permis l'inclusion de presque 48 000 personnes traitées par desloratadine pour rhinite allergique saisonnière [13], alors que dans une étude recherchant l'efficacité de ce même antihistaminique dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière [14], seulement 172 personnes ont été incluses. Le taux d'effets indésirables était très faible (0,4 % dont aucun sérieux) dans cette grande étude [13] et 91,2 % des patients étaient satisfaits. De plus ces études offrent la possibilité de confronter le produit à la pratique quotidienne. Un médicament peut-être très efficace, mais s'il n'est pas ou mal prescrit il ne permettra pas d'obtenir les résultats escomptés. D'éventuelles mesures correctrices pourront alors être décidées.

De plus, les observatoires peuvent contribuer à la validation de nouvelles thérapeutiques et par conséquent à l'extension d'AMM de médicament ayant déjà une AMM.

Enfin, les observatoires contribuent à l'évaluation médicoéconomique, et par conséquent pharmacoéconomique, des produits de santé. Cette évaluation est fortement favorisée par les pouvoirs publics, et développé par l'industrie du médicament. Elle permet de valoriser l'apport médical, mais aussi économique d'un médicament. Ainsi, les études menées par les observatoires permettent d'améliorer les connaissances sur un produit de santé, en mettant en évidence son efficacité et sa sécurité, en évaluant son service rendu et en validant son « coût exact ».

3. Vigilance

3.1. Définition

Diverses structures de surveillance et d'alerte dans un domaine préalablement défini ont pour mission d'étudier les effets indésirables afin de les prévenir.

Dans le domaine de la santé, il existe en France la pharmacovigilance, l'hémovigilance, la matériovigilance, la cosmétovigilance... Dans le domaine de l'hygiène, citons aussi les comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN).

3.2. Missions

Si un matériel (médicament, dispositif médical, cosmétique, etc.) est à l'origine d'un événement indésirable inattendu et potentiellement grave, il faut pouvoir réagir rapidement, et si nécessaire mettre en place des mesures correctrices. Ainsi, la fonction des centres de vigilance est d'alerter en cas de danger (effet secondaire) vis-à-vis d'un matériel ou d'un produit, de mettre en place des mesures correctrices adéquates et d'en assurer le suivi. Les mesures correctrices peuvent aller de la simple mise en garde au retrait temporaire, voire définitif, du produit sur le marché. L'efficacité de ce système se fonde sur la rapidité d'alerte et d'action, et sur le suivi dans le temps des actions correctrices.

Tout comme les observatoires, les centres de vigilance peuvent initier des études afin de rechercher l'éventuelle dangerosité d'un produit. Il s'agit de mettre en évidence un effet indésirable rare, n'ayant pu être mis en évidence lors des études précédant la mise sur le marché du produit. Ces études sont uniquement rétrospectives, l'événement indésirable recherché étant rare (voire très exceptionnel).

Contrairement aux observatoires, le recueil de l'information est passif, le patient (personne qui développe l'effet indésirable) et les professionnels de santé qu'il alerte sont à l'initiative du processus. Il s'agit par exemple de la déclaration d'une suspicion d'allergie médicamenteuse. Le recueil se fait au travers de procédures de signalement généralement au moyen de fiches pré-codées de déclaration au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) le plus proche. Les informations sont centralisées et enregistrées à différents niveaux (régional puis national et international à l'OMS...), l'ensemble formant un réseau. Enfin, grâce à l'ensemble des actions précédentes, les centres de vigilance actualisent en permanence l'évaluation des risques.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) est un des maillons centraux de la matériovigilance et de la biovigilance [15]. C'est le niveau national de l'enregistrement des effets indésirables des médicaments et dispositifs médicaux. Cet enregistrement a plusieurs buts. Tout d'abord il sert d'alerte. Ensuite, il permet de déterminer l'imputabilité de l'événement indésirable vis-à-vis du médicament ou du matériel. L'imputabilité est intrinsèque (relative à l'accident même, par exemple l'histoire clinique d'une

allergie médicamenteuse) et extrinsèque (connaissance d'événements similaires avec ce produit ou un produit proche). Cette dernière est déterminée à partir des données de la littérature et de la recherche parmi les enregistrements antérieurs d'événements similaires, d'où la nécessité de déclarer toute suspicion d'événement indésirable. Enfin, il permet de comptabiliser les événements indésirables (nombre et types). Officiellement reconnue par l'arrêté du 2 décembre 1976, l'organisation et les attributions de la pharmacovigilance en France ont été fixées par le décret du 30 juillet 1982. Celle-ci est organisée en trois niveaux :

- les *centres régionaux de pharmacovigilance* (CRPV), unités décentralisées et légères, qui ont pour mission de recueillir au niveau régional toutes les observations se rapportant aux effets indésirables graves et/ou inattendus, des médicaments et de renseigner les praticiens sur la iatrogénie médicamenteuse ;
- le *Comité technique de pharmacovigilance*, constitué essentiellement du responsable de chaque CRPV a pour rôle de coordonner le travail de base, d'instruire et de sélectionner les enquêtes de pharmacovigilance qui seront présentés ensuite en Commission nationale ;
- la *Commission nationale de pharmacovigilance*, qui a une composition plus large que le Comité technique est l'instance qui émet un avis en matière de pharmacovigilance, elle conseille le directeur de l'Afssaps et le ministère de la santé sur les décisions à prendre : retrait ou poursuite de commercialisation d'une spécialité, changement de tableau, restrictions des indications...

Il existe 31 CRPV dont la compétence territoriale est indiquée dans les pages blanches du dictionnaire Vidal. Chaque médecin ou autre professionnel de santé (dentiste, sage-femme, pharmacien) a obligation légale de déclarer (code de la santé publique - décret n° 95. 278 du 13 mars 1995) un effet indésirable grave ou inattendu d'un médicament, qu'il constate, au CRPV dont il dépend. En dehors de toute déclaration, il peut contacter son CRPV pour toute information relative aux médicaments.

Le réseau CICBAA (cercle d'investigations cliniques et biologiques en allergologie alimentaire) est un centre de vigilance. Le recueil de données est passif (les médecins déclarent un événement indésirable), et non exhaustif. Il offre depuis plusieurs années la possibilité aux allergologues français de déclarer les anaphylaxies alimentaires documentées [16] et plus récemment, dans le cadre du groupe de travail sur les allergies médicamenteuses de la Société française d'allergologie et d'immunologie clinique, la déclaration des anaphylaxies médicamenteuses [17].

4. Registres

4.1. Définition

Les registres permettent le recueil de tous les nouveaux cas d'une maladie bien spécifiée et qui présente un intérêt

épidémiologique en santé publique, et dans une zone géographique donnée. Les principales pathologies étudiées sont les tumeurs, par exemple le Registre national des tumeurs solides de l'enfant [18], et les maladies cardiovasculaires. Les registres sont les référents de qualité de recueil de données dans leur spécialité.

4.2. Missions

Les registres doivent permettre d'obtenir un certain nombre d'informations et d'indicateurs statistiques concernant l'aire géographique couverte et le groupe de pathologies étudiées. Leur spécificité est de permettre un recueil de données exhaustif, incluant tous les nouveaux cas. Ceci est réalisé selon une méthodologie rigoureuse, définie au niveau européen et mondial. Par exemple, le registre des tumeurs d'un département doit recenser tous les nouveaux cancers survenant dans le département. Ceci sous-entend une étroite collaboration entre le registre et les services amenés à traiter les pathologies étudiées. De plus, l'information recueillie doit être de suffisamment bonne qualité pour éviter tout double comptage. Enfin, le suivi des patients doit être possible.

Les rôles d'un registre sont donc :

- d'enregistrer tous les cas et donc de déterminer les taux d'incidence et de prévalence, généralement par âge et par sexe ;
- d'apporter une aide à la recherche épidémiologique descriptive et analytique ;
- d'observer et d'évaluer les actions de santé (dépistages, prévention...) ;
- d'apporter une aide à la recherche clinique, en particulier pour mettre en évidence les facteurs pronostiques (étude de la survie des patients) ;
- et d'évaluer les stratégies thérapeutiques.

Dans le même ordre d'idées, à l'unité d'exploration des allergies du CHU de Montpellier, nous avons mis au point un logiciel et inclus l'ensemble des patients consultants pour suspicion d'allergies médicamenteuses. Plus de 1500 cas documentés y sont inclus et les études cas (allergie démontrée) — témoins (allergie éliminée) sont en cours.

5. Conclusion

Les observatoires, registres et centres de vigilance sont donc utiles à l'élaboration de la politique sanitaire et sociale d'un pays ou d'une région. Ils permettent un recueil d'information de qualité, une analyse épidémiologique et médico-économique pertinente et une évaluation objective.

Le médecin allergologue est à la fois acteur et utilisateur de ces observatoires, registres et centres de vigilance. Acteur car, il peut déclarer les événements indésirables et potentiellement graves induits par des produits de santé, en particulier les réactions allergiques. Il peut aussi être acteur d'un observatoire ou d'un registre. Et utilisateur, car certains, comme ceux recensant la pollinisation, lui permettent d'adapter sa pratique quotidienne.

Références

- [1] TLF. Trésor de la Langue Française. 2004. <http://atilf.atilf.fr/>.
- [2] Fnors. Fédération nationale des observatoires régionaux de la santé. 2004. <http://www.fnors.org/>.
- [3] InVS. Institut de Veille Sanitaire; 2004. <http://www.invs.sante.fr/>.
- [4] GROG. Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe et d'autres maladies. 2004. <http://www.grog.org/>.
- [5] RNSA. Réseau National de Surveillance Aérobiologique; 2004. <http://www.rnsa.asso.fr/>.
- [6] Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM) Rhône Alpes. ELSM de Grenoble. Observatoire du Médicament 2003. Anti-allergiques liés à l'ambrosie. <http://www.rhone-alpes.assurance-maladie.fr/>.
- [7] Lawson DH. Pharmacoepidemiology : a new discipline. *BMJ* 1984; 289:240–1.
- [8] Bergman U. Pharmacoepidemiological perspectives. *J Clin Epidemiol* 1992;45:313–7.
- [9] Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM) Rhône Alpes. ELSM de Grenoble. Observatoire du Médicament 2003. Usage des β LDA inhalés chez le sujet jeune. <http://www.rhone-alpes.assurance-maladie.fr/>.
- [10] Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol* 2003;158:915–20.
- [11] Strom BL, Melmon KL, Miettinen OS. Post-Marketing Studies of Drug Efficacy : Why. *Am J Med* 1985;78:475–80.
- [12] Bousquet PJ, Bousquet J, Daurès JP, Demoly P. Les principales études épidémiologiques d'observation. *Rev fr Allergol Immunol Clin* 2004; 44(6):509–15.
- [13] Bachert C, Virchow CJ, Plenker A. Desloratadine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. Results of a large observational study. *Clin Drug Invest* 2002;22:S43–S52.
- [14] Nayak AS, Schenkel E. Desloratadine reduces nasal congestion in patients with intermittent allergic rhinitis. *Allergy* 2001;56:1077–80.
- [15] Afssaps. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 2004. <http://afssaps.sante.fr/>.
- [16] Morisset M, Parisot L. CICBAA. Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire. Réseau national d'allergovigilance. Comparaisons des relevés des années 2002 et 2003. 2004. <http://www.cicbaa.com>.
- [17] Kanny G, CICBAA. Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire. Les réactions allergiques graves aux médicaments : 41 déclarations au réseau d'allergovigilance. <http://www.cicbaa.com>, 2004.
- [18] RNTSE. Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant. 2004. <http://www.chu-nancy.fr/rntse/>.