

LA COHORTE CONSTANCES

RAPPORT FINAL DE LA PHASE PILOTE

RAPPORT POUR LA DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

**Épidémiologie des déterminants professionnels et sociaux de la santé
Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations
Inserm Unité 1018 - Université de Versailles Saint-Quentin**

MARS 2010

**16 av Paul Vaillant-Couturier, F-94800 Villejuif
Tel (33) 1 77 74 74 00 – fax (33) 1 77 74 74 03**

RÉDACTION DU RAPPORT

Ce rapport a été rédigé par Marie Zins (Cetaf-U1018), Marcel Goldberg (U1018) et l'équipe *RPPC* (Épidémiologie des déterminants professionnels et sociaux de la santé - Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations - Inserm U1018, Université de Versailles St-Quentin) : Sébastien Bonenfant, Matthieu Carton, Mireille Cœuret-Pellicer, Julie Gourmelen, Sophie Launay, Mélissa Nachtigal, Anna Ozguler, Ariane Quesnot, Céline Ribet, Grégory Rodrigues, Angel Serrano, Rémi Sitta.

Ont également participé à la rédaction du rapport : Alice Guéguen (U1018), Alain Brigand (CES Saint Briuc) et Joseph Henny (CMP Vandœuvre lès Nancy), ainsi que Fabrice Ruiz et Stéphanie Dousa (Société ClinSearch).

MÉDECINS, BIOLOGISTES, INFIRMIÈRES ET PERSONNELS ADMINISTRATIFS DES CENTRES D'EXAMENS DE SANTÉ RÉFÉRENTS *CONSTANCES*

Bordeaux /Cenon : Jean-Luc Lenain, Bruno Leger, Evelyne Donnadiou, Véronique Larraillet

Tours et Châteauroux : Jean Tichet, Bernard Royer, Christian Villeteau

Lille : Dominique Bonte, Pascaline Cassagnaud

Lyon : Bruno Fantino, Rachida Aguer, Christiane Vannier-Nitemberg

Marseille : Rémi Didelot

Nîmes : Elisabeth Maggia, Sylvie Achard

Orléans : Patrick Lepinay, Ginette Leblanc

Paris-CPAM : Guillaume Delord, Brigitte Varsat

Paris IPC : Bertrand Jego, Kathy Bean

Pau : Bernard Iragne, Elisabeth Coureau, Michèle Boulat

Poitiers : Christian Puechlong, Dominique Abbalea

Rennes : Michel Pouchard, Laurence Didaillet, Elizabeth Legrand

Saint-Briuc : Alain Brigand, Jean-François Meyer, Anne-Marie Guérin, Liliane Le Gac

Saint-Nazaire : Gilles Breton, Régine Crosnier, Bertrand Wadoux

Toulouse : Jean-Yves Fatras, Anne-Marie Belieres, Nicole Bouret

Vandœuvre-lès-Nancy : Thierry Godefroy, Joseph Henny

SIGLES UTILISÉS

ARE : Attachés de recherche épidémiologique
CEN : Centre d'Exploitation National (CNAMTS)
CES : Centre d'examens de santé de la Sécurité sociale
Cetaf : Centre technique d'appui et de formation des Centres d'examens de santé
CNAMTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
Cnav : Caisse nationale d'assurance vieillesse
Cnil : Commission nationale de l'informatique et des libertés
Cnis : Conseil national de l'information statistique
CNSA : Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie
CONSTANCES : Cohorte des CONSulTANTs des CES
CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie
DADS : Déclarations Annuelles des Données Sociales
DNT : Données Nominatives Trimestrielles
DSI : Direction des systèmes d'information (Cnav)
DST : Département Santé Travail de l'InVS
EGB : Échantillon généraliste des bénéficiaires
EPS : Examen périodique de santé
FOIN : Fonction d'Occultation des Informations Nominatives
Insee : Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS : Institut de veille sanitaire
MSA : Mutualité sociale agricole
NIR : Numéro d'inscription au répertoire
NPAI : N'habite pas à l'adresse indiquée
PCS : Profession et catégorie socioprofessionnelle (nomenclature Insee)
POS : procédures opératoires standardisées de recueil de données dans les CES
RNIAM : Répertoire national inter-régimes des bénéficiaires de l'assurance maladie
RPPC : Équipe « *Risques Post-professionnels – Cohortes* » (Épidémiologie des déterminants professionnels et sociaux de la santé - Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations - Inserm U1018, Université de Versailles Saint-Quentin et Cetaf)
RSI : Régime social des indépendants
SIRET : Système d'identification du répertoire des établissements
SLM : Sections locales mutualistes
SNGC : Système national de gestion des carrières (Cnav)
SNIIR-AM : Système national d'information inter régimes de l'Assurance maladie
TC : Tiers de confiance
Unedic : Union nationale pour l'emploi dans l'industrie et le commerce

SOMMAIRE

1	CONTEXTE DU RAPPORT	5
2	DÉROULEMENT DU PILOTE « COMPLET »	6
2.1	RÉALISATION D'UN PROTOCOLE ALTERNATIF DE RECRUTEMENT DES VOLONTAIRES	6
2.2	CALENDRIER DU PILOTE	7
2.3	FORMATION ET INFORMATION DES PERSONNELS – CONTRÔLE DE QUALITÉ	7
2.3.1	LES VISITES DANS LES CES	7
2.3.2	LES NEUROPSYCHOLOGUES	7
2.3.3	LA BIOLOGIE	8
2.3.4	SUPPORTS DE FORMATION	8
2.3.5	JOURNÉE D'INFORMATION	8
2.4	RECUEIL DES DONNÉES	8
2.4.1	CONTRÔLE DE QUALITÉ	9
2.5	CALENDRIER DE RÉALISATION	9
3	RÉSULTATS	10
3.1	INVITATIONS - PARTICIPATION	10
3.1.1	PROBLÈMES PRATIQUES	10
3.1.2	TAUX DE PARTICIPATION	11
3.2	PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON	11
3.2.1	DONNÉES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES	12
3.2.2	DONNÉES DE SANTÉ	13
3.2.3	BILAN FONCTIONNEL COGNITIF ET PHYSIQUE (55 ANS +)	15
3.2.4	COMPORTEMENTS	16
3.2.5	CONDITIONS DE TRAVAIL	16
3.2.6	BILAN GLOBAL	17
3.3	RECUEIL DES DONNÉES – RÉALISATION DE L'EXAMEN DE SANTÉ	18
3.3.1	LES QUESTIONNAIRES	18
3.3.2	EXAMEN PARACLINIQUE	19
3.3.3	BILAN SENIOR	21
3.3.4	EXTRACTION DES DONNÉES DU SYSTÈME SAGES	22
3.4	LE SUIVI DU PILOTE	22
3.5	ÉVALUATION DE LA CHARGE DE TRAVAIL DANS LES CES	23
4	ORGANISATION – FONCTIONNEMENT - LOGISTIQUE	25
4.1	LA PLATEFORME INFORMATIQUE	25
4.1.1	LES QUESTIONNAIRES ET AUTRES DOCUMENTS	25
4.1.2	APPLICATION DE SUIVI DES INVITATIONS	26
4.1.3	TRANSMISSION DE DONNÉES VERS LA PLATEFORME INFORMATIQUE	26
4.2	LE TIERS DE CONFIANCE	26
4.3	MISE EN PLACE DU SUIVI PASSIF	27
4.3.1	CNAV	28
4.3.2	SNIIR-AM	28

5	LES ENQUÊTES COMPLÉMENTAIRES	29
5.1	POST ENQUÊTE AUPRÈS DES NON PARTICIPANTS	29
5.2	ENQUÊTE DE SATISFACTION LORS DE LA PHASE PILOTE	29
6	ENVIRONNEMENT DU PROJET <i>CONSTANCES</i>	31
6.1	AVIS - AUTORISATIONS	31
6.2	GOVERNANCE ET FINANCEMENT	31
6.3	COLLABORATIONS	31
6.4	COMMUNICATION	33
7	ACTIVITÉS PRÉVUES EN VUE DE LA MISE EN PLACE DE LA COHORTE COMPLÈTE	34
7.1	ADAPTATION DES INSTRUMENTS DE RECUEIL DE DONNÉES	34
7.2	PRÉPARATION DE LA MISE EN PLACE DANS LES CES N'AYANT PAS PARTICIPÉ AU PILOTE	34
7.3	BIOLOGIE DANS LES CES	35
7.4	BIOBANQUE	36
7.4.1	CONSTITUTION DE LA BIOBANQUE	36
7.4.2	L'ORGANISATION DU STOCKAGE DES MATÉRIELS BIOLOGIQUES	36
7.5	ORGANISATION GÉNÉRALE	37
7.5.1	PRÉPARATION DU FICHIER DES SUJETS SÉLECTIONNÉS POUR L'INCLUSION DE L'ANNÉE 0	37
7.5.2	ÉTABLISSEMENTS DE DIVERS CONTRATS DE PRESTATIONS	37
7.5.3	AUTORISATIONS - AVIS	37
7.6	MISE EN PLACE DU SUIVI PASSIF DANS LES BASES DE DONNÉES NATIONALES	37
7.7	COMMUNICATION	38
7.8	ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES	38
7.8.1	EFFECTIF – PUISSANCE	38
7.8.2	ÉCHANTILLONNAGE ET PLAN DE SONDAGE	43
7.8.3	CONTRÔLE DE QUALITÉ DES EXAMENS PRATIQUÉS DANS LES CES	45
8	LISTE DES ANNEXES	46

1 CONTEXTE DU RAPPORT

En 2008, la DGS passait une convention avec l'Inserm concernant la participation financière du ministère de la Santé à la réalisation de la phase pilote du projet *CONSTANCES*, prévoyant la remise du rapport final au 31 mars 2010. Le présent document constitue ce rapport ; il a été précédé de la remise de trois rapports intermédiaires d'avancement, respectivement en février 2008, août 2008 et septembre 2009.

La phase pilote de *CONSTANCES* a été prévue en deux étapes séquentielles destinées à : (i) tester séparément les différentes procédures dans tous les CES *CONSTANCES* (pilote « partiel ») ; (ii) tester la globalité des procédures dans sept CES (pilote « complet »)¹. En parallèle, un important chantier concerne l'élaboration des circuits complexes d'extraction et d'appariement de données à caractère personnel en provenance de sources diverses, ainsi que la mise au point des méthodes d'échantillonnage. Un autre aspect concerne les aspects institutionnels et budgétaires.

La première phase a été réalisée en 2008 dans des conditions satisfaisantes². L'ensemble des travaux prévus dans le cadre du pilote complet a également été réalisé en 2009-2010, et ce rapport en présente la synthèse et l'état d'avancement en mars 2010. **Des compléments seront fournis ultérieurement**, car pour diverses raisons, il n'est pas possible de finaliser entièrement aujourd'hui la totalité des résultats de la phase pilote :

- comme cela a été signalé lors du rapport intermédiaire de septembre 2009, le retard pris par les services concernés de la CNAMTS pour la fourniture du fichier d'adresses des sujets sélectionnés a retardé et allongé la phase de terrain du pilote complet ;
- la nécessité de modifier le protocole d'échantillonnage tel qu'il avait été élaboré, du fait du retard dans la fourniture du fichier national des adresses, implique un important travail supplémentaire de la Cnav (détaillé plus loin) et un certain recul par rapport à la phase de terrain ; l'analyse des données pour l'étude de la participation et de la représentativité dans l'optique de la préparation du plan d'échantillonnage de la cohorte complète, n'a donc pas encore pu être réalisée.
- certaines études complémentaires (enquête de satisfaction, enquête auprès d'un échantillon de non répondants) nécessitent un recul suffisant par rapport à la phase de terrain dans les CES ;

On reviendra sur chacun de ces points.

¹ Bordeaux, Lille, Pau, Tours, Rennes, Saint Briec, Toulouse.

² Cf. Phase pilote - Rapport Intermédiaire pour la Direction générale de la santé, Août 2008.

2 DÉROULEMENT DU PILOTE « COMPLET »

2.1 RÉALISATION D'UN PROTOCOLE ALTERNATIF DE RECRUTEMENT DES VOLONTAIRES

La seconde phase du pilote (pilote « complet ») reposait sur un protocole dont les principaux aspects sont les suivants :

- Tirage au sort d'un échantillon aléatoire de sujets à inviter³, selon un plan de sondage visant à assurer la représentativité de l'échantillon, et invitation dans un CES pour l'inclusion.
- Examen de santé dans le CES selon des Procédures opératoires standardisées (POS) spécifiquement développées pour *CONSTANCES*, et recueil de données à diverses sources (questionnaires, extraction de données du système informatique SAGES des CES, etc.).

Le calendrier de cette phase prévoyait un envoi des invitations début janvier 2009, et l'arrivée des premiers volontaires dans les sept CES vers la mi-février.

Le fichier des volontaires après tirage au sort stratifié par CES ainsi que par âge, sexe et PCS, avec probabilités inégales et de taille fixe, dans la population cible (Bénéficiaires du RG avec clés NIR 96/97) a été constitué par la Cnav et transmis au service compétent de la CNAMTS le 20 janvier 2009 pour être enrichi des adresses. Cependant, le fichier complet n'a été adressé par la CNAMTS au tiers de confiance qu'en **décembre 2009**.

Aussi, afin de ne pas repousser de façon importante le calendrier, un protocole alternatif pour le pilote complet a été préparé en mars 2009 en concertation avec les CPAM et les CES après accord de la CNAMTS et de la DGS. Une information concernant le principe des modifications envisagées a été adressée la CNIL en avril 2009 et un état d'avancement a été adressé à la DGS en avril 2009.

Concernant la sélection des sujets éligibles, les CES de Lille et Pau ont proposé, par strates prédéfinies, la participation à *CONSTANCES* à des personnes déjà convoquées pour un EPS. Les CPAM des autres CES ont mis à disposition leurs fichiers de bénéficiaires ; parmi ceux-ci ont été invités ceux ayant la clé NIR 96 pour les CES de Toulouse, Bordeaux et Rennes, et la clé NIR 96 ou 97 pour les CES de Tours et Saint-Brieuc.

Les bénéficiaires concernés ont d'abord été invités selon ce mode de recrutement dès juin 2009. Puis, à partir de janvier 2010, un tiers des invitations initialement prévues (selon le protocole initial de tirage au sort de décembre 2008) ont été effectuées, et ceci de façon indépendante.

La combinaison de ces deux modes de recrutement, ainsi que le fait que la population cible ait inévitablement évolué entre décembre 2008, juin 2009 et enfin janvier 2010, mènent à des calculs pour la pondération des participants de la phase pilote plus complexes qu'initialement prévus, dont on trouvera les détails dans l'Annexe « Représentativité de la cohorte *CONSTANCES* ».

Il faut noter que le protocole alternatif ne permettrait pas, tel quel, d'évaluer le plan de sondage, puisqu'on ne dispose pas dans les fichiers des CPAM de la PCS qui a été utilisée pour établir les probabilités de tirage au sort. Cependant, comme le verra plus loin, il sera malgré

³ Les SLM ne sont pas incluses dans ce pilote mais le seront dans la généralisation ; voir plus loin.

tout possible, grâce à un travail supplémentaire, de retrouver dans les fichiers de la Cnav les personnes sollicitées et celles qui ont participé, donc leur PCS, et de constituer une cohorte témoin. Ceci permettra donc l'analyse de la participation selon les variables initialement prévues pour le protocole alternatif, et le calcul de pondérations pour les volontaires de la cohorte issue de la phase pilote. Une information a été faite à la CNIL afin que les circuits de transmission des fichiers soient validés.

2.2 CALENDRIER DU PILOTE

Au total, la fin du pilote sur le terrain est donc prévue de la manière suivante :

- Protocole alternatif : derniers volontaires dans les CES et fin du recueil de données entre septembre et décembre 2009.
- Protocole original : premiers volontaires dans les CES en février 2010 et fin du recueil (en avril 2010).

La suite du présent rapport ne concerne donc que la présentation du pilote du protocole alternatif. L'analyse détaillée de la participation et l'évaluation du plan de sondage feront l'objet d'un rapport complémentaire.

2.3 FORMATION ET INFORMATION DES PERSONNELS – CONTRÔLE DE QUALITÉ

Préalablement à la mise en place du pilote complet, une campagne d'information (*cf.* plus loin : Communication) a été réalisée, ainsi qu'une formation des personnels concernés dans les CES participants. La formation des différents intervenants des CES mise en place avait comme objectif d'assurer le respect des procédures définies pour *CONSTANCES* et de standardiser les pratiques.

La formation a reposé sur des visites des sites et des réunions de formations. Ont été concernés les personnels administratifs, médicaux, paramédicaux et les biologistes.

2.3.1 *Les visites dans les CES*

En amont du pilote, des membres de l'équipe RPPC, accompagnés de la société ClinSearch, ont effectué des visites dans les CES pilotes. Les objectifs étaient de présenter le protocole opérationnel, de standardiser les différents examens et le recueil des données entre les différents centres. Le déroulement des visites était le suivant :

- Présentation des protocoles scientifique et opérationnel.
- Documentation du matériel, vérifications des périodicités d'étalonnage.
- Observation de la réalisation des examens paracliniques.
- Synthèse et restitution des écarts par rapport aux exigences de *CONSTANCES*.

A la demande des CES d'autres visites ont été effectuées avant le démarrage du pilote.

2.3.2 *Les neuropsychologues*

Le bilan Senior dans *CONSTANCES* comporte des tests cognitifs⁴ ainsi que des tests fonctionnels⁵. Des neuropsychologues ont été recrutées par l'Inserm pour faire passer ces tests dans les CES pilotes. Une journée de formation a été organisée afin que les tests soient

⁴ *Mini Mental State Examination*, test de mémoire de *Grober et Buschke*, *Trail Making test A et B*, *Codes de Wechsler*, évocation lexicale et sémantique.

⁵ Test de vitesse de marche, test de l'équilibre, *Finger Tapping Test* et *Handgrip Test*.

passés de façon standardisée dans les différents centres. Étaient notamment présent à cette journée des référents des cohortes Paquid, 3Cités et Whitehall II (programme de la journée de formation en Annexe). Un espace de discussion réservé aux neuropsychologues a été créé sur le forum *CONSTANCES* animé par la neuropsychologue référente de l'étude Paquid.

2.3.3 La biologie

Le protocole Biologie a pour but de définir les principes, les conditions techniques et matérielles pour assurer l'homogénéité inter laboratoire des résultats, l'homogénéité intra laboratoire des résultats sur une longue période de temps, et la traçabilité des actes effectués. Ce protocole, qui fait l'objet d'une concertation avec les laboratoires des CES, des experts et l'équipe RPPC est en cours de finalisation. Une charte de confidentialité a été signée entre chaque biologiste et le responsable du projet *CONSTANCES*. La société ClinSearch a procédé à des visites de laboratoire.

On reviendra plus loin sur les aspects liés aux données biologiques, dans la partie consacrée à la préparation de la généralisation de la cohorte.

2.3.4 Supports de formation

Un DVD décrivant étape par étape les procédures opérationnelles standardisées (POS) a été mis à la disposition des CES. Le DVD comprend deux parties principales :

- Le « *Circuit du volontaire* » décrivant les différentes étapes : convocation du volontaire, son arrivée au CES, passation du questionnaire « Expositions professionnelles », recueil du consentement, attitude à adopter devant une personne refusant de signer un consentement.
- Les « *POS* » : chaque procédure est filmée (mesures du poids, de la taille, du tour de taille et tour de hanches, de la pression artérielle, de la vision, réalisation d'un électrocardiogramme, d'un audiogramme, d'une spirométrie) et rappelle les différents chapitres des documents POS papier.

Il est ainsi possible à l'ensemble des personnels des CES de visualiser les différentes POS, pour se former et pour vérifier le cas échéant certains aspects des POS. Le personnel du CES de Saint Brieuc a participé à la réalisation des séquences filmées, qui ont été supervisées par le médecin responsable du Centre détaché dans l'équipe RPPC.

Pour faciliter la passation du questionnaire « *Expositions professionnelles* » par les personnels des CES, une brochure décrivant les principales expositions professionnelles a également été préparée à l'issue du pilote (Annexe).

2.3.5 Journée d'information

En complément des réunions d'information et des visites dans les CES, une journée d'information et de formation (incluant des présentations d'experts pour les POS) a été organisée à Paris le 5 février 2009 réunissant l'ensemble des personnels des 18 CES *CONSTANCES*. Un représentant de la DGS et le Directeur de l'IReSP ont également participé à cette réunion (programme en Annexe).

2.4 RECUEIL DES DONNÉES

Le protocole n'a pas été impacté par les modifications des modalités de recrutement. Les questionnaires sont restés inchangés et les examens ont été réalisés selon les procédures *CONSTANCES* initialement prévues. Pour la réalisation de certains examens, le matériel

nécessaire (tensiomètres, dynamomètres, finger tapping test, chronomètres) a été fourni aux CES.

2.4.1 Contrôle de qualité

Les attachés de recherche épidémiologique (ARE) de la société ClinSearch ont fait des visites régulières dans les CES durant le pilote, et procédé à diverses vérifications permettant de corriger certaines erreurs constatées dans la réalisation du protocole. Chaque visite a fait l'objet d'un rapport sur la conformité du CES par rapport au protocole et annexes et une conclusion portant sur les mesures à mettre en œuvre, mesures qui sont suivies et rapportées d'une visite à l'autre.

2.5 CALENDRIER DE RÉALISATION

Comme on l'a rappelé plus haut, les procédures d'invitation ont différé selon les CES.

Pour Tours, Rennes, Saint Briec, Bordeaux et Toulouse, l'invitation à participer s'est faite à partir des fichiers des CPAM. Les CES ont invité les bénéficiaires avec les documents remis par l'équipe RPPC.

Pour les CES de Lille⁶ et de Pau, pour des raisons organisationnelles, les invitations à participer à *CONSTANCES* se sont faites par strate à partir des bénéficiaires déjà convoqués.

Les invitations comprenaient une lettre d'invitation, une plaquette d'information, le coupon réponse et une enveloppe T. A la réception du coupon et en cas de réponse positive, le CES envoyait sa convocation et ses documents habituels ainsi que le questionnaire Mode de vie et le Calendrier professionnel. Les deux CES n'ayant pas travaillé sur des fichiers de leur CPAM ont envoyé les documents *CONSTANCES* au moment des convocations.

Selon les CES, le pilote a débuté entre mai et fin juin 2009. À la mi-février 2010, les Centres travaillant sur un fichier d'invités avaient convoqué la totalité des volontaires ayant accepté de participer à *CONSTANCES*. Seuls les CES de Tours (qui a démarré plus tardivement, en septembre) et de Rennes (qui a dû restreindre sa capacité d'accueil journalière) n'ont pas encore fini, au moment de la rédaction de ce rapport, de convoquer leurs consultants. Les CES travaillant sur des convoqués ont arrêté de voir des consultants en décembre, car le nombre de participants attendus était atteint.

⁶ Centre de l'Institut Pasteur en convention avec les CPAM de Lille, Lens, Armentières et Arras. Au moment du lancement du Pilote, les CPAM d'Armentières et Arras ont refusé de participer.

3 RÉSULTATS

AVERTISSEMENTS

Ce rapport ne présente pas des résultats « épidémiologiques », mais les activités réalisées durant la phase pilote, les conditions de réalisation de chacune des étapes du protocole de *CONSTANCES*, les difficultés rencontrées et les solutions proposées pour y remédier en vue de la mise en place de la cohorte.

Les données recueillies ont fait l'objet d'analyses visant uniquement à vérifier la validité des choix du protocole en termes de recrutement de volontaires, d'adéquation de l'échantillon aux objectifs scientifiques, de faisabilité et de qualité du recueil de données aux différentes sources ; des analyses complémentaires seront réalisées ultérieurement.

On présente ici une synthèse des principaux résultats ; le détail des données figure dans les Annexes.

*

* *

Tous les résultats présentés ici ont été établis sur la base des données disponibles mi février 2010. À cette date, 2 935 consultants étaient inclus, dont 677 âgés de plus de 55 ans, mais certains résultats peuvent porter sur des nombres différents selon l'avancement de la saisie et les questionnaires manquants dans certains cas.

Un certain nombre de participants se sont présentés dans les CES depuis cette date, et la dernière tranche du pilote (plan de sondage original : cf. ci-dessus) n'est pas terminée. Les résultats définitifs seront donc modifiés lorsque le pilote sera entièrement clos, mais ces différences devraient être minimales. Pour les raisons indiquées plus haut, l'évaluation du plan de sondage n'a pu être réalisée au moment de la rédaction de ce rapport.

3.1 INVITATIONS - PARTICIPATION⁷

3.1.1 *Problèmes pratiques*

Les CES qui ont invité à partir des fichiers provenant des CPAM ont rencontré certains problèmes matériels.

Ainsi, ces fichiers comprennent tous les bénéficiaires quelle que soit leur situation sociale. Chaque CES a donc eu la charge de « nettoyer » son fichier des personnes non éligibles pour des raisons diverses (exclusion des adresses des prisons, des français de l'étranger, etc.).

D'autre part, les envois ont été effectués avec des documents fournis par l'équipe, qui avaient été préparés pour un envoi centralisé par un routeur et incluaient notamment des enveloppes pré-imprimées, comme cela était prévu dans le protocole d'origine. L'absence du fichier d'adresses prévu n'a pas permis cet envoi centralisé, et chaque CES a dû procéder selon ses propres moyens. Dans certains CES, comme Saint Briec, l'affranchissement a pu se faire sans poser de problèmes en masquant manuellement les impressions des enveloppes ; dans

⁷ Un rapport complémentaire comportera une analyse détaillée de la participation.

d'autres centres, la distribution s'est faite avec beaucoup de retard comme à Toulouse, ou pas du tout comme à Tours où il a fallu refaire un envoi. Au total, nous n'avons pas eu la maîtrise du fichier des envois, ni des NPAI qu'il a été impossible de dénombrer, et on n'a donc aucune possibilité d'évaluer les pertes de courriers envoyés.

3.1.2 Taux de participation

L'estimation de la participation à ce pilote repose sur les données déclarées par les CES. Sans compter les NPAI, pour lesquels les retours de La Poste ne sont pas encore disponibles⁸, la participation se situe entre 7 et 10 % pour les CES de Tours, Toulouse et Saint-Brieuc. Elle est inférieure à 7 % pour le centre de Bordeaux, ce qui correspond au taux de réponse habituel des consultants à un bilan de santé sur invitation par les fichiers de la CPAM pour ce centre. Rennes n'a pas encore fini d'inclure ses volontaires.

Pour les CES ayant proposé *CONSTANCES* aux bénéficiaires déjà convoqués, le taux d'acceptation est supérieur à 50 %. Comme un certain pourcentage de personnes convoquées pour un EPS ne se présentent finalement pas au CES, bien qu'elles aient demandé à en bénéficier, le taux de participation des sujets auxquels les CES ont proposé de participer à *CONSTANCES* correspond à une participation d'environ 70 à 85 % pour les consultants présents dans les Centres le jour de la convocation.

Au total : la participation calculée à Toulouse, Saint Brieuc et Tours varie entre 7 et 10 % et correspond à la fourchette basse de la participation attendue. La participation dans le CES de Bordeaux est plus faible et correspond à la participation pour un EPS standard lors des invitations de la CPAM sur fichier ; Rennes n'a pas fini d'inclure les participants. La participation plus élevée à Saint Brieuc, peut s'expliquer par une campagne de communication locale active (reportages d'Ouest France dans le CES, articles de presse grand public).

3.2 PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉCHANTILLON

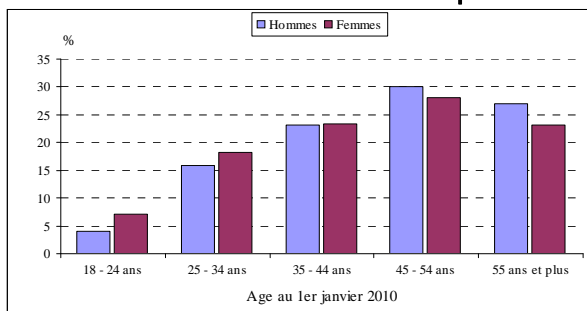
La cohorte *CONSTANCES* est une cohorte « généraliste », dont les objectifs scientifiques couvrent un domaine très large. Le protocole a donc été conçu pour permettre la réalisation d'études épidémiologiques diversifiées en termes de pathologies, de facteurs de risque ou de caractéristiques des personnes. Il est donc crucial que la composition de l'échantillon formé par la cohorte soit elle-même suffisamment diversifiée, ainsi que la distribution des variables d'intérêt principal (sociodémographiques, de facteurs de risque ou de santé) afin de disposer d'effectifs importants de sujets présentant des caractéristiques contrastées pour ces grands types de critères.

Dans cette partie, on présente la distribution observée pour quelques variables typiques parmi l'échantillon des participants au pilote. On trouvera en Annexe les données complètes détaillées.

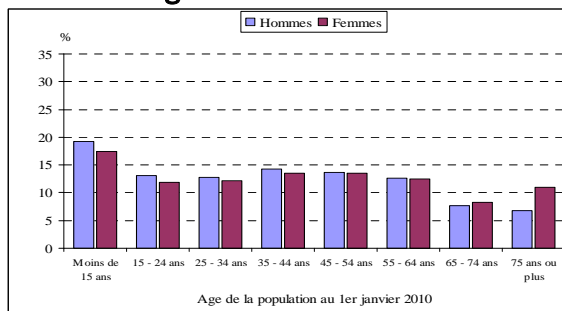
⁸ Ce qui minore les taux de participation calculés.

3.2.1 Données sociodémographiques

Répartition par sexe et âge

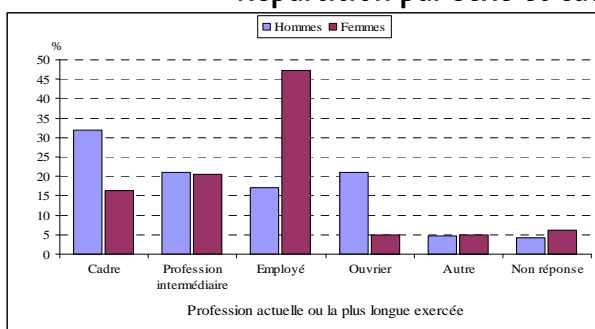


Pilote *CONSTANCES*

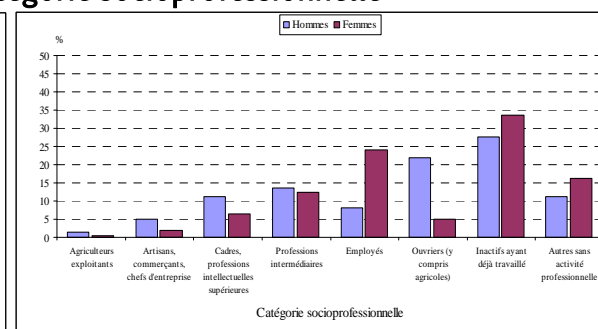


France entière⁹

Répartition par sexe et catégorie socioprofessionnelle

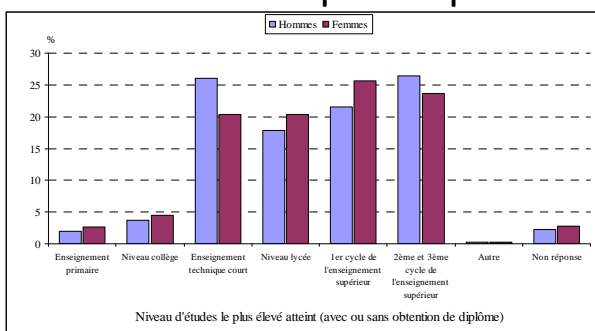


Pilote *CONSTANCES*

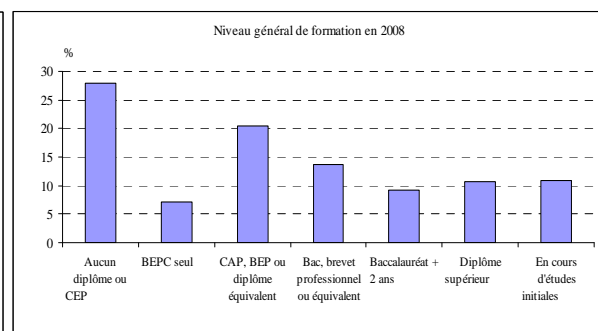


France entière¹⁰

Répartition par sexe et niveau d'études atteint



Pilote *CONSTANCES*



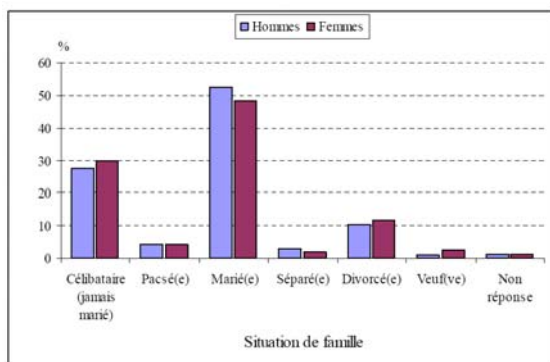
France entière¹¹

⁹ Source : Insee, estimations de population (résultats provisoires arrêtés fin 2009) - Champ : France métropolitaine.

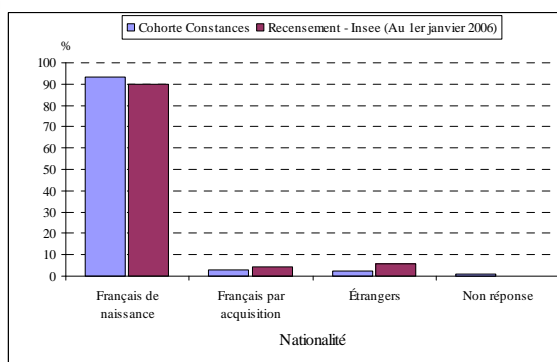
¹⁰ Source : Insee, Enquête Emploi du 1^{er} trimestre 2003 au 4^{ème} trimestre 2008 - Champ : résultats en moyenne annuelle en France métropolitaine.

¹¹ Source : Insee, enquêtes Emploi. Champ : personnes de 15 ans ou plus en France métropolitaine.

Répartition par situation de famille

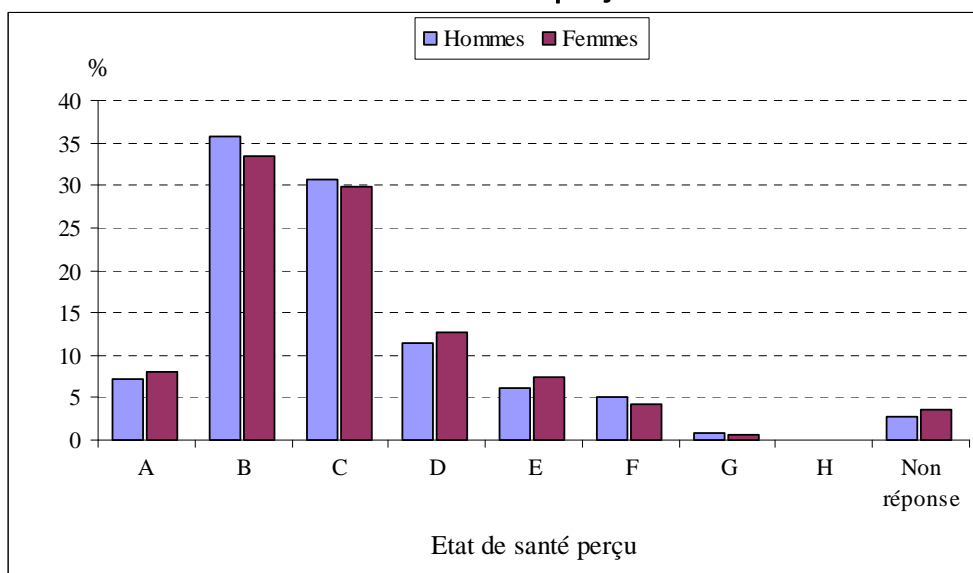


Répartition par nationalité

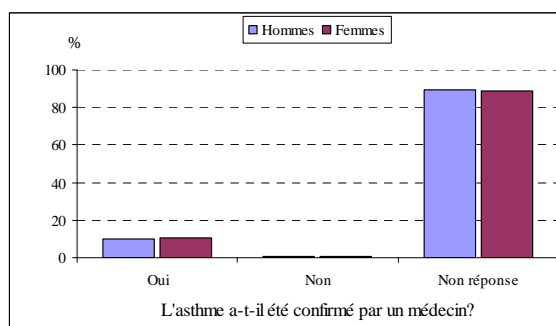
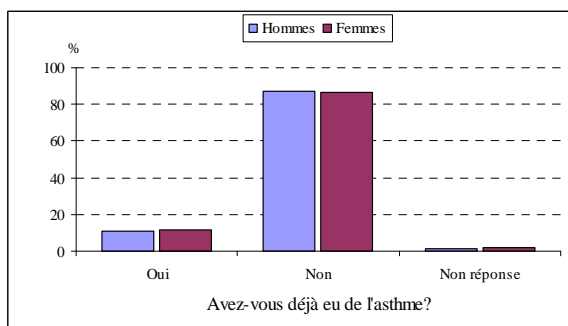


3.2.2 Données de santé

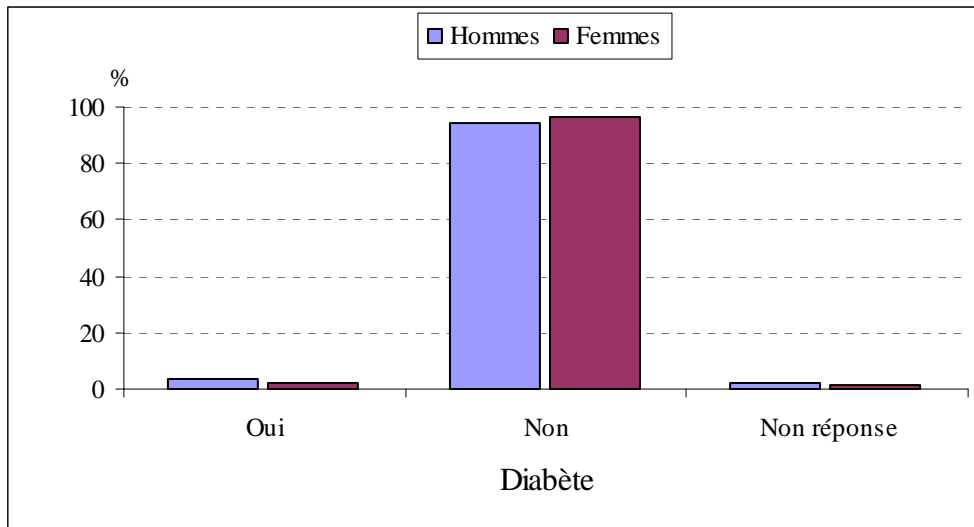
État de santé perçu



Asthme

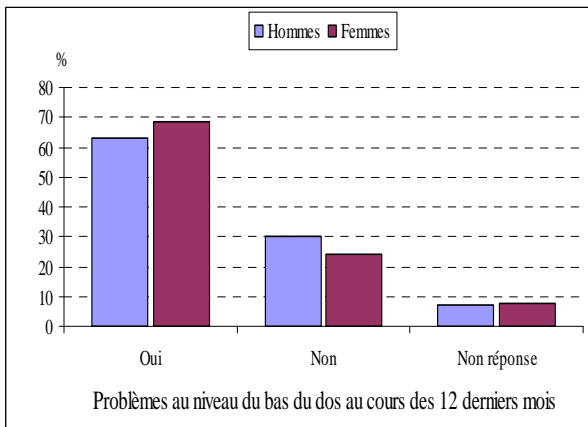
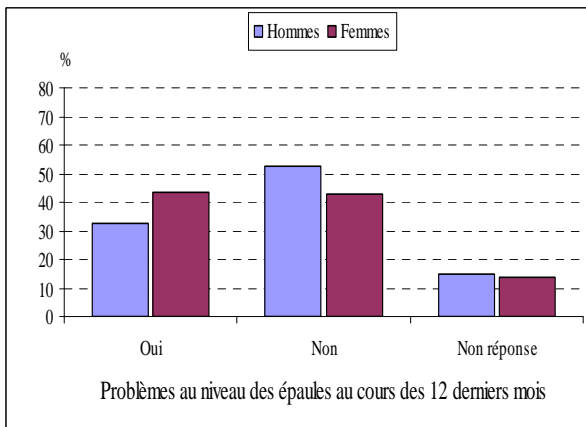


Diabète

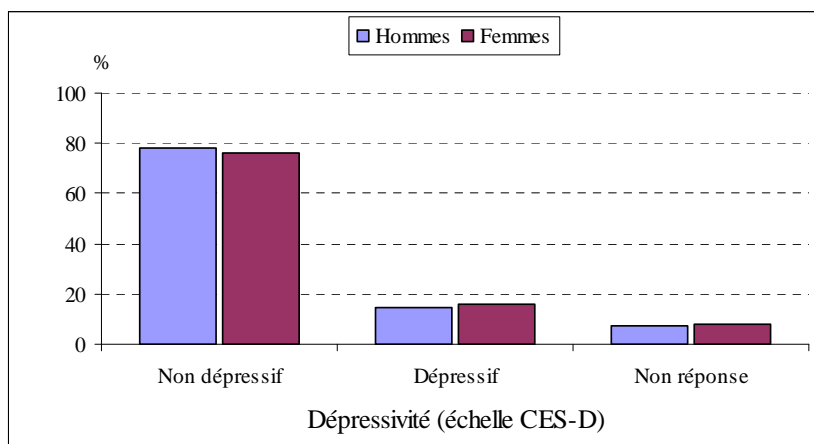


Est-ce qu'un médecin ou un professionnel de santé vous a déjà dit que vous étiez atteint(e) de diabète (ou diabète sucré)? (en dehors d'une période de grossesse si vous êtes une femme)

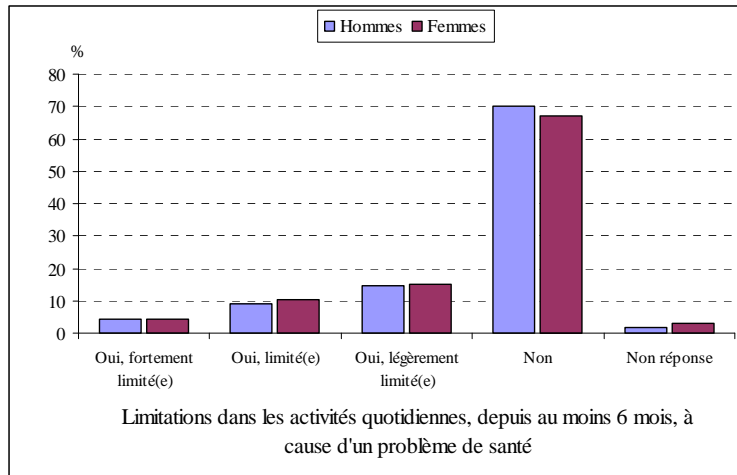
Troubles musculo-squelettiques



Dépressivité (échelle CES-D)



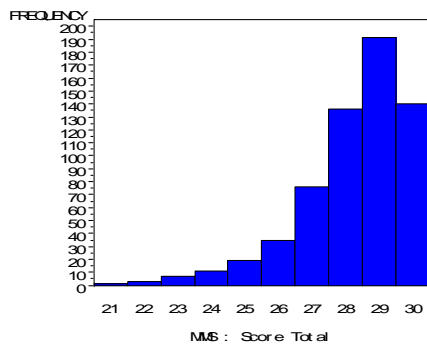
Handicap / Limitations



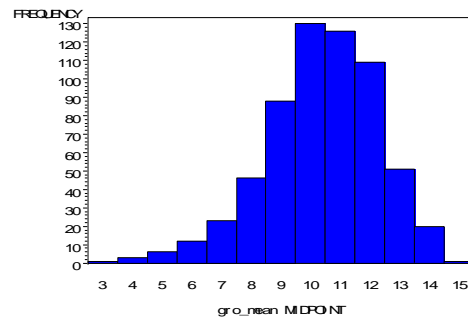
3.2.3 Bilan fonctionnel cognitif et physique (55 ans +)

Distribution des résultats aux tests cognitifs

MMSE

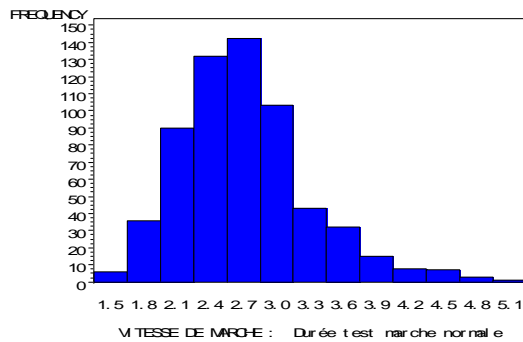


Grober et Buschke

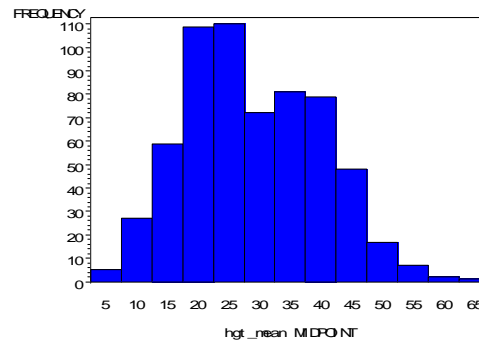


Distribution des résultats aux tests physiques

vitesse de marche normale

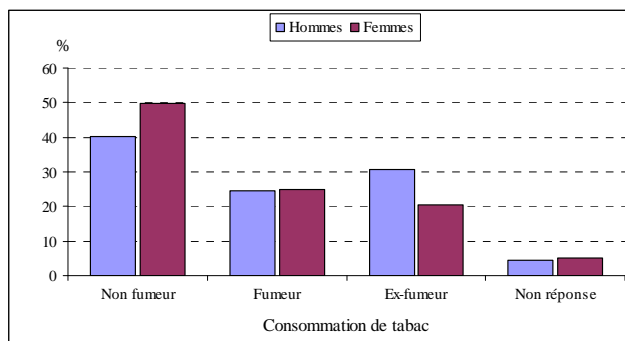


hand grip test: moyenne

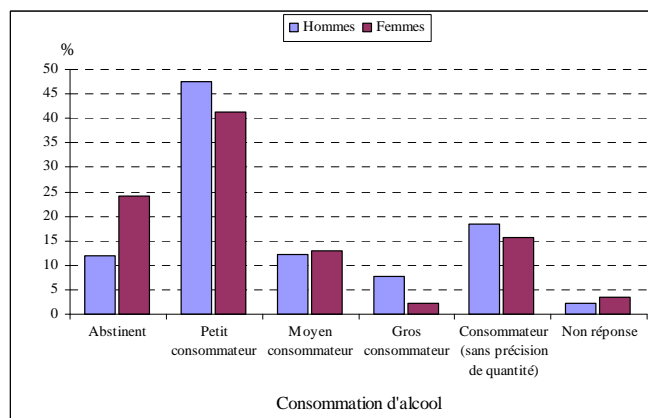


3.2.4 Comportements

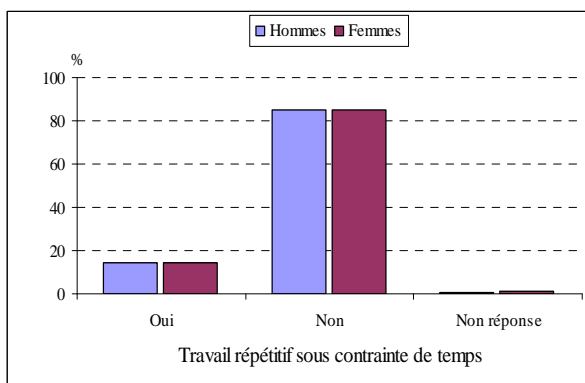
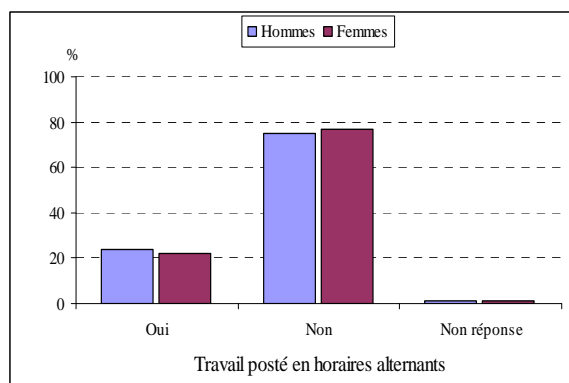
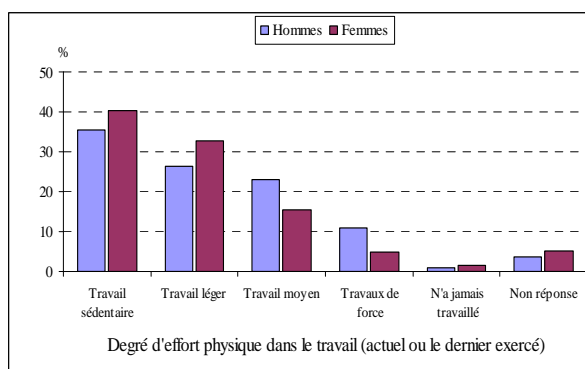
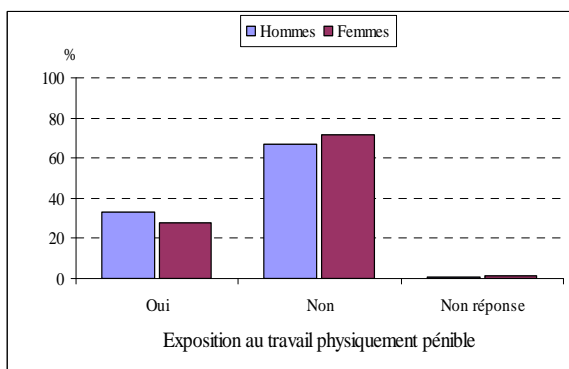
Consommation de tabac



Consommation d'alcool



3.2.5 Conditions de travail



3.2.6 Bilan global

CONSTANCES vise à la fois à apporter des informations descriptives sur la population française affiliée au Régime général, et à constituer une base de données pertinentes pour la recherche épidémiologique. Ces deux objectifs généraux impliquent d'une part une bonne représentativité de la cohorte vis-à-vis de la population cible, et d'autre part une fréquence suffisante et une distribution contrastée des phénomènes concernant la santé (états de santé, facteurs de risque...).

À ce stade, il n'est pas encore possible d'analyser formellement ces aspects, en partie parce que le pilote n'est pas entièrement terminé comme on l'a vu, et surtout pour des raisons méthodologiques car les sources de données auxquelles on peut se référer ne sont pas facilement comparables à l'échantillon du pilote pour diverses raisons : le champ couvert est pour *CONSTANCES* celui de la population affiliée au RGSS, alors qu'il s'agit le plus souvent de la population entière pour les autres sources (Insee, enquêtes diverses...) ; les classes d'âge des données publiées pour les autres sources ne recouvrent pas entièrement les classes retenues pour *CONSTANCES* qui ne comporte pas de sujets très jeunes ni très âgés ; les instruments de recueil de données ne sont pas toujours identiques. On procédera ultérieurement à des analyses comparatives plus précises, qui demandent souvent un accès aux données détaillées des autres sources. Ici, on se contente donc de comparaisons souvent approximatives.

Concernant la représentativité, il n'a pas été possible de vérifier la validité du plan de sondage pour les raisons détaillées plus haut (la sélection des personnes sollicitées n'a pas pu à ce stade tenir compte des caractéristiques sociodémographiques et professionnelles, alors qu'on sait qu'elles ont un effet majeur sur la participation à des études de santé). On observe donc sans surprise les effets de sélection bien connus : les catégories les plus favorisées (PCS, éducation...), ont plus participé. Ceci était attendu, et ne pose pas de problème particulier, car d'une part, le plan de sondage à probabilités inégales pour les strates définies par ces variables (qu'il n'a pas encore été possible d'utiliser) sera mis en œuvre pour le recrutement de la cohorte lors de la phase de généralisation afin d'obtenir des effectifs proportionnels à ceux de la population cible, et d'autre part, il a été prévu des méthodes de redressement adéquates (Annexe « Représentativité de la cohorte *CONSTANCES* »). On a néanmoins procédé à des comparaisons avec les données France entière de l'Insee afin de situer grossièrement les principales caractéristiques de l'échantillon du pilote par rapport à la population française. De ce point de vue, il est intéressant de noter que pour ce qui concerne aussi bien la nationalité que la situation de famille, les participants sont très proches de la population générale.

Concernant les variables de santé, de comportement ou de conditions de travail, on retrouve des distributions contrastées, et les variations sont cohérentes avec ce qui est attendu. Les prévalences des caractéristiques observées dans l'échantillon pilote pour ces différents types de variables sont proches de ce qui est observé en population générale, malgré la difficulté signalée des comparaisons à d'autres sources du fait du champ couvert ou des instruments de mesure qui peuvent différer. Ainsi, à titre d'exemple, on observe une prévalence de diabète diagnostiqué par un médecin de 2,9 % dans l'échantillon du pilote

(3,6 % chez les hommes et 2,2 % chez les femmes), alors que la prévalence du diabète traité en France est estimée à 3,8 %¹².

Concernant le bilan Senior, on observe là aussi une distribution montrant une bonne variabilité des résultats dans l'échantillon. Cette variabilité est retrouvée pour tous les tests cognitifs et fonctionnels. Les distributions en fonction de l'âge du niveau d'étude et de la catégorie sociale sont cohérentes avec ce qui est attendu.

Par ailleurs, une première analyse des données recueillies par questionnaire ou par examen semble indiquer une qualité dans l'ensemble des procédures mises en œuvre très satisfaisante (distributions cohérentes, peu de données manquantes, comme cela est décrit plus loin).

Au total, la phase pilote a montré d'une part qu'il est possible d'inclure des sujets qui présentent les caractéristiques attendues pour les principales variables d'intérêt, et que les procédures de mesure de ces variables (questionnaires ou examens) sont faisables et d'une qualité satisfaisante dans l'ensemble, malgré certains problèmes qui sont analysés ci-dessous.

3.3 RECUEIL DES DONNÉES – RÉALISATION DE L'EXAMEN DE SANTÉ

3.3.1 *Les questionnaires*

Du fait de la multiplicité des thèmes abordés, les réponses aux questionnaires comportent inévitablement des données manquantes. Le fait que certaines questions restent sans réponse peut poser problème lors de l'interprétation des résultats. Une analyse systématique des données manquantes (non réponse à des items) a donc été entreprise pour identifier les questions entraînant des taux élevés de non réponse dans le but d'améliorer les questionnaires, soit par une modification de la question elle-même, soit par une adaptation des choix de réponses possibles¹³.

Le questionnaire « **Mode de vie et Santé** » (auto-questionnaire d'inclusion principal rempli à domicile avant la venue au CES) comprend certaines questions très personnelles et pouvant être qualifiées de délicates (portant sur la sexualité ou la consommation de cannabis, par exemple). D'autres questions offrent des choix de réponses limités ou leur énoncé peut porter à confusion. Les questions composées d'échelles validées n'ont pas été incluses dans cette analyse.

Globalement, la section du questionnaire portant sur la vie au travail est la section la moins bien renseignée, avec une moyenne de taux de non-réponses de 13.4 %. La section portant sur l'alimentation est en deuxième place avec une moyenne de 10.9 %, suivie de la section sur la vie sexuelle à 10.1 %. Les sections les mieux renseignées sont celles portant sur l'activité physique (3.0 %), les handicaps/limitations (3.2 %) et la santé (5.1 %). En moyenne, le taux de non-réponses partielles est de 7.8 % pour l'ensemble du questionnaire.

Le critère retenu pour considérer comme « problématiques » les questions est un taux de non-réponse supérieur de plus de 3% par rapport à la moyenne des non-réponses partielles

¹² Source : L'état de santé de la population en France - Rapport 2007, Drees, collection Études et statistiques. Les définitions ne sont pas strictement comparables, et l'échantillon pilote *CONSTANCES* ne comporte pas de sujets très âgés.

¹³ Cette analyse a été réalisée par Isabelle Gagnon-Arpin dans le cadre d'un stage effectué sous la responsabilité de Marie Zins.

pour la section correspondante du questionnaire. Au total, 18 questions ont été considérées problématiques sur un total de 106 questions du questionnaire analysées. La section comprenant le plus grand nombre de questions problématiques est celle portant sur le foyer, le mode de vie et la santé, avec un total de 5 questions problématiques. Les sections sur la vie sexuelle, la consommation d'alcool et la vie au travail comprennent 3 questions problématiques chacune. Les sections portant sur l'activité physique, l'alimentation, les handicaps/limitations et la consommation de tabac comprennent 1 question problématique chacune. Des suggestions quant à la manière de modifier et d'améliorer ces questions problématiques sont avancées à la page suivante.

Finalement, on peut considérer que pour un questionnaire aussi lourd et complexe, la qualité des réponses est très bonne ; notamment, les questions les plus « délicates » ont été bien remplies. L'analyse des questions problématiques permettra d'apporter des améliorations qui doivent minimiser encore le taux de non réponse partielle.

L'auto-questionnaire « **Santé des femmes** » rempli pendant le passage au CES comporte lui aussi quelques questions problématiques, et est parfois considéré comme trop long pour être rempli pendant la visite au CES ; il sera aménagé dans le sens d'un allègement en tenant compte de la fréquence des situations renseignées par les participantes.

Le questionnaire « **Expositions professionnelles** » administré pendant la visite au CES par le personnel du Centre, comporte peu de données manquantes (taux maximum de 2% pour la partie « Carrière professionnelle complète », un peu plus élevé pour la partie « Emploi actuel »). Il est cependant relativement long à administrer (*cf.* plus loin « Évaluation de la charge de travail dans les CES »), et sera également allégé ; une brochure décrivant les principales expositions professionnelles a été préparée pour servir de support aux personnels qui administrent ce questionnaire et qui ne sont généralement pas familières de certaines situations (Annexe).

Le questionnaire « **Médical** » rempli par le médecin du CES est également très bien renseigné (taux de non réponse toujours inférieur à 2 % ; seule la question concernant les tentatives de suicide présente un fort taux de non réponse (18 %), ce qui amènera à préciser les instructions de remplissage. Sa passation est brève (*cf.* plus loin « Évaluation de la charge de travail dans les CES ») et ne présente pas de difficulté particulière.

3.3.2 Examen paraclinique

Les examens réalisés sont les suivants : biométrie (tour de taille, tour de hanche, taille et poids), acuité visuelle, mesure de l'audition, spirométrie, ECG et mesures de la tension artérielle. Les modalités de passation des examens paracliniques sont fixées par des protocoles opératoires standardisés (POS). Ces protocoles ont été validés par des experts des domaines concernés, puis présentés aux personnels des CES. La faisabilité a été testée durant la première phase du pilote (pilote « partiel ») dans chacun des Centres.

On ne note aucune difficulté à la réalisation de l'examen lors de la campagne. Les seules remarques tiennent à l'impossibilité d'adapter le logiciel SAGES des CES au recueil de *CONSTANCES*. Un cahier papier de recueil des données paracliniques a dû être mis en place : il oblige à transcrire manuellement les résultats des examens pour permettre la saisie des données qui ne peuvent pas être saisies dans SAGES. Il est important de souligner que le remplissage de ce cahier augmente la charge de travail des personnels des CES ainsi que le temps d'examen et multiplie les possibilités d'erreurs de transcription.

Une première partie du cahier de recueil paraclinique a été analysée sur 1 680 questionnaires. L'ensemble des CES a renseigné ces cahiers, sauf le Centre de Tours qui utilise un système informatique particulier différent de SAGES et qui a pu ainsi saisir directement les données ; certains items n'ont pas été renseignés par le Centre de Lille qui possède aussi un système informatique particulier.

Selon les examens certaines difficultés sont apparues, elles sont détaillées au niveau de chaque examen paraclinique.

3.3.2.1 Biométrie

Mesure de la taille : il n'y a pas eu de difficultés rencontrées. Quelques précisions ont été rajoutées sur le POS.

Mesure du poids : au niveau du matériel tous les CES ne possèdent pas encore une balance de classe III. L'étalonnage n'est pas encore systématiquement réalisé par un organisme agréé pour l'ensemble des Centres. De plus les procédures d'étalonnage ne sont pas standardisées.

Mesure du tour de taille/tour de hanches : la réalisation semble poser des difficultés au niveau de la mesure du tour de taille. En effet le repère anatomique n'est pas simple pour le personnel infirmier et la mesure est hétérogène selon le personnel. Il est prévu de compléter la formation des personnels infirmiers. Le POS n'a pas été modifié.

3.3.2.2 Mesure de l'acuité visuelle

Au niveau du matériel, tous les CES pilotes ont remplacé leur Visiotest et ont une échelle de Parinaud et de Monoyer. La réalisation de la mesure de l'acuité visuelle n'a pas posé de difficultés. Au niveau du recueil des données dans le cahier paraclinique, certains items ont été simplifiés afin de faciliter le remplissage. Par contre, le logiciel SAGES ne permettant pas de recueillir de valeur supérieure à 10/10^{ème} alors que l'échelle de Monoyer est cotée sur 12/10^{ème}, il a fallu modifier le cahier paraclinique et imposer une saisie manuelle.

3.3.2.3 Mesure de l'audition

Tous les CES pilotes possèdent maintenant une cabine. Les principales difficultés rencontrées au niveau de l'entretien et de la maintenance sont l'étalonnage couple casque/audiomètre qui n'est pas réalisé par tous les CES, ainsi que le bilan acoustique à l'aide d'un sonomètre. Au niveau du cahier de recueil certains items ont été simplifiés ; la partie sur les bouchons de cérumen a été déplacée dans le questionnaire médical pour faciliter le remplissage, puisque la recherche se fait au niveau de la consultation médicale. Certaines valeurs n'existant pas dans SAGES comme le -5 et le -10 dB, et les valeurs au dessus de 55 dB sont à remplir sur le cahier de recueil. Suite au pilote, le POS a été modifié concernant le bilan acoustique du local et la partie apprentissage ; les motifs de non réalisation ont été précisés.

3.3.2.4 Spirométrie

Les CES ont tous un matériel qui correspond au POS. Au niveau de l'étalonnage, le contrôle annuel de la seringue n'est pas systématiquement réalisé. Tous les centres ne possèdent pas une station météo telle que décrite dans le POS, et tous n'ont pas le même logiciel intermédiaire (un des logiciels ne permet pas d'intégrer un matériel réalisant une courbe composite). Au niveau de la réalisation, il existe certaines difficultés sur les choix des courbes, notamment sur les critères d'acceptabilité et de reproductibilité. En outre la réalisation de 3 courbes reproductibles n'est pas systématiquement réalisée. Au total, en raison de l'hétérogénéité du mode de recueil des courbes et des difficultés rencontrées lors de la

réalisation, le recueil des courbes et les valeurs des paramètres ne sont actuellement pas standardisées, ce qui devra impérativement être corrigé. Le cahier de recueil sera modifié. Les résultats seront présentés à l'expert et le POS modifié si nécessaire.

3.3.2.5 ECC

Il n'est pas apparu de difficultés particulières pour l'ECC, ni pour la réalisation ni pour le cahier de recueil. Au niveau du POS, une question technique concernant l'impression d'une impulsion électrique étalon doit être revue avec les experts.

3.3.2.6 Mesure de la pression artérielle

Les tensiomètres étant fournis par l'équipe RPPC il n'existe pas de difficultés à ce niveau pour les CES. La mesure de la pression en orthostatisme est réalisée de façon systématique dans un Centre pour optimiser son organisation. Le POS et le cahier de recueil n'ont pas été modifiés.

3.3.2.7 Conclusion

Suite au pilote peu de changements ont dû être effectués sur les POS. Les POS modifiés seront expertisés avant diffusion. Le cahier de recueil paraclinique a été simplifié. Néanmoins des solutions aux difficultés identifiées lors du pilote sont à trouver. Pour la généralisation, une grande partie de la maintenance et de l'étalonnage (balances, audiomètres, seringue pour la spirométrie, calibration des tensiomètres) qui ne sont systématiques pour tous les CES, pourrait être réalisée au niveau national. Des réflexions sont en cours pour résoudre les problèmes de standardisation de la mesure de la spirométrie et du bilan acoustique, ainsi que pour la précision de la mesure du poids. **Enfin, il serait très important de pouvoir apporter quelques modifications au système SAGES afin d'alléger le travail de recopie manuelle de résultats.**

3.3.3 Bilan Senior

CONSTANCES comprend pour les sujets âgés de 55 ans et plus, un bilan fonctionnel et cognitif, particulièrement complet et d'une durée importante (environ une heure), administré par des neuropsychologues spécialement formées. Il était particulièrement important de vérifier la faisabilité de cet examen dans les CES et son acceptabilité par les sujets sollicités. Comme le montre le tableau suivant, la passation des tests n'a présenté aucune difficulté et a été acceptée par la quasi-totalité des personnes auxquelles ils ont été proposés (les résultats concernent les 631 sujets - 326 hommes et 305 femmes - dont les données étaient saisies à la date de rédaction du rapport).

Bilan Senior : Pourcentage de tests effectivement réalisés

	Hommes		Femmes		Total	
	n	%	n	%	n	%
Age au 1er janvier 2010						
Moins de 60 ans	129	39.6	159	52.1		
60-64 ans	171	52.5	127	41.6		
65 ans et plus	26	8.0	19	6.2		
Mini Mental State Examination	322	98.8	300	98.4		
Test RI/Ri-16 De Grober Et Buschke	320	98.2	299	98.0		
Trail Making Test - Épreuve A	322	98.8	300	98.4		
Trail Making Test - Épreuve B	321	98.5	299	98.0		
Codes De Wechsler	322	98.8	300	98.4		
Fluence Verbale						
A. Fluence sémantique	322	98.8	299	98.0		
B. Fluence lexicale	322	98.8	300	98.4		
Finger Tapping Test	322	98.8	301	98.7		
Hand Grip Test	322	98.8	301	98.7		
Test d'Équilibre Station Unipodale	323	99.1	300	98.4		
Test de Vitesse de Marche	322	98.8	301	98.7		

3.3.4 Extraction des données du système SAGES

Le logiciel SAGES a été conçu pour recueillir, dans le cadre de l'Examen périodique de santé réalisé habituellement dans les CES, les données des questionnaires et les valeurs des examens précliniques selon les procédures du Cetaf. Comme on l'a indiqué, il ne permet pas de recueillir les données correspondant aux spécificités des procédures *CONSTANCES* lorsque celles-ci diffèrent des procédures standard, ce qui a amené à mettre en place un recueil manuel complémentaire sur un cahier papier, source de travail supplémentaire et d'erreurs potentielles de transcription. Il a été envisagé de procéder à des adaptations mineures du logiciel qui permettraient d'éviter cette solution non satisfaisante, mais les autorisations nécessaires ont été refusées. **Dans l'optique de la mise en place de la cohorte complète dans les 17 CES participant à *CONSTANCES*, il serait important que ces adaptations puissent être faites.**

3.4 LE SUIVI DU PILOTE

Lors du démarrage du pilote, des conférences téléphoniques mensuelles destinées à des points d'informations et des partages d'expériences entre CES ont été mises en place avec les 7 Centres pilotes et la société Clinsearch. L'objectif de ces conférences était d'accompagner les Centres pendant le pilote, de répondre aux questions et d'ajuster si besoin certaines procédures.

Lors des premières conférences téléphoniques, beaucoup de questions ont été posées sur le protocole opérationnel. Une liste de « questions réponses » a été créée suite à ces conférences et aux questions qui ont pu être posées en dehors aux membres de l'équipe RPPC (cf. Annexe).

Un forum Internet a aussi été mis en place, où l'ensemble des derniers documents *CONSTANCES* était mis à disposition. Bien que la fonctionnalité ait été créée, le forum de discussion n'a pas été utilisé par les CES. En dehors des conférences téléphoniques, l'équipe RPP-C était disponible pour répondre aux questions des centres.

A la demande des CES une réunion de débriefing du pilote a été organisée le 2 février 2010 (programme en Annexe). Les 17 CES *CONSTANCES* ont été invités à cette journée au cours de laquelle les premiers résultats du pilote ont été présentés. Afin de préparer cette réunion des questionnaires de satisfaction à compléter avaient été envoyés aux CES pilotes ; ils portaient sur la partie administrative avec une reprise du déroulé du circuit administratif d'un volontaire *CONSTANCES*, sur la partie paraclinique et les principaux points des POS, sur l'administration du questionnaire médical et enfin sur la communication interne entre les Centres et l'équipe RPPC¹⁴ ; une synthèse a été réalisée à partir des réponses des CES. Cette réunion a permis d'identifier certaines difficultés pratiques qui seront prises en compte pour la mise en place de la cohorte.

3.5 ÉVALUATION DE LA CHARGE DE TRAVAIL DANS LES CES

Dans le cadre de l'étude pilote, la surcharge de travail des CES occasionnée par *CONSTANCES* a été mesurée. En effet, la réalisation d'exams de santé pour les volontaires de l'étude *CONSTANCES* présente des particularités : gestion des documents et données de l'étude, administration des questionnaires par le personnel administratif (questionnaire Expositions professionnelles) ou médical (questionnaire Médical), réalisation systématique d'exams paracliniques qui n'auraient, en dehors du cadre de l'étude, été effectués que conditionnellement, utilisation de procédures opératoires parfois différentes des procédures du CES et possiblement plus longues. Une étude destinée à évaluer le temps de travail additionnel lié à ces opérations pour le personnel administratif, paramédical et médical des CES a été réalisée durant la phase pilote de *CONSTANCES*, selon la méthodologie suivante.

Pour chaque volontaire *CONSTANCES* consultant dans le Centre, deux témoins de même classe d'âge ont été sélectionnés sur la liste des consultants du CES le même jour. Si plusieurs choix étaient possibles, les témoins les plus similaires au volontaire, en termes de sexe, d'âge et de statut tabagique (une exploration fonctionnelle respiratoire est réalisée en routine chez les fumeurs) ont été choisis. Si, au contraire, moins de deux des consultants étaient de la même classe d'âge que le volontaire, on a choisi le ou les consultants les plus proches de cette classe d'âge.

Pour chacun de ces trois consultants, l'ARE, aidé dans certains Centres par le personnel des CES, a chronométré et recueilli :

- le temps consacré par le personnel administratif à l'arrivée et lors du départ du patient (comprenant l'administration du questionnaire expositions professionnelles),
- la nature des exams paracliniques effectués et le temps total qui leur a été consacré,
- le temps total consacré à la consultation médicale (comprenant l'administration du questionnaire médical).

Par ailleurs, la liste des exams paracliniques réalisés en routine dans le CES et les critères de modulation utilisés pour certains d'entre eux ont été relevés. Le critère principal d'évaluation est le temps additionnel moyen consacré à un volontaire *CONSTANCES*, respectivement par le personnel administratif, paramédical et médical de l'étude, en fin d'étude pilote. Pour chaque volontaire et pour chacune des trois catégories de personnel

¹⁴ Le bilan Senior a fait l'objet d'une réunion spécifique avec les neuropsychologues les 24 et 25 mars 2010.

concernées, le surcroît de temps passé a été calculé comme la différence entre le temps consacré à ce volontaire et la moyenne des temps consacrés aux deux témoins.

Deux séries de recueils de mesures ont été effectuées. La première série a été réalisée sur 51 volontaires *CONSTANCES* et 102 témoins, la deuxième série sur 19 volontaires *CONSTANCES* et 38 témoins (recueil en cours). Certains centres réalisant l'examen *CONSTANCES* sur deux temps, certaines mesures ont été réalisées sur le premier temps et d'autres sur le deuxième temps.

Les premiers résultats portant sur 4 CES (encore provisoires, mais donnant une première estimation permettant de fixer des ordres de grandeur réalistes) figurent dans le tableau suivant.

**Surcharge de travail estimée en minutes
(CES de Saint Brieu, Toulouse, Bordeaux et Lille)**

Différence de temps mesuré (en minutes)	Nombre de séries	Moyenne	Médiane
Temps total passé au CES EPS en un temps	13	22.6	10.0
Temps d'accueil EPS en un temps	13	1.5	2.5
Q_expo_prof_duree*	16	14.6	15.0
Prélèvements biologiques	17	-0.1	1.0
Temps Paraclinique	16	7.3	5.0
Temps Medecin	16	3.4	3.3
Temps Dentiste	7	-0.7	1.0

On observe que pour la partie correspondant à l'examen lui-même, on ne note que des temps supplémentaires très minimes pour les « sujets *CONSTANCES* », les différences les plus importantes concernant la passation du questionnaire Expositions professionnelles (qui n'existe pas pour les sujets non *CONSTANCES*).

Ces résultats ont été présentés et discutés avec les CES. Il apparaît que le temps supplémentaire principal attribué à *CONSTANCES* se situe en fait en amont de l'examen au moment de la prise de rendez vous et de l'enregistrement dans SAGES du volontaire.. Cette partie nécessite quelques manipulations du fichier des personnes éligibles pour la constitution du dossier de suivi dans les CES (étiquettes...). **Il faut donc de nouveau faire observer qu'une grande partie de ce temps additionnel est imputable au refus d'introduire dans SAGES les modifications minimales qui permettraient le suivi du patient**, ce qui amène là aussi, comme l'examen paraclinique à des saisies doubles. Ce temps administratif devra être mesuré et des solutions devront être discutées avec la CNAMTS.

4 ORGANISATION – FONCTIONNEMENT - LOGISTIQUE

4.1 LA PLATEFORME INFORMATIQUE

Le fonctionnement de *CONSTANCES* implique des activités lourdes de saisie, de codage et d'archivage des données, ainsi que des opérations sécurisées de suivi et de transfert de données. La phase pilote a permis de mettre au point l'ensemble des procédures, de les tester et d'envisager les améliorations à apporter en vue de la mise en place de la cohorte.

4.1.1 *Les questionnaires et autres documents*

Tous les documents *CONSTANCES* remplis par le volontaire ou lors de l'examen de santé dans les CES ont été traités par un système de lecture automatisée de données (LAD) géré par la plateforme de l'équipe RPPC.

Le nombre de documents traités et validés au 19/02/2010 est rapporté dans le tableau suivant.

Nature des documents	N
Consentement	2882
Auto-Questionnaire Mode de vie et santé	2762
Calendriers professionnels	2745
Questionnaire Expositions Professionnelles	2787
Auto-Questionnaire Santé des Femmes	1453
Questionnaire Médical	2782
Cahier Paraclinique*	2337
Cahier Senior	639
Total	18387

*Un CES transmet ses données sous format informatisé

L'analyse des rejets de lecture automatisée a permis de confirmer le besoin, identifié dans les CES, de revoir le contenu du consentement trop complexe et source d'erreurs, l'identification de questions à reformuler, d'ajuster certains contrôles de données, de définir des référentiels de valeurs autorisées pour les zones de remplissage en clair. Il est apparu la nécessité de préciser les consignes de remplissage pour éviter les problèmes d'incohérences de remplissage ou pour optimiser la lecture automatisée, ainsi que pour garantir la bonne identification du document (remplissage systématique de sexe et de la date de naissance du consultant en plus de l'étiquette code à barre). Il semble également possible d'alléger la transmission de documents annexes aux questionnaires qui avait été prévue, mais dont l'utilité est à évaluer, et d'optimiser l'étalement dans le temps des retours de documents.

Certains rejets de la LAD appellent un codage manuel ; des règles systématiques de codage doivent donc être précisées, afin d'obtenir une bonne cohérence des données. À cette fin, un document listant les contrôles de cohérences a été préparé pour chaque type de questionnaire traité et mis à disposition des vidéocodeurs ; mis à jour régulièrement avec les épidémiologistes concernés par les différentes sections des questionnaires, il précise les règles à appliquer en cas de problème (exemple en Annexe).

Concernant l'archivage des documents, les questionnaires papiers seront détruits au-delà d'un certain délai destiné à consolider les données, et seules les images des questionnaires scannés seront conservées.

Concernant la sécurité, les procédures agréées par la Cnil garantissent que seuls les utilisateurs habilités peuvent accéder aux données ainsi qu'aux images des documents

scannés. Par ailleurs un système de sauvegarde sur bande stocké dans un coffre ignifugé garantit l'intégrité des données collectées.

4.1.2 Application de suivi des invitations

Afin de permettre un travail non réalisable par SAGES, une application informatique de suivi des invitations a été développée sous Access et mise à disposition des CES (deux CES ont préféré faire les développements correspondants dans leur propre système). Cette application avait pour but de permettre l'import du fichier avec les caractéristiques des invités, la gestion d'éventuelles candidatures spontanées, la gestion des réponses au coupon-réponse, la gestion de la participation lors de l'examen de santé, l'édition de planche d'étiquettes spécifiques, l'Export de fichiers de données pour l'équipe *CONSTANCES* d'une part et le Tiers de confiance d'autre part.

Le pilote a permis d'identifier quelques manques et certaines lourdeurs dans l'utilisation de l'application et donc d'identifier quelques modifications et/ou améliorations à apporter en vue de la généralisation.

4.1.3 Transmission de données vers la plateforme informatique

L'envoi des invitations dans le cadre du plan de sondage initial en janvier 2010 a été réalisé en s'appuyant sur un service de La Poste dénommé Alliage, afin de bénéficier de la gestion des NPAI (N'habite pas à l'adresse indiquée). Ce service permet de recevoir, sous réserve de respecter un cahier des charges définis par La Poste (visuel sur La Poste et apposition d'un code à barre au niveau du bloc adresse), un flux de données quotidien avec la liste des NPAI du jour flashés. Ce service a l'avantage d'accélérer la connaissance d'un NPAI, d'avoir un traitement automatisé et de ne pas avoir de retour des plis papier qui sont détruits et recyclés par La Poste.

En provenance des CES, trois flux de données sont gérés par la plateforme : le bilan de participation extrait de l'application Access fourni périodiquement ; les données issues de l'examen de santé extraites du système SAGES ; les données du cahier paraclinique pour le CES de Tours (ces deux applications sont en cours de finalisation). Le transfert de ces données entre les CES et l'équipe *CONSTANCES* se fait par messagerie, après cryptage avec le logiciel GnuPG basé sur un système de clés asymétriques.

4.2 LE TIERS DE CONFIANCE

Comme indiqué dans le dossier Cnil pour la phase pilote, le Tiers de confiance (TC) est le CRI/IFR69 de l'Inserm¹⁵.

Le rôle du TC est de gérer et de réaliser toutes les procédures nécessitant l'accès aux données nominatives, qui est indispensable pour l'envoi postal des questionnaires au domicile des volontaires dans le cadre du suivi actif, et aux non participants dans le cadre de l'enquête complémentaire auprès ceux-ci (décrite plus loin) ; pour ces derniers, conformément à la déclaration Cnil, les données nominatives des non participants seront détruites après un délai de trois mois suivant la vague d'inclusion les concernant.

Rappel : le plan de sondage initial (ici appelé Plan A) n'a pu être mis en œuvre qu'à partir de janvier 2010, comme cela a été rappelé, et un protocole alternatif (Plan B) a été utilisé dans une première phase.

¹⁵ Transformé depuis janvier 2010 en Plateau informatique du CESP (Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations- Inserm Unité 1018).

Les opérations incluant le TC pour le plan A sont les suivantes. Un tirage au sort dans le RNIAM a été effectué par la DSI-Cnav parmi les assurés âgés de 18 à 65 ans des CPAM participant à *CONSTANCES*. A la suite, la DSI-Cnav a procédé à la création du numéro d'anonymat $N_{\text{Constances}}$ pour chacun des tirés au sort, ainsi qu'à l'appariement de l'information sur la catégorie socioprofessionnelle. Le fichier résultat a été envoyé en direction du CEN-CNAMTS afin de celui-ci procède : 1) à la conversion du NIR individuel en NIR ouvrier de droit ; 2) à la création de la correspondance entre le $N_{\text{Constances}}$ et $N_{\text{FOIN1-SNIIRAM}}$ pour le suivi passif ultérieur, 3) ; à l'ajout de l'adresse postale pour chaque tiré au sort. Enfin, le CEN-CNAMTS a envoyé une partie de ces informations au Tiers de confiance afin que celui-ci traite le fichier et le mette à disposition de l'imprimeur-routeur pour l'envoi des invitations ; puis au 7 CES afin que ceux-ci puissent gérer les coupons-réponses retour et les convocations (grâce à l'application ACCESS développée). Le calendrier de ces opérations a été le suivant :

- Livraison de la Cnav au CEN : 22/12/2008
- Livraison de la CNAMTS au TC : 26/11/2009
- Livraison de la CNAMTS aux CES : 12/2009

Pour le Plan B, le TC a reçu les fichiers des CES et transmis à l'équipe RPPC les données le concernant.

Le calendrier des différentes étapes impliquant le TC lors de la phase pilote est le suivant.

Plan	Étape	Date	Tâches du TC	Interlocuteur	Commentaire
A	TAS	Janv. 2009	Réception du fichier des tirés au sort	DSI-Cnav	45 000 sujets
A		Janv. 2009	Traitement du fichier des tirés au sort	-	
A	Invitation	Nov. 2009	Réception du fichier de coordonnées des invités Traitement du fichier de coordonnées des invités	CEN-CNAMTS	45 000 sujets
A		Déc. 2009	Réalisation du fichier à destination de l'imprimeur-routeur Mise à disposition de l'imprimeur-routeur du fichier des invités	-	1/3 du fichier national utilisé pour les invitations de janvier 2010
B	Inclusion	Nov. 2009	Réception et traitement du fichier des CES	7 CES	Population Plan B
A/B	Suivi	Nov. 2009	Transfert de données Envoi de données pour :	RPPC	
A/B	Gestion N° d'anonymat	Fév. 2010	- Identification de la population du plan B - Recoupement de la population du plan B avec la population du plan A	DSI-Cnav	

4.3 MISE EN PLACE DU SUIVI PASSIF

Les sujets inclus dans *CONSTANCES* feront l'objet d'un suivi dit « passif » (car n'impliquant pas une intervention des sujets eux-mêmes) d'événements socioprofessionnels et de données de santé par appariement régulier avec les bases de données nationales de la Cnav et du SNIIR-AM.

4.3.1 *Cnav*

Les principaux événements socioprofessionnels des participants et non participants au pilote (Plans A et B) doivent être extraits du Système national de gestion des carrières (SNGC) de la Cnav, qui regroupe des informations issues des DADS (Déclarations Annuelles des Données Sociales) transmises chaque année par les employeurs ayant un numéro SIRET, des DNT (Données Nominatives Trimestrielles) par les employeurs de personnel de maison, des informations de périodes d'activité / non activité des individus relevant de l'UNEDIC (chômage), de la CNAMTS (absences pour maladie, incluant les dates de début et fin d'arrêt de travail), de la Cnaf (maternité, ...), des régimes particuliers ou spéciaux (SNCF, EDF, RATP ...), et de certains autres régimes. A cet ensemble de données socioprofessionnelles, sera ajouté la date de décès pour l'accès aux causes de décès.

La mise en place du Plan B à partir des listes d'assurés des CPAM, nécessite un travail supplémentaire pour la DSI-Cnav afin de pouvoir effectuer l'extraction dans le SNGC. En effet, le plan A prévoit que la DSI-Cnav ait connaissance des sujets pouvant potentiellement être suivis passivement, dès la phase de tirage au sort. Or dans le cadre du plan B le NIR des personnes invitées ne sont pas connues de la DSI-Cnav. Il a donc fallu que celle-ci, après envoi des informations nécessaires par le Tiers de confiance, recherche le NIR des personnes invitées (Plan B) et une éventuelle correspondance entre le $N_{\text{Constances}}$ créé par les CES ou CPAM (plan B) avec le $N_{\text{Constances}}$ créé par la DSI-Cnav (plan A). Il est prévu que ce travail sera réalisé au cours du mois de mars 2010.

Par ailleurs, l'équipe *CONSTANCES* qui aura reçu des CES l'information quant à l'inclusion des personnes invitées au cours de la 2^e vague d'invitations (Plan A), enverra la correspondance $N_{\text{Constances}}$ – Statut de participation¹⁶ à la DSI-Cnav. Cet échange aura lieu au cours de la seconde quinzaine d'avril 2010. Enfin, avant la fin du mois de juin 2010, la DSI-Cnav enverra le résultat de l'extraction "Carrières" à l'équipe *CONSTANCES*. La liste des variables extraites est fournie en Annexe.

4.3.2 *SNIIR-AM*

Le suivi passif pour les événements de santé se fera au travers de la base SNIIR-AM de l'Assurance maladie. Étant donné sa complexité (structure des données, nomenclatures...), l'analyse de cette base nécessite des formations spécifiques, et plusieurs personnes de l'équipe *CONSTANCES* (épidémiologistes, statisticiens) ont suivi les formations organisées par la CNAMTS, ont obtenu les habilitations d'accès et ont pu se familiariser avec la structure des différentes tables de la base, *via* l'accès à l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB).

En concertation avec la CNAMTS, l'extraction des informations concernant les sujets du pilote aura lieu fin avril 2010. Elle permettra de tester l'appariement des sujets *CONSTANCES* à la base SNIIR-AM (rattachement des « NIR individuels » des sujets aux « NIR assurés » dans le Référentiel Individus de la CNAMTS, puis passage des algorithmes d'anonymisation FOIN-1 et FOIN-2 afin de retrouver les sujets dans le SNIIR-AM) et d'extraire les données de consommations de soins et de santé prévues (liste en Annexe).

¹⁶ Le statut de participation aura les modalités suivantes : 00 : pas d'extraction carrières* ; 01 : participants à *CONSTANCES* ayant accepté le suivi passif dans le SNGC (par le biais du consentement) ; 02 : non participants n'ayant pas retourné leur coupon-réponse. Seront exclues les personnes dont le courrier d'invitation aura été retourné en NPAI (N'habite plus à l'adresse indiquée) par La Poste, les participants à *CONSTANCES* ayant refusé le suivi passif dans le SNGC (par le biais du consentement), les non participants ayant refusé d'être intégrés dans une cohorte témoin dans le SNGC (par le biais du coupon-réponse ou par une demande sur papier libre).

5 LES ENQUÊTES COMPLÉMENTAIRES

Deux enquêtes complémentaires sont prévues dans le cadre du pilote, l'une concernant les sujets non participants, l'autre la satisfaction d'une part des consultants qui sont venus dans les CES et d'autre part des personnels des Centres. Les protocoles ont été préparés et la CNIL informée, mais leur mise en œuvre n'est pas encore réalisée, car elle nécessite un recul suffisant par rapport au recueil des données.

5.1 POST ENQUÊTE AUPRÈS DES NON PARTICIPANTS

La cohorte *CONSTANCES* est basée sur un échantillon d'adultes de la population du régime général de la Sécurité sociale, invités à participer après tirage au sort et ayant accepté. Le taux de participation observé lors de la phase pilote est actuellement de l'ordre de 7-9 %. Le protocole de *CONSTANCES* prévoit la mise en place d'une cohorte de non participants qui sera suivie à travers les données du SNIIR-AM et du SNGC-Cnav selon les mêmes procédures que la cohorte de participants. Les informations recueillies dans ces fichiers permettront d'identifier les principaux facteurs liés à la participation et de calculer les pondérations nécessaires pour corriger les éventuels biais de sélection dus au volontariat. Cependant, les bases de données du SNIIR-AM et du SNGC ne contiennent pas d'informations sur divers facteurs personnels et environnementaux prédictifs de la participation, et cette méthode de correction pourrait être parfois insuffisante.

Une enquête complémentaire individuelle sera donc réalisée auprès d'un échantillon de personnes invitées lors de la phase pilote, mais n'ayant pas participé. A travers cette enquête seront recueillies des informations sur diverses variables d'intérêt particulier : certaines expositions professionnelles, certaines maladies, les motifs de non participation, et certains comportements de santé connus pour être liés à la non participation.

En général, lors de ce type d'enquête complémentaire, on cherche à obtenir un taux de réponse le plus élevé possible. Pour cela plusieurs modalités de recueil peuvent être utilisées : auto-questionnaire, entretien téléphonique, relance, incitation ... Néanmoins, ces modalités de recueil peuvent elles-mêmes avoir un effet sur les réponses des enquêtés. L'objectif de l'enquête complémentaire qui est planifiée est d'explorer plusieurs protocoles de recueil en termes de coût, de difficulté de mise en œuvre et de taux de réponses obtenus, et en ce qui concerne d'éventuels biais de mesure sur les variables d'intérêt (expositions professionnelles et maladies). Il sera possible d'étudier les effets : 1) d'une ou de deux relances postale ; 2) d'un questionnaire anonyme *versus* un questionnaire anonymisé ; 3) d'un auto-questionnaire postal *versus* un interview par téléphone, non seulement sur la participation, mais également sur les variables d'intérêt elles-mêmes.

De plus, il sera proposé aux personnes de remplir l'auto-questionnaire soit dans sa version papier, soit par le biais d'un site Internet dédié : on pourra ainsi évaluer le taux de réponse par ce mode de recueil. L'étude sera faite sur les personnes sollicitées lors de la dernière vague d'invitations du pilote (invitations envoyées mi-janvier 2010), après un délai suffisant pour les considérer comme non participants. L'enquête doit se dérouler entre avril et septembre 2010. Le protocole détaillé en Annexe.

5.2 ENQUÊTE DE SATISFACTION LORS DE LA PHASE PILOTE

Le succès d'une cohorte épidémiologique, surtout lorsqu'elle est prévue pour une très longue durée, est fonction de multiples facteurs qui peuvent influencer la participation et l'adhésion à long terme des volontaires et des enquêteurs. Ainsi pour la mise en place de la cohorte

CONSTANCES, il apparaît important de connaître l'acceptabilité et le degré de satisfaction tant des volontaires que des personnels des CES pour dégager des améliorations potentielles.

L'objectif de l'étude est d'évaluer le degré de satisfaction et les motifs de participation des volontaires de la cohorte *CONSTANCES* ayant participé à la phase pilote, afin de pouvoir déterminer les points d'amélioration potentiels et d'envisager dans le cadre de la généralisation de *CONSTANCES* des solutions pour une meilleure adhésion et satisfaction. Au niveau du personnel des CES, une enquête de satisfaction est également proposée afin d'affiner la stratégie de mise en place lors de la généralisation de la cohorte. Les éléments essentiels qui seront étudiés sont les suivants.

Volontaires : motifs de participation à la cohorte, degré de satisfaction pour la passation du bilan de santé dans le CES (phase d'invitation, convocation, durée du bilan, réponse aux attentes), et pour les aspects spécifiques à *CONSTANCES* (information, questionnaires, interview Expositions professionnelles, bilan Senior)

Personnel des CES : degré de satisfaction et difficultés pour les différentes catégories de personnel participant à *CONSTANCES* (personnel administratif, personnel s'occupant du paraclinique, personnel médical, neuropsychologues)

Les populations visées par cette enquête sont : l'ensemble des personnes ayant répondu favorablement à la demande de participation à *CONSTANCES* et s'étant rendues dans un CES pour y effectuer un bilan dans les deux derniers mois de la phase pilote ; tout le personnel ayant été engagé dans *CONSTANCES* pour la phase pilote (administratif, paramédical, médical et autre) dans les 7 CES pilotes, durant la même période de temps (le questionnaire sera remis à la fin de la phase pilote).

Le protocole de cette étude figure en Annexe.

6 ENVIRONNEMENT DU PROJET *CONSTANCES*

Le projet *CONSTANCES* a des implications réglementaires, institutionnelles et budgétaires nombreuses, et prend place dans un environnement scientifique amenant à des collaborations diversifiées. Dans cette section, on résume l'état d'avancement de la cohorte concernant les avis et autorisations obtenus, la gouvernance et le financement, les collaborations mises en place et les aspects de communication vis-à-vis de divers publics.

6.1 AVIS - AUTORISATIONS

Depuis l'origine du projet, divers organismes ont donné des avis scientifiques ou des autorisations concernant *CONSTANCES*.

Organisme	Demande	Résultat	Date
CCTRIDS	Tirage au sort et constitution des échantillons	Avis favorable	28 mars 2008
Cnil (#908188)	Tirage au sort et constitution des échantillons	Autorisation	10 juin 2008
Cnis (#Label : 2009X707AU)	Protocole général	Label d'intérêt général et de qualité statistique	10 octobre 2008
CCTRIDS	Mise en œuvre du pilote complet	Avis favorable	30 octobre 2008
Cnil (#1332073)	Mise en œuvre du pilote complet	Autorisation	5 février 2009
Comité de Qualification Institutionnel Inserm	Protocole général	Avis favorable	18 février 2009
IReSP - Conseil scientifique TGIR Cohortes	Protocole général	Avis favorable	28 novembre 2009

6.2 GOUVERNANCE ET FINANCEMENT

La mise en place des structures de gouvernance de *CONSTANCES* dans le cadre d'une « Action concertée » au sein du GIS IReSP a fait l'objet d'un accord entre la CNAMTS, l'Inserm, la DGS et l'IReSP ; il est prévu que l'Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines (UVSQ) soit également associée à cette Action concertée. Dans ce cadre, un Conseil scientifique international a été mis en place par l'IReSP. Il est prévu que soient mises en place prochainement les instances de gouvernance institutionnelle (Comité d'orientation stratégique) et scientifique (Conseil scientifique).

Le projet *CONSTANCES* a été retenu en novembre 2009 pour financement pour les années 2010-2012 par le dispositif de « Très Grandes Infrastructures de Recherche » (TGIR), mis en place à l'Institut de santé publique avec le soutien des Ministères chargés de la recherche et de la santé dans le but d'assurer la pérennisation de grandes cohortes généralistes en population.

6.3 COLLABORATIONS

Différentes collaborations de natures diverses se sont poursuivies depuis la préparation du protocole de *CONSTANCES*, ou ont été mises en place plus récemment.

Des collaborations avec des équipes de recherche associées au projet, mises en place depuis l'origine, ont été poursuivies régulièrement, afin d'une part de consolider le protocole, et d'autre part de préparer des futurs projets de recherche qui prendront place dans *CONSTANCES*, dans le cadre de l'appel à projet qui sera lancé par l'IReSP. Plusieurs regroupements de chercheurs ont commencé à réfléchir à la possibilité de développer dans

CONSTANCES de larges programmes coordonnés sur des thématiques diverses (cancer, vieillissement, diabète, hypertension artérielle, inégalités de santé, risques professionnels, TMS, notamment).

Une collaboration sur le thème de l'hypertension artérielle avec la Fondation pour la recherche sur l'hypertension artérielle (FRHTA) a fait l'objet d'une convention en juillet 2009.

Dans le cadre du projet Coset du département Santé Travail (DST) de l'InVS, dont l'objectif est la surveillance épidémiologique des risques professionnels, une coopération ancienne vise à définir un noyau harmonisé de données concernant la santé et l'exposition à divers facteurs de risque entre *CONSTANCES* et les cohortes constitués par le DST en collaboration avec la MSA (professions agricoles) et le RSI (professions indépendantes), afin de développer la surveillance dans les trois régimes principaux de protection sociale.

Une activité de recherche sur les aspects méthodologiques liés aux effets de sélection à l'inclusion et au cours du suivi, réunissant des statisticiens de l'équipe *CONSTANCES*, de l'InVS et de l'Ined a déjà été mise en place, et a fait l'objet de deux communications en octobre 2009 lors du *XXV^{ème} Symposium international sur les questions de méthodologie - Les enquêtes longitudinales : de la conception à l'analyse*, organisé à Ottawa par Statistique Canada.

La collaboration établie de longue date avec le projet NutriNet-Santé s'est renforcée dans le cadre du TGIR. Cette collaboration, qui vise à une coopération scientifique et à la mutualisation de ressources, doit porter essentiellement sur les aspects suivants : (i) recrutement de volontaires participant aux deux cohortes : il sera proposé aux participants à la cohorte *CONSTANCES* de participer également à l'étude NutriNet-Santé sur une base de volontariat ; (ii) études de validation des données par comparaisons entre questionnaires papier, interview, Internet pour des sujets appartenant aux deux cohortes ; (iii) validation des événements de santé : utilisation systématique de bases médico-administratives pour identifier des événements (consommations de soins, notifications d'ALD...) considérés comme des signalements de pathologies potentielles, qui devront être confirmées par une validation directe individuelle. Pour cela, dans les deux cohortes et selon la même procédure, les données médicales seront mises en forme et soumises à des Comités d'experts indépendants pour validation des événements ; le travail préparatoire sera assuré par des médecins en charge de la préparation de la validation des événements formés de façon commune pour les deux cohortes. À terme, il est envisagé de mettre en place une plateforme commune de validation d'événements de santé ; (iv) organisation du stockage des matériels biologiques de la Biobanque.

Des discussions ont été entamées formellement entre l'Inserm et la Fondation Helmholtz (Allemagne) pour l'établissement d'une coopération entre *CONSTANCES* et une cohorte allemande visant à inclure 200 000 personnes en population générale, dont les objectifs et les méthodes sont très proches de ceux de *CONSTANCES*. Deux réunions de travail avec les équipes allemandes impliquées dans la « cohorte Helmholtz » ont eu lieu en 2009, et d'autres sont planifiées en 2010. Les objectifs de cette coopération sont dans un premier temps d'harmoniser les instruments de recueil de données afin d'être à même de réaliser des analyses communes, tant pour des études comparatives que pour des projets concernant des événements rares pour lesquels un effectif de 200 000 sujets serait insuffisant ; un intérêt particulier porte sur les biobanques associées aux cohortes française et allemande.

À la demande du Consortium international P³G, dont l'objectif est l'harmonisation à l'échelle internationale des outils de recueil de données dans les cohortes en population générale et

des biobanques associées, *CONSTANCES* a été inclus dans la plateforme DataSHaPER (*Data Schema and Harmonization Platform for Epidemiological Research*), accessible sur Internet.

Le protocole de sondage pour la constitution de la cohorte amène à ce que, dans chaque département inclus dans *CONSTANCES*, l'échantillon départemental soit représentatif de la population adulte du Régime général. Des contacts ont donc été établis avec la Fédération nationale des Observatoires régionaux de la santé (FNORS) pour envisager la mise à disposition des données de *CONSTANCES* dans les départements où sont situés les CES participants. Des contacts avancés ont eu lieu en 2009 avec la Ville de Paris et la Région Ile de France.

Certains organismes qui ont le projet de mettre en place des dispositifs d'observation de la santé de la population qui les concerne se sont rapprochés de l'équipe afin d'envisager la mise en place de tels dispositifs au sein de la cohorte *CONSTANCES*. Il s'agit de la Mutuelle générale de l'Éducation nationale (MGEN) pour ses adhérents, et de la Camieg (Caisse d'assurance maladie des industries électrique et gazière) et la CCAS (Caisse centrale d'activités sociales des entreprises électrique et gazière) pour les employés des anciennes entreprises EDF et GDF. Ces demandes font l'objet d'une étude préalable.

6.4 COMMUNICATION

CONSTANCES est un projet multicentrique de grande ampleur développé en collaboration avec de nombreux partenaires. L'équipe a mis en place des outils de communications *ad hoc* à destination des partenaires, des sujets inclus dans la cohorte et de la communauté scientifique.

Le site Internet www.constances.fr créé et géré par l'équipe, est destiné dans un premier temps à informer les partenaires (page d'accueil en Annexe). Il dispose d'un forum d'échanges avec les personnels des CES accessible par mot de passe. Les actualités du projet sont également présentées, ainsi que le protocole de la phase pilote, incluant l'ensemble des instruments de recueil de données. Une refonte du site est prévue pour la généralisation.

Une plaquette de présentation grand public a été créée par l'équipe (Annexe).

Dans son avis rendu en juin 2008 sur la constitution des échantillons, la CNIL a demandé qu'une large information soit faite auprès du public potentiellement éligible. Dans cette optique un texte a été diffusé sur le site de la CNAMTS (www.ameli.fr), et un numéro Vert a été diffusé.

En collaboration avec la DGS et la CNAMTS, le service de communication de l'Inserm a diffusé en mai 2009 avant le lancement du pilote un communiqué de presse (Annexe) destiné aux média locaux des CES participants, à la presse médicale, aux médecins généralistes sur des supports de l'institution, aux chercheurs sur les supports internes à l'Inserm.

Une présentation de *CONSTANCES* est parue dans la Lettre des Généralistes de l'Inserm (Annexe)

En juin 2009, une information a été faite au Conseil national de l'Ordre des médecins, qui a diffusé aux Conseils départementaux concernés par le pilote une présentation du projet (Annexe).

Enfin le projet *CONSTANCES* a été présenté à des instances diverses et lors de réunions scientifiques.

7 ACTIVITÉS PRÉVUES EN VUE DE LA MISE EN PLACE DE LA COHORTE COMPLÈTE

Le pilote « complet » est aujourd'hui pratiquement terminé pour l'essentiel. En référence aux activités prévues dans ce cadre, il reste encore à terminer l'inclusion des sujets du « Plan A » qui a été repoussé pour les raisons qui ont été précisées, et à réaliser quelques analyses des données, ainsi que les études complémentaires qui nécessitent un recul suffisant par rapport à la fin de la phase de terrain.

De nombreux enseignements ont d'ores et déjà été tirés de cette phase pilote, qui amènent à divers aménagements du protocole qui avait été initialement préparé, et dont certains ont déjà été mis en œuvre au fil du déroulement du pilote. Il reste maintenant à préparer la mise en place de la cohorte complète, prévue à l'automne 2010. Ceci implique la réalisation d'ici là de diverses activités.

7.1 ADAPTATION DES INSTRUMENTS DE RECUEIL DE DONNÉES

Comme attendu, la phase pilote a permis de relever un certain nombre de difficultés et d'envisager des modifications ou adaptations des instruments de recueil de données.

Des modifications, allant le plus souvent dans le sens de l'allègement, seront apportées aux questionnaires et à certains POS. Il est apparu que le matériel utilisé dans les CES pour la réalisation de certains examens n'était pas toujours conforme au protocole, de même que les procédures de maintenance et de traçabilité ; des précisions doivent être apportées sur ces points afin que l'ensemble des CES adoptent les procédures adéquates.

L'application informatique de suivi de la participation dans les CES doit également faire l'objet de divers aménagements pour en faciliter l'ergonomie.

Le problème majeur qui est apparu lors de la phase pilote concerne le système SAGES. Dans sa version actuelle, il ne permet pas la saisie d'un certain nombre d'items, ce qui oblige à une double saisie et à la recopie manuelle de données, source d'un travail supplémentaire particulièrement fastidieux pour les personnels concernés des CES, et également source d'erreurs. Ce problème avait été identifié avant même le début de la phase pilote, mais malgré des demandes répétées, la CNAMTS n'a pas autorisé la mise en œuvre des adaptations mineures permettant de le résoudre. Ceci est d'autant plus gênant que l'analyse des durées de réalisation de l'examen de santé (cf. plus haut) a montré que la partie la plus importante du travail supplémentaire occasionné par *CONSTANCES* comparativement aux consultants « ordinaires » provient de cette difficulté.

Il serait donc particulièrement utile que les adaptations du système SAGES nécessaires pour éviter les doubles saisies et recopies puissent être réalisées avant le début du recrutement de la cohorte complète.

7.2 PRÉPARATION DE LA MISE EN PLACE DANS LES CES N'AYANT PAS PARTICIPÉ AU PILOTE

Seuls sept CES ont participé à la phase pilote, et l'expérience a montré qu'une période d'adaptation et d'apprentissage est nécessaire pour la mise en œuvre conforme des différents aspects du protocole.

Afin de préparer la généralisation, des visites ont donc déjà commencé dans les dix autres CES *CONSTANCES*. Le programme de ces visites est le même que celles effectuées pour les centres pilotes ; elles sont réalisées par une personne de l'équipe RPPC et la société

ClinSearch. L'objectif de ces visites est de faire une présentation générale de *CONSTANCES*, de réaliser un état des lieux de la documentation sur l'assurance qualité et le matériel, d'effectuer un suivi des phases pré-cliniques, pré-analytique et analytique, avec identification des écarts aux POS pour les procédures actuellement utilisées dans ces Centres. Une synthèse de ces observations est ensuite restituée au personnel des CES avec discussion sur les écarts et la documentation à mettre en place. Le calendrier des visites effectuées a été le suivant : les 23 et 24 juillet 2009 au CES de Châteauroux, les 27 et 28 juillet 2009 au CES de Marseille, les 26 et 27 août 2009 au CES de Nîmes, les 1er et 2 octobre 2009 au CES d'Orléans, les 21 et 22 octobre 2009 au CES de Saint-Nazaire, les 3 et 4 décembre 2009 au CES de Lyon, les 17 et 18 décembre 2009 au CES de Poitiers, les 7 et 8 janvier 2010 au CES de Nancy, le 4 mars 2010 au CES de Paris-CPAM ; la visite pour les CES Paris-IPC n'est pas encore programmée.

Le second aspect de la préparation de la généralisation à l'ensemble des 17 CES est une campagne d'examen programmée à partir d'avril 2010, s'appuyant sur les participants de la cohorte Gazel qui ont déjà bénéficié d'un examen de santé dans les CES voici déjà quelques années. L'examen qui est prévu pour ces sujets est l'EPS standard modulé, comme pour un consultant « ordinaire », mais réalisé selon les POS de *CONSTANCES*, ainsi que le bilan fonctionnel et cognitif Senior réalisé par les neuropsychologues, puisque les sujets de Gazel ont tous plus de 55 ans. Cette solution permettra de préparer au mieux la mise en place de *CONSTANCES* pour les CES qui n'ont pas encore l'expérience des procédures. Pour les CES qui ont déjà participé au pilote, ceci permettra en outre d'éviter une rupture de charge entre celui-ci et le début de *CONSTANCES*, et notamment de pouvoir conserver les neuropsychologues salariées par l'Inserm déjà formées et opérationnelles.

7.3 BIOLOGIE DANS LES CES

Les aspects concernant la biologie ont fait l'objet de préconisations spécifiques pour la phase pré analytique (prélèvement sanguin et recueil urinaire, traitement pré analytique, transport, traçabilité, identification des tubes), et la phase analytique (système analytique, analyseurs, techniques de mesure). Le contrôle de qualité externe (CQE) devrait être assuré dans le cadre de la convention CNAMTS par Asqualab pour la biochimie sanguine et urinaire, et par Eurocell pour l'hématologie ; l'ensemble de la phase pré-analytique sera monitoré par des Attachés de recherche épidémiologiques ARE qui vérifieront régulièrement la conformité de certains points par rapport au protocole établi. La transmission des données se fera dans la mesure du possible par voie électronique suivant un format à définir d'un commun accord entre l'équipe *CONSTANCES* et chaque organisme de CQE (Asqualab, Eurocell).

Pour les analytes de base, des critères d'acceptabilité de la reproductibilité intra laboratoire, inter laboratoires et de justesse ont été définis sur la base de données de la littérature¹⁷ et de l'expertise des référents biologistes, en tenant compte des contraintes des enquêtes épidémiologiques.

Un pré requis est l'harmonisation des systèmes analytiques préalable au démarrage de *CONSTANCES*. Une réunion est programmée début juin 2010 avec tous les biologistes des CES pour finaliser le protocole, notamment la mise en place d'un contrôle de qualité externe spécifique aux exigences de *CONSTANCES* (le protocole Biologie figure en Annexe).

¹⁷ A. Vassault et AC, Ann. Biol. Clin., 1999 ; 57 : 685-95. - Carmen Ricos, Scand, J. Lab. Invest. 1999 ; 59 : 491-550.

7.4 BIOBANQUE

Une étude technique approfondie visant à évaluer les différentes solutions techniques possibles pour la constitution d'une biobanque et à dégager la ou les solutions techniques afin de répondre autant que faire se peut aux demandes actuelles et futures, a été menée en 2009¹⁸.

7.4.1 *Constitution de la biobanque*

Le contexte scientifique est celui de la constitution d'une collection de grande envergure, incluant plusieurs centaines de milliers d'échantillons différents associé à une base d'informations cliniques, paracliniques, biologiques, comportementales et environnementales, largement ouverte à des études provenant de la communauté scientifique.

La Biobanque *CONSTANCES* poursuit plusieurs objectifs opérationnels et techniques.

- Garantir le respect des règles éthiques, légales et réglementaires.
- Garantir la qualité de toute la chaîne de traitement au travers d'un programme d'assurance de qualité couvrant toutes les opérations et les fonctions de la biobanque : prélèvement, réception, aliquotage, transport, conservation et distribution.
- Disposer d'une collection d'échantillons biologiques la plus large possible pour le futur.
- Procurer à la communauté scientifique des échantillons dont l'intégrité est garantie en l'état des connaissances du moment.

Une large consultation a été entreprise. Dans un premier temps, des chercheurs épidémiologistes et biologistes travaillant dans divers domaines scientifiques ont été consultés afin de définir les axes de recherches qui les concernent, les matériels biologiques qu'ils souhaitent voir collectés et les paramètres qu'ils souhaitent voir mesurés, analysés ou recherchés. Dans un second temps, une consultation auprès des fournisseurs potentiels a permis de sélectionner les équipements les mieux adaptés aux objectifs. En complément des visites de biobanques existantes ont été réalisées et d'autres sont prévues.

7.4.2 *L'organisation du stockage des matériels biologiques*

Des discussions avec l'équipe de l'Unité Inserm 557 (UFR SMBH de Bobigny) responsable du projet de cohorte NutriNet-Santé ont permis d'envisager de façon concrète les possibilités de mutualisation des importantes ressources nécessaires pour la constitution et la gestion de la banque de matériel biologique. Les méthodes de collecte des données biologiques, le techniquage et l'aliquotage des tubes, ainsi que le rythme des transferts vers la biobanque centralisée seront spécifiques à chacune des cohortes (dépendant du protocole et des aspects pratiques de terrain de chacune des cohortes), mais il est prévu une structure commune : la « Biobanque NutriNet/*CONSTANCES* » qui centralisera la gestion de l'ensemble du matériel biologique.

L'Université de Versailles Saint Quentin (UVSQ) et l'UFR médicale Paris Ile de France Ouest (PIFO) se sont montrées intéressées à accueillir la biobanque de *CONSTANCES* dans les locaux de recherche de l'UFR PIFO en cours de construction à Montigny-le-Bretonneux. Des

¹⁸ Ce travail a été essentiellement réalisé par Joseph Henry (CMP Vandœuvre lès Nancy et Équipe RPPC).

discussions sont en cours pour envisager les différents aspects d'une telle implantation. Dans un premier temps, le stockage des échantillons pourra se faire dans des congélateurs à -80° C localisés au sous-sol de l'UFR SMBH de Bobigny dans des locaux mis à disposition par l'Université Paris 13 en cours d'aménagement, de façon à permettre l'installation et l'utilisation des congélateurs basse température dans des conditions satisfaisantes de sécurité.

Chaque cohorte financera le nombre de congélateurs dont elle a besoin. Le logiciel de gestion des tubes sera commun aux deux cohortes. Le matériel nécessaire sera choisi de façon identique entre les deux cohortes (congélateurs, racks, portoirs, tubes, étiquettes,...) permettant une bonne standardisation dans les méthodes de collecte de données et une mutualisation au niveau des discussions avec les fournisseurs afin de bénéficier des meilleures conditions économiques et de suivi du matériel. Les coûts induits par les achats seront faits au prorata des besoins des deux cohortes.

Un rapport technique et scientifique, envisageant l'ensemble des activités de la biobanque, depuis le prélèvement jusqu'à la mise à disposition des échantillons, ainsi que les solutions techniques possibles pour chacune et les implications budgétaires correspondantes (investissement initial et fonctionnement) a été préparé (Annexe). Dans la période à venir, les décisions concernant les points majeurs doivent être prises.

7.5 ORGANISATION GÉNÉRALE

7.5.1 *Préparation du fichier des sujets sélectionnés pour l'inclusion de l'année 0*

La Cnav a déjà prévu un créneau pour le tirage au sort des sujets à inviter pour le recrutement de la première année (année 0) ; le plan de sondage doit être revu d'ici là en tenant compte des taux de participation observés durant la phase pilote.

Concernant la création du fichier d'adresses pour l'envoi des invitations, une demande officielle a déjà été faite auprès de la CNAMTS afin d'éviter le problème de retard rencontré lors de la phase pilote. Par ailleurs, la CNAMTS ne pouvant fournir des adresses que pour ses affiliés, des démarches ont été entreprises auprès des mutuelles qui gèrent les Sections locales mutualistes (SLM) afin d'obtenir leur autorisation pour le tirage au sort de leur affiliés dans le RNIAM et pour qu'elles nous fournissent les adresses des personnes éligibles.

7.5.2 *Établissements de divers contrats de prestations*

Des cahiers des charges en vue d'appels d'offres sont en cours de préparation pour la prise en charge de diverses prestations : poursuite du monitoring et contrôle de qualité dans les CES, et pour la biologie ; La Poste ; imprimeur-routeur ; tiers de confiance ; communication.

7.5.3 *Autorisations - Avis*

L'autorisation de la Cnil couvre la phase pilote actuelle ; comme cela était convenu, il faut donc déposer un nouveau dossier afin de tenir compte des modifications qui doivent être introduites pour différentes procédures (questionnaires...), comme cela a été détaillé.

Une information du Cnis doit être faite pour les mêmes raisons.

7.6 MISE EN PLACE DU SUIVI PASSIF DANS LES BASES DE DONNÉES NATIONALES

Les procédures d'extraction et de transmission de données à partir du SNIIR-AM ont été préparées (formation des personnels concernés, analyse des flux de données, etc.). Des premiers tests sont en cours en collaboration avec les services compétents de la CNAMTS, à partir des sujets inclus dans la phase pilote et qui ont signé le consentement exprès.

Pour les données en provenance de la Cnav, les procédures ont également été préparées et l'organisation des extractions et des transmissions doit être précisée avec les services compétents de la Cnav.

7.7 COMMUNICATION

Les aspects de communication¹⁹ autour du projet *CONSTANCES* sont particulièrement importants pour en assurer la réussite en termes de recrutement et de participation des sujets, et pour susciter des projets de recherche associés à la cohorte ; il faut aussi considérer que les organismes qui soutiennent *CONSTANCES* souhaiteront également faire connaître leur participation. Il faut donc prévoir diverses actions de communication.

Il est prévu de créer une charte graphique, et de développer un site Internet attractif. Au moment de l'inclusion, il sera important de communiquer à la fois vers le grand public, les personnels des CES et les CPAM concernées, la communauté scientifique et les acteurs institutionnels. Des actions plus spécifiques doivent également être orientées vers divers organismes pouvant contribuer à motiver les volontaires (corps médical, pharmaciens, médecine du travail, mutuelles), et des outils de recrutement attractifs (questionnaire, plaquette, affiches) doivent être développés. Des relations avec la presse médicale et grand public (nationale et régionale) doivent être établies, et une conférence de presse nationale de lancement doit aussi être envisagée.

Il faudra également mettre en place une stratégie de fidélisation pour que les sujets inclus continuent leur participation active, par l'intermédiaire de divers outils (site Internet, « journal de la cohorte »...), établir des relations presse régulières autour des résultats scientifiques...

Un cahier des charges est en cours de rédaction afin de sélectionner une société spécialisée qui devra prendre en charge certains des points cités.

7.8 ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES

Différents points méthodologiques ont fait durant la phase pilote l'objet d'analyses complémentaires visant à préciser ou compléter le protocole initial. Il s'agit : de l'étude la puissance qu'aura potentiellement la cohorte pour des études concernant des pathologies diverses, ce qui amène à considérer les effectifs attendus ; du plan de sondage, le pilote ayant amené à revoir certains points ; du contrôle de qualité des examens pratiqués dans les CES.

7.8.1 Effectif – Puissance

Objectif

Il est prévu d'inclure 200 000 sujets sur cinq ans dans *CONSTANCES*. Comme cela a été indiqué dans le protocole scientifique, ce chiffre est quelque peu arbitraire dans la mesure où il n'est pas possible de faire, dans le contexte d'une cohorte « généraliste » visant notamment à constituer une plateforme de recherche pour des questions très diversifiées, de véritables calculs de nombre de sujets nécessaires comme cela est le cas lorsqu'il s'agit de tester une hypothèse précise. Le nombre de 200 000 a donc été le fruit d'un compromis entre une puissance *a priori* globalement satisfaisante et les aspects opérationnels, logistiques et budgétaires du projet.

¹⁹ Il ne s'agit évidemment pas là de la production et de la diffusion de résultats scientifiques.

Il a semblé cependant utile de procéder à des simulations de puissance en calculant des nombres de sujets nécessaires sous certaines hypothèses, afin d'évaluer les possibilités d'études que permettra une cohorte de 200 000 sujets adultes. Ces simulations ont été faites dans un contexte analytique (estimation des associations entre exposition à des facteurs de risque et des pathologies), mais elles permettent également de juger de la précision qui pourra être obtenue dans un contexte descriptif.

Méthode

Afin d'illustrer les aspects liés à l'effectif des sujets de la cohorte en termes de puissance des études qui pourront être réalisées, on a tout d'abord estimé le nombre d'événements de santé qui se produiront à terme de 5, 10 et 15 ans de suivi après l'inclusion (mortalité et incidence) pour certaines pathologies d'intérêt pour lesquelles on dispose de sources de données nationales ; pour l'incidence des cancers, on a procédé à ces estimations par localisations. Les simulations sont faites à partir de 200 000 sujets inclus, dont la répartition est proportionnelle aux classes d'âge population française (recensement 1999).

Les calculs de nombre de sujets nécessaires sont ensuite effectués pour obtenir une puissance de 80 % pour un risque alpha de première espèce égal à 5 % ; ils prennent en compte le fait que les personnes sont recrutées sur 5 ans. Les calculs ont été effectués par le logiciel Stata, à l'aide du programme ART²⁰. Les résultats sont présentés sous forme de nombres de sujets nécessaires (exposés+non exposés) selon :

- la fréquence de l'exposition (E=1 %, 2.5 %, 5 %, 10 %).
- le risque relatif (ou Hazard Ratio : HR=1.5, 2, 3, 4, 5, 10)
- la durée de l'étude après la fin de la période d'inclusion (D=1, 5, 10).
- l'incidence annuelle dans le groupe non exposé. (I=1 pour 100 000 personnes ; 10 pour 100 000 personnes ; et 50 pour 100 000 personnes)

Pour les combinaisons représentées en rouge, la puissance sera insuffisante pour un effectif de 200 000 personnes dans *CONSTANCES* ; en orange la puissance sera peut être suffisante (selon que les analyses seront effectuées séparément chez les hommes et chez les femmes.) ; en vert et bleu, la puissance sera suffisante et de petits nombres de sujets nécessaires permettront de faire des tests dans des sous populations et d'étudier des interactions.

Remarques

Certains aspects liés au fait que la cohorte vieillira au cours du temps n'ont pas été pris en compte dans les calculs :

- La fréquence de l'exposition est considérée comme fixée, alors qu'il est vraisemblable que les conditions d'exposition des personnes évolueront au cours du temps.
- De même, l'incidence annuelle est considérée comme fixée, alors qu'elle va très certainement augmenter au cours du suivi pour la majorité des problèmes de santé puisque les sujets seront plus âgés : ainsi, pour la maladie d'Alzheimer, il est clair que l'incidence annuelle dans la cohorte augmentera au cours du suivi : elle sera d'environ 50 pour 100 000 personnes durant les 5 premières années, puis de 100 pour 100 000 personnes pour les années 6 à 10 et de 200 pour 100 000 personnes pour les années 11 à 15. Par contre, il semble que pour certains cancers, l'incidence annuelle dans toute la cohorte

²⁰ Analysis of Resources for Trials, Royston P, Barthel F, Babiker A (MRC Clinical Trials Unit, London NW1 DA,UK).

augmente peu : par exemple, pour les cancers Lèvre-Bouche-Pharynx, l'incidence annuelle dans la cohorte est estimée à environ 60 pour 100 000 personnes pour les années 1 à 5, 68 pour 100 000 pour les années 6 à 10 et 72 pour 100 000 pour les années 11 à 15. Pour la maladie d'Alzheimer, il ne semblait pas nécessaire de tenir compte de cette augmentation, car l'incidence est suffisamment élevée pour que la puissance soit satisfaisante ; pour la plupart des cancers l'augmentation est faible pour une durée de suivi de 10 ans après la fin de l'inclusion.

- De plus, des décès vont se produire au cours du suivi, et le nombre de personnes à risque va diminuer au cours du suivi ; il s'ensuit que les nombres de sujets nécessaires fournis dans le tableau ci-dessous sont légèrement sous-estimés.

Résultats

1 - Estimation du nombre de cas attendus

Nombres attendus de décès toutes causes

(Taux de décès : CépiDc 1999)

	5 ans			10 ans			15 ans		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
Toutes Causes	4 131	2 133	6 264	9 727	5 502	15 229	16 983	10 736	27 719
Cancer	1 632	852	2 483	3 731	1 998	5 729	6 250	3 445	9 695
App. Circulat.	960	487	1 446	2 414	1 422	3 836	4 467	3 096	7 563
Suicide	157	60	217	321	124	445	486	189	675
Tout Traumatismes	458	186	644	956	430	1 386	1 506	767	2 273

Nombres attendus de pathologies incidentes

(Référence : Incidence et prévalence de différentes maladies - ARME Pharmacovigilance - 2007)

Pathologies	5 ans			10 ans			15 ans		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
Alzheimer ¹	265	240	505	793	1 007	1 800	1 548	2 469	4 018
Cardiopathies ischémiques (35-64 ans) ²	681	138	819	1 418	290	1 708	2 178	452	2 630

¹Source : Cohorte Paquid, p 105.

²Source : Registres, p 54.

Nombres attendus de cancers incidents par localisation

(Référence : Évolution incidence et mortalité par cancer en France de 1978 à 2000, Réseau Francim, Août 2003)

Localisation (CIM9)	5 ans			10 ans			15 ans		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
	3162	2220	5381	7036	4855	11892	11444	7823	19267
Lèvre-Bouche-Pharynx	306	47	353	644	103	747	1005	165	1170
Oesophage	88	16	104	191	35	226	304	59	363
Estomac	79	33	112	183	79	263	309	141	450
Colon-Rectum	357	251	608	817	590	1407	1360	1011	2370
Foie	106	16	121	232	36	268	373	60	433
Pancréas	54	34	88	121	78	199	197	133	330
Larynx	89	7	96	189	16	205	298	26	324
Poumon	502	91	593	1093	199	1292	1743	321	2064
Plèvre	13	4	17	30	9	38	48	14	62
Mélanome	66	86	152	139	180	319	216	278	494
Sein	0	900	900	0	1922	1922	0	3031	3031
Col Utérus	0	75	75	0	155	155	0	236	236
Corps Utérus	0	100	100	0	220	220	0	357	357
Ovaires	0	91	91	0	196	196	0	312	312
Prostate	689	0	689	1627	0	1627	2755	0	2755
Vessie	166	22	188	380	55	435	633	98	730
Rein	113	55	168	245	123	367	390	198	589
Syst. Nerveux	56	52	109	118	110	228	181	171	352
Thyroïde	19	66	85	39	134	173	58	201	259
Tissus Lymphoïdes	109	75	183	235	167	403	375	275	650
Hodgkin	15	12	27	29	22	51	42	31	73
Myélome Mult.	51	26	77	112	61	173	181	103	284
Leucémie	66	42	108	145	94	239	234	154	387

2 – Estimation de nombres de sujets nécessaires

Fréquence Exposition	Incidence annuelle chez les non exposés								
	1/100 000			10/100 000			50/100 000		
	Durée de suivi après la fin de l'inclusion			Durée de suivi après la fin de l'inclusion			Durée de suivi après la fin de l'inclusion		
HR	1 an	5 ans	10 ans	1 an	5 ans	10 ans	1 an	5 ans	10 ans
1.5	100 10 ⁶	48 10 ⁶	28 10 ⁶	10 10 ⁶	5 10 ⁶	3 10 ⁶	2 10 ⁶	967 10 ³	581 10 ³
2	28 10 ⁶	13 10 ⁶	8 10 ⁶	3 10 ⁶	10 ⁶	804 10 ³	575 10 ³	270 10 ³	162 10 ³
3	8 10 ⁶	4 10 ⁶	2.3 10 ⁶	845 10 ³	394 10 ³	237 10 ³	169 10 ³	79 10 ³	48 10 ³
4	4 10 ⁶	1.9 10 ⁶	1.2 10 ⁶	427 10 ³	199 10 ³	120 10 ³	85 10 ³	40 10 ³	24 10 ³
5	2.7 10 ⁶	1.2 10 ⁶	746 10 ³	266 10 ³	124 10 ³	75 10 ³	53 10 ³	25 10 ³	15 10 ³
10	752 10 ³	351 10 ³	211 10 ³	75 10 ³	35 10 ³	21 10 ³	15 10 ³	7159	4348
Fréquence Exposition	Incidence annuelle chez les non exposés								
	1/100 000			10/100 000			50/100 000		
	Durée de suivi après la fin de l'inclusion			Durée de suivi après la fin de l'inclusion			Durée de suivi après la fin de l'inclusion		
HR	1 an	5 ans	10 ans	1 an	5 ans	10 ans	1 an	5 ans	10 ans
1.5	42 10 ⁶	19 10 ⁶	12 10 ⁶	4 10 ⁶	2 10 ⁶	10 ⁶	843 10 ³	394 10 ³	237 10 ³
2	12 10 ⁶	5 10 ⁶	3 10 ⁶	1 10 ⁶	546 10 ³	328 10 ³	234 10 ³	109 10 ³	66 10 ³
3	3.5 10 ⁶	1.6 10 ⁶	966 10 ³	345 10 ³	161 10 ³	97 10 ³	69 10 ³	32 10 ³	19 10 ³
4	1.7 10 ⁶	812 10 ³	487 10 ³	174 10 ³	81 10 ³	49 10 ³	35 10 ³	16 10 ³	9866
5	10 ⁶	507 10 ³	304 10 ³	108 10 ³	51 10 ³	30 10 ³	22 10 ³	10 10 ³	6174
10	303 10 ³	141 10 ³	85 10 ³	30 10 ³	14 10 ³	8530	6115	2880	1749
Fréquence Exposition	Incidence annuelle chez les non exposés								
	1/100 000			10/100 000			50/100 000		
	Durée de suivi après la fin de l'inclusion			Durée de suivi après la fin de l'inclusion			Durée de suivi après la fin de l'inclusion		
HR	1 an	5 ans	10 ans	1 an	5 ans	10 ans	1 an	5 ans	10 ans
1.5	21 10 ⁶	10 10 ⁶	6 10 ⁶	2 10 ⁶	10 ⁶	607 10 ³	434 10 ³	203 10 ³	121 10 ³
2	6 10 ⁶	2.8 10 ⁶	1.7 10 ⁶	604 10 ³	280 10 ³	169 10 ³	121 10 ³	57 10 ³	34 10 ³
3	1.8 10 ⁶	833 10 ³	500 10 ³	179 10 ³	83 10 ³	50 10 ³	36 10 ³	17 10 ³	10 10 ³
4	900 10 ³	420 10 ³	252 10 ³	90 10 ³	42 10 ³	25 10 ³	1810 ³	8469	5105
5	562 10 ³	262 10 ³	157 10 ³	56 10 ³	26 10 ³	16 10 ³	10 10 ³	5289	3192
10	155 10 ³	72 10 ³	43 10 ³	15 10 ³	7265	4370	3132	1475	895
Fréquence Exposition	Incidence annuelle chez les non exposés								
	1/100 000			10/100 000			50/100 000		
	Durée de suivi après la fin de l'inclusion			Durée de suivi après la fin de l'inclusion			Durée de suivi après la fin de l'inclusion		
HR	1 an	5 ans	10 ans	1 an	5 ans	10 ans	1 an	5 ans	10 ans
1.5	11 10 ⁶	5 10 ⁶	3.2 10 ⁶	10 ⁶	538 10 ³	323 10 ³	231 10 ³	108 10 ³	65 10 ³
2	3.2 10 ⁶	1.5 10 ⁶	905 10 ³	323 10 ³	151 10 ³	90 10 ³	65 10 ³	30 10 ³	18 10 ³
3	960 10 ³	448 10 ³	269 10 ³	96 10 ³	45 10 ³	27 10 ³	19 10 ³	9005	5421
4	485 10 ³	227 10 ³	136 10 ³	49 10 ³	23 10 ³	14 10 ³	9749	4565	2751
5	303 10 ³	142 10 ³	85 10 ³	30 10 ³	14 10 ³	8515	6092	2855	1722
10	84 10 ³	39 10 ³	24 10 ³	8425	3938	2368	1697	798	484

Plus de 200 000 personnes

Entre 25 000 et 100 000 personnes

Entre 100 000 et 200 000 personnes

Moins de 25 000 personnes

Conclusion

On constate que dans de nombreuses situations communes, lorsque les pathologies et les expositions à des facteurs de risque ont une fréquence suffisamment importante dans la population, il sera possible de procéder, parfois très rapidement après l'inclusion, à des études dotées d'une puissance satisfaisante pour des facteurs de risque ayant un pouvoir pathogène élevé, ainsi qu'à des estimations d'incidence et de prévalence avec une précision correcte.

Par contre, pour des pathologies et des prévalences d'exposition peu fréquentes, et pour des risques relatifs faibles, même un effectif de 200 000 sujets ne sera pas suffisant pour tester des hypothèses spécifiques, particulièrement lorsqu'il s'agira de prendre en compte des interactions avec divers facteurs. De même, les estimations d'incidence et de prévalence ne seront pas très précises pour les pathologies et les expositions les moins fréquentes.

Au total, on peut dire qu'avec un effectif de 200 000 sujets, *CONSTANCES* permettra la réalisation de nombreux travaux dans des conditions favorables, mais que pour d'autres études, il sera nécessaire de mettre des données en commun avec d'autres cohortes. C'est une des raisons des partenariats qui ont été entrepris avec d'autres équipes, françaises ou internationales (cf. plus haut : *Collaborations*).

On peut rappeler que ce problème de puissance suffisante est largement compris dans d'autres pays qui développent actuellement des projets de cohortes en population générale aux objectifs voisins de ceux de *CONSTANCES* ; ainsi, en Allemagne, la *Cohorte Helmholtz* doit inclure 200 000 personnes, en Suède le projet *Lifegene* concerne 500 000 sujets²¹, et au Canada se met actuellement en place la cohorte Cartagene qui comprendra 300 000 personnes (il est intéressant de souligner, que comme dans le cas de *CONSTANCES*, ce projet se fait en collaboration avec la Régie de l'assurance maladie du Québec-RAMQ, qui a constitué une unité appelée «le Service Cartagene de la RAMQ» : Service CaG-RAMQ)²².

7.8.2 Échantillonnage et plan de sondage

Rappel

Le plan de sondage visant à assurer la représentativité de la cohorte tel qu'il est actuellement prévu est le suivant :

- dans un premier temps, les sujets sont invités à participer à *CONSTANCES* à la suite d'un tirage au sort (stratifié selon des probabilités inégales par CES et par strate d'âge, de sexe et de PCS). On obtient ainsi une pondération initiale pour chaque sujet invité, égale à l'inverse de la probabilité de sélection. Toute personne de la population cible a ainsi une probabilité connue et non nulle d'être invitée à participer à *CONSTANCES*; en l'absence de non participation, ces deux critères permettent de produire des estimations représentatives pour la population cible ;
- dans un deuxième temps, les probabilités de participation à *CONSTANCES* sont estimées grâce aux informations auxiliaires provenant des bases de données de la Cnav, du SNIIR-AM et du CépiDc, en constituant des groupes de réponse homogènes ;
- la pondération finale attribuée aux sujets participants est le produit de la pondération initiale par l'inverse de la probabilité de participation, et permet le calcul d'estimations représentatives pour la population cible.

²¹ <http://lifegene.ki.se/>

²² <http://www.cartagene.qc.ca/>

Solution alternative envisagée

Les coûts entraînés par la procédure initialement prévue sont importants, car il est nécessaire d'inviter environ deux millions de personnes si on attend une participation de l'ordre de 10 % pour arriver au total à 200 000 participants dans *CONSTANCES*. **On peut donc envisager de moduler cette procédure, en recrutant moins de volontaires par tirage au sort, et d'ajouter en complément une stratégie de recrutement plus ciblée, consistant en l'occurrence à proposer *CONSTANCES* aux personnes déjà volontaires pour un EPS et convoquées dans un CES.**

Il se trouve que pour les raisons évoquées plus haut (absence du fichier national d'adresses), on a dû procéder de cette façon dans deux CES de la phase pilote (Lille et Pau), ce qui a permis de constater que le taux d'acceptation de *CONSTANCES* est très élevé chez ces personnes (supérieur à 70 %).

Il n'aurait pas été valide de ne proposer *CONSTANCES* qu'à des personnes déjà convoquées, pour de multiples raisons. Essentiellement parce qu'en termes de représentativité, une telle procédure excluait les personnes ayant une probabilité nulle d'être invitées dans un CES (comme les affiliés au Régime général qui ignorent leur droit à bénéficier d'un EPS, voire l'existence même des CES). De plus, pour constituer une cohorte de non participants, il est préférable de sélectionner ceux-ci parmi des personnes invitées, et donc informées d'un éventuel recueil passif d'informations les concernant.

Cependant, couplée avec des invitations sur tirage au sort - ce qui assure une couverture totale de la population cible - cette stratégie devient valide dès lors que l'on peut raisonnablement estimer les probabilités de convocation et d'acceptation à *CONSTANCES*. Or, cette étape assez similaire à celle, de toutes façons obligatoire, de l'estimation des probabilités de participation parmi les invités par tirage au sort, fournira des estimations de bonne qualité grâce à la richesse des informations auxiliaires provenant des bases de données administratives et médico-administratives. **Enfin, il est vraisemblable que cette stratégie mixte mènera à un échantillon à partir duquel les estimations après repondération seront assez proches de celles qui auraient été obtenues après repondération sur un échantillon obtenu par invitation par tirage au sort.**

Des analyses complémentaires des données recueillies lors de la phase pilote visant à comparer les caractéristiques des personnes ayant participé selon les deux modes de recrutement (sujets invitées par tirage au sort et sujets déjà convoqués auxquels la participation à *CONSTANCES* a été proposée par leur CES) seront réalisées pour comparer ces deux types d'échantillon pour diverses variables d'intérêt (état de santé, comportements de santé, caractéristiques socioéconomiques et professionnelles) ; le fait que deux CES ont inclus les sujets du pilote selon les deux méthodes (tirage au sort et personnes convoquées) devrait faciliter l'interprétation des résultats, bien que les effectifs de sujets invité par tirage au sort dans ces deux CES soient limités en raison de la disponibilité très tardive du fichier national d'adresses des sujets tirés au sort. On précisera également les méthodes statistiques de redressement basées sur un tel double échantillonnage, et la proportion de sujets à inclure selon chaque procédure.

Le cas échéant, un nouveau plan d'échantillonnage sera établi et soumis aux instances scientifiques de *CONSTANCES*.

7.8.3 *Contrôle de qualité des examens pratiqués dans les CES*

Les premières analyses des données recueillies dans les CES montrent globalement une bonne qualité de réalisation des procédures, comme on l'a souligné. Cependant, le protocole actuel ne permet pas d'analyser la reproductibilité des mesures effectuées. Il est donc envisagé de mettre en place un protocole annexe complémentaire, dont le principe repose sur l'invitation d'un échantillon restreint de participants de chaque Centre à revenir dans le même CES dans un délai bref pour que les examens soient pratiqués de nouveau.

On prévoit de procéder à une telle étude avec une périodicité régulière tout au long du suivi de la cohorte. Le protocole sera préparé en liaison avec les CES.

8 LISTE DES ANNEXES²³

Autorisations et avis officiels

Formation - Information

- Programme de la journée de formation des neuropsychologues
- Programme de la journée d'information du 5 février 2009
- Programme de la journée de débriefing du pilote du 2 février 2010
- Brochure « Expositions professionnelles »

Communication

- Page d'accueil du site Internet www.constances.fr
- Plaquette de présentation grand public
- Communiqué de presse de mai 2009
- Présentation de *CONSTANCES* dans la Lettre des Généralistes de l'Inserm
- Présentation de *CONSTANCES* au Conseil national et aux Conseils départementaux de l'Ordre des médecins

Résultats détaillés du pilote

- Principales caractéristiques de l'échantillon
- Qualité des données

Recueil des données

- Liste de « questions réponses »
- Liste des contrôles de cohérences pour le vidéocodage (exemple)
- Liste des variables extraites de la Cnav
- Liste des variables extraites du SNIIR-AM

Méthodologie générale

- Représentativité de la cohorte *CONSTANCES*
- Protocole de la post enquête auprès des non participants
- Protocole de l'enquête de satisfaction de la phase pilote

Biologie

- Protocole Biologie
- Rapport Biobanque

²³ Les annexes sont accessibles et téléchargeables sur le site www.constances.fr.