



Journal Constances

JOURNAL D'INFORMATION DE LA COHORTE CONSTANCES PARAISSANT TOUS LES ANS



➤ édito

Mission réussie : vous êtes 200 000 !

En 2012 (et plus tôt encore pour ceux d'entre vous qui ont participé à la phase pilote) nous avons lancé en partenariat avec la Caisse nationale d'assurance maladie la cohorte Constances, une opération scientifique et de santé publique de très grande ampleur. L'objectif était ambitieux : recruter 200 000 volontaires pour un suivi de longue durée de leur santé, de leurs facteurs de risque, de leur environnement, de leurs conditions de travail... et plus encore. Il s'agissait de bâtir une infrastructure ouverte à la communauté de recherche et de santé publique afin de permettre la réalisation d'études sur des thèmes de santé très diversifiés.

Aujourd'hui, grâce à votre confiance et votre engagement, nous pouvons considérer que ces objectifs ont été atteints, voire dépassés. Quelques chiffres pour illustrer ce qu'est aujourd'hui Constances :

- 200 000 participants
- 80 projets de recherche et de santé publique
- Plus de 190 chercheurs d'équipes françaises, d'Allemagne, du Canada, du Danemark, de Finlande, de Grande Bretagne, d'Italie, de Suède, des États-Unis, travaillant sur les données de Constances
- Des publications scientifiques dont le nombre croît rapidement (voir article p. 4)
- La participation à 11 consortiums de recherche français et internationaux.

Constances est un projet vivant et de nouveaux chantiers s'ouvrent pour améliorer encore son apport à la recherche. Depuis 2017, les volontaires déjà inclus dans la cohorte sont réinvités pour un nouvel examen de santé qui permet de suivre régulièrement l'évolution de leurs paramètres physiologiques et biologiques. La collecte d'échantillons bio-

logiques pour constituer une biobanque a débuté fin 2018 et durant l'année 2019, nous vous solliciterons pour remplir par Internet votre « calendrier résidentiel » (voir article p. 3). Ces deux nouveautés ouvriront d'immenses champs de recherche dans les domaines scientifiques cruciaux que sont l'étude des phénomènes biologiques et génétiques et des effets de l'environnement sur la santé.

Un petit cocorico pour conclure : en 2018, sous les auspices des plus importants organismes internationaux de recherche médicale, s'est mis en place un consortium des cohortes comprenant au moins 100 000 participants. Nous avons eu la fierté d'être la seule cohorte qui représente la France dans ce club très fermé des plus grandes cohortes à l'échelle mondiale.

Encore merci à toutes et tous pour votre contribution.

Marie Zins, au nom de l'équipe Constances.



GABS.

Pourquoi des questions sur l'alcool ?

La consommation d'alcool fait partie des habitudes de vie pour beaucoup de Français. Notamment, le vin est un patrimoine important de la culture française et le plaisir associé à sa consommation est souvent considéré comme un élément important de la qualité de vie en France.

Les chercheurs qui souhaitent étudier les habitudes de vie de la population s'intéressent donc aussi à leur façon de consommer de l'alcool. D'autant plus que les habitudes semblent évoluer, avec des consommations d'alcool qui seraient moins associées aux repas chez les jeunes. Décrire ces évolutions permet donc aux chercheurs de mieux comprendre le mode de vie des Français. Par ailleurs, certaines personnes consomment de l'alcool de manière excessive dans des situations à risque telles que la conduite automobile ou ont du mal à limiter leur consommation. On parle alors de mésusage.

Le mésusage de l'alcool (c'est à dire une consommation excessive et/ou des signes de dépendance) constitue la deuxième cause de mortalité évitable en France après le tabagisme. Par exemple, l'excès d'alcool est un des principaux facteurs de risque de cancers et de maladies du foie et du pancréas. L'excès d'alcool peut aussi favoriser la survenue et aggraver la sévérité de certaines pathologies dont la dépression, les troubles anxieux et les conduites suicidaires. Compte tenu de l'impact majeur du mésusage de l'alcool sur la santé tant physique que psychique, il est donc important :

- de mieux comprendre l'impact de l'alcool sur la santé et la qualité de vie ;
- de savoir quelles sont les personnes à risque de mésusage de l'alcool ;
- de mettre en évidence des facteurs de risque du mésusage.

Les informations détaillées recueillies auprès des volontaires de Constances permettront aux chercheurs de répondre à ces questions. Les données recueillies sont notamment :

- la consommation hebdomadaire, évaluée par le nombre de verres standard consommés chaque jour de la dernière semaine écoulée, ou bien sur une semaine type si la consommation durant cette dernière semaine n'est pas

représentative de la consommation habituelle;

- la fréquence du «binge drinking» (voir encadré), qui correspond à la consommation d'au moins 6 verres standard en une occasion;
- le risque de dépendance à l'alcool, qui est évalué dans la cohorte Constances à l'aide de 10 questions proposées par l'Organisation Mondiale de la Santé. Trois questions concernent le niveau de consommation, les autres concernent surtout la perte de contrôle sur la consommation.

Vous avez dit **binge drinking** ?

Oui, de « binge », bringue, excès, et « drink », boire, ce terme anglo-saxon est apparu au début des années 2000 pour désigner une pratique de consommation excessive d'alcool sur une courte période (une soirée, par exemple), dans le but d'être ivre le plus vite possible.

Ces données permettront aux chercheurs de mesurer la fréquence du mésusage de l'alcool dans la population générale française, en distinguant la consommation chronique, les consommations paroxystiques ou binge drinking et le risque de dépendance. Ces distinctions sont importantes car elles apportent des informations complémentaires. Par exemple, les chercheurs ont montré que le binge drinking touche davantage les sujets jeunes et la consommation chronique excessive les sujets plus âgés. Chez les moins de 35 ans, le binge drinking est lié à un risque de dépendance plus important. Cependant, cette pratique touche aussi les plus de 35 ans, si bien que la sensibilisation aux risques liés au binge drinking devrait s'étendre à toutes les classes d'âge. Le fait que les questions sur l'alcool soient posées tous les ans dans Constances permettra d'étudier l'évolution de la consommation d'alcool dans la population française et de faire des hypothèses sur les raisons de ces évolutions.

En utilisant d'autres données issues des questionnaires de Constances comme l'âge, le sexe, la catégorie socioprofessionnelle ou le bassin géographique, il est possible de caractériser des groupes de sujets en fonction de leur comportement vis-à-vis de l'alcool. Ces données seront particulièrement utiles pour cibler les stratégies d'information et de prévention sur les sujets les plus fragiles et concentrer les actions de santé publique sur les populations à risque.

Constances est un projet vivant et dynamique qui s'adapte au fur et à mesure de l'évolution des connaissances et des nouvelles questions de recherche. C'est pourquoi nous enrichissons régulièrement Constances avec de nouvelles données afin de permettre la réalisation d'études sur des thèmes émergents. En plus des questions que nous vous posons régulièrement pour suivre l'évolution de votre état de santé, nous mettons l'accent sur de nouveaux thèmes dans le questionnaire de suivi que nous vous envoyons chaque année. De nouvelles données proviennent aussi parfois de sources extérieures, comme des bases de données environnementales sur la pollution atmosphérique ou les pesticides que nous pouvons reconstituer grâce aux adresses où vous vivez et où vous avez vécu.



Quoi de neuf cette année ?

Dans une partie du questionnaire 2019, nous nous intéressons à **votre enfance et votre adolescence**, et plus particulièrement à votre croissance et aux conditions de vie familiale. De nombreuses recherches ont montré en effet l'existence de liens entre diverses expositions dès la vie intra-utérine et durant l'enfance et la survenue de maladies chroniques à l'âge adulte, comme l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires ou le cancer, mais il reste beaucoup à comprendre dans ce domaine. Vous trouverez donc une série de questions concernant les circonstances de votre naissance et de votre développement durant l'enfance, ainsi que des questions sur la situation de vos parents pendant cette période de votre vie, et sur votre fratrie.

Le calendrier résidentiel que nous vous demanderons de remplir par Internet permettra aussi de mieux comprendre dans quel environnement vous avez grandi (voir article p. 3). Dans un domaine voisin, nous vous demandons également, dans le questionnaire, de préciser **les lieux de naissance de vos parents et grands-parents**, ce qui permettra de dresser une cartographie de la diversité des origines des volontaires.

Une autre section porte sur **votre logement et l'utilisation de produits ménagers**. De nombreuses substances présentes à l'intérieur des locaux, comme les moisissures et certains polluants chimiques, des allergènes, les acariens, les animaux domestiques sont autant de sources susceptibles de déclencher ou d'aggraver des pathologies respiratoires diverses, comme l'asthme, les rhinites allergiques ou les syndromes d'irritation bronchique. Un ensemble de questions porte donc sur les caractéristiques de votre logement, mais aussi sur vos activités de ménage et l'utilisation de produits de nettoyage, qui peuvent également être à l'origine de problèmes respiratoires.



Tous ces verres contiennent la même quantité d'alcool, soit 10 g d'alcool

La fin des invitations à participer, mais des réinvitations plus fréquentes

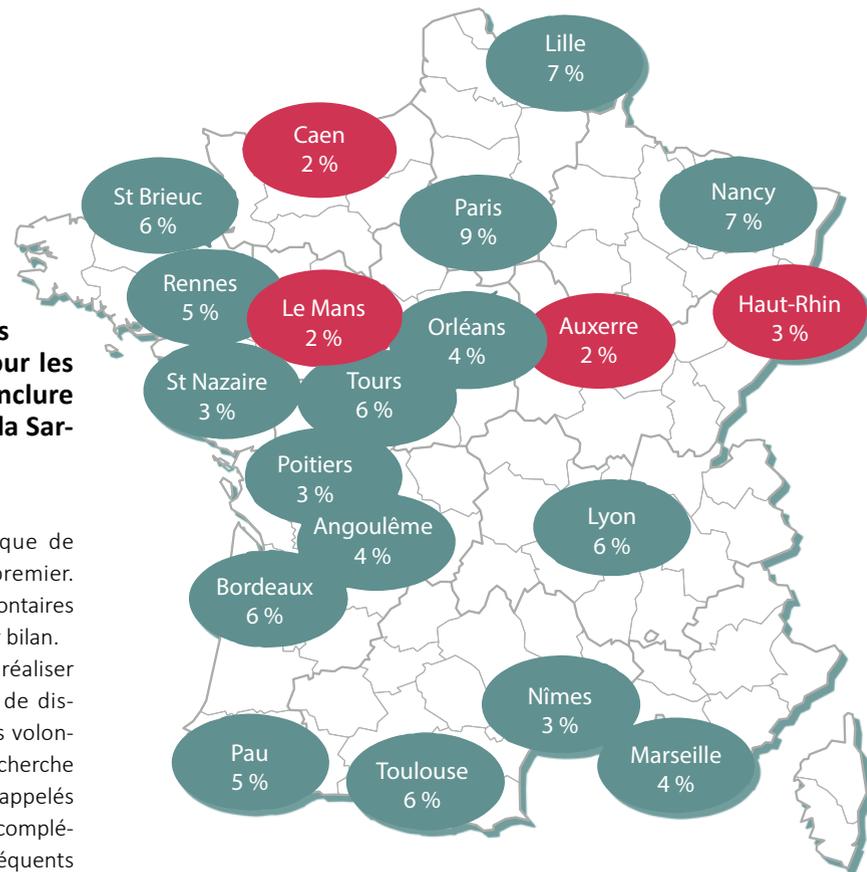
Grâce à vous 200 000 volontaires participent maintenant à la cohorte Constances ! Pour la majorité des départements, les dernières invitations ont été envoyées le 5 avril 2019, sauf pour les 4 départements nous ayant rejoint en 2016, qui continuent à inclure jusqu'à la fin de l'année. Il s'agit du Calvados, du Haut-Rhin, de la Sarthe et de l'Yonne.

2019 est donc la dernière année d'invitation à participer à Constances suite au tirage au sort dans les bases nationales, mais bien sûr les Centres d'examen de santé (CES) pourront toujours recevoir vos proches en candidature spontanée.

Les réinvitations ont commencé en 2017 et avec la fin des inclusions nous pouvons enfin accélérer le rythme ! En effet, avec le soutien de la Caisse nationale d'assurance maladie, Constances propose aux volontaires des bilans de santé plus fréquents. Aussi dès 2019, les personnes incluses en 2015 vont pouvoir bénéficier

d'un deuxième examen périodique de santé (EPS), soit 4 ans après le premier. En 2020, nous réinviterons des volontaires seulement 3 ans après leur dernier bilan.

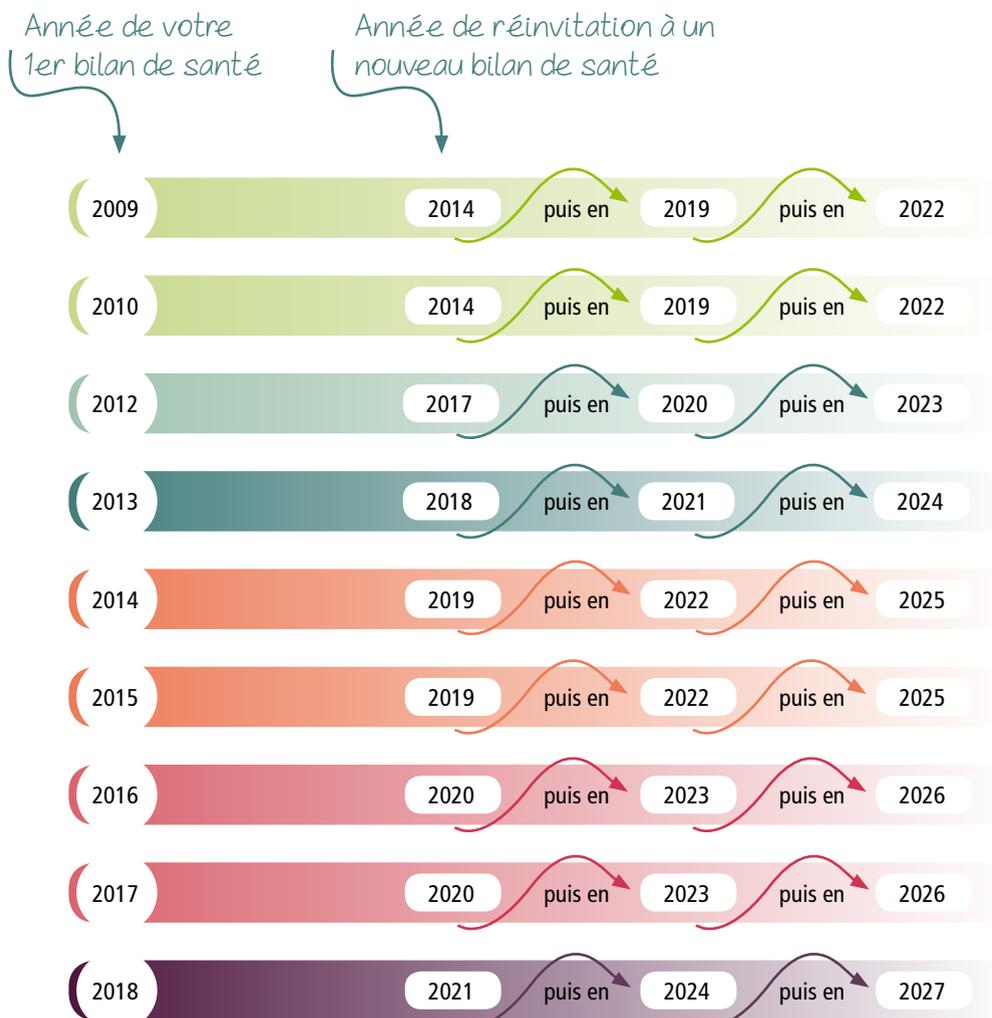
C'est une réelle opportunité de réaliser des bilans plus fréquemment et de disposer ainsi d'un meilleur suivi des volontaires. La plupart des équipes de recherche ont déclaré attendre ces résultats appelés « longitudinaux » pour réaliser ou compléter leurs projets. Ces bilans plus fréquents permettront également de proposer à tous les volontaires Constances de participer à la biobanque.



Proportion de volontaires, parmi l'ensemble des consultants reçus par les CES

Comment savoir sur quelle année vous allez être réinvité(e) ?

Vos prochains rendez-vous au Centre d'examen de santé se feront en fonction de votre premier bilan de santé, l'année de votre inclusion dans la cohorte



Un « calendrier résidentiel » Pour quoi faire ?

2019, l'année du calendrier résidentiel

Dans le numéro 2017 du Journal de Constances, nous annonçons la mise en place prochaine du recueil de vos calendriers résidentiels qui permettront de reconstituer les expositions à divers polluants de l'environnement, en tenant compte du temps passé dans chacun de vos lieux de résidence durant toute votre vie. Finalement ce projet a pris du retard pour diverses raisons techniques, et c'est en 2019 que nous lançons ce nouveau chantier.

Comment cela va-t-il se passer ? La campagne de collecte débutera à l'été 2019 par vagues successives. Vous recevrez chez vous un courrier avec les informations nécessaires pour compléter votre calendrier résidentiel par Internet en indiquant toutes les adresses où vous avez vécu au moins 6 mois. Même si vous complétez habituellement votre questionnaire annuel de suivi Constances sur papier, il est impératif d'utiliser l'application de recueil par Internet qui vous sera proposée. Ceci est indispensable pour assurer une bonne qualité de l'information grâce aux outils de contrôle et d'aide au remplissage des adresses.

Nous espérons que vous serez très nombreux à compléter votre calendrier résidentiel, et offrir ainsi une opportunité unique pour développer de nouvelles recherches sur l'environnement et la santé.

Les publications

Faire de la recherche, c'est bien. En publier les résultats pour qu'ils soient connus c'est évidemment encore mieux !

Jusqu'à récemment, et comme c'est toujours le cas dans les études de cohorte qui se mettent en place, les publications scientifiques dans Constances étaient en nombre limité. Mais la situation évolue rapidement. En effet, les projets ayant débuté le plus précocement commencent à faire l'objet de présentations lors de congrès et à produire des articles dont le nombre a fortement augmenté ces toutes dernières années.

La plupart de ces publications proviennent de projets menés sur Constances uniquement, et certaines proviennent de consortiums où les données de Constances sont mises en commun avec les données d'autres cohortes. Actuellement, une quarantaine d'articles ont déjà été publiés, plus de 20 autres sont soumis pour publication dans des journaux scientifiques et il y a eu près de 80 présentations dans des congrès français et internationaux. Au total, près de 300 auteurs différents ont participé à ces publications¹. La figure ci-dessous montre l'évolution du nombre de publications au fil des ans. Les résultats de ces recherches sont régulièrement présentés dans la Newsletter ; abonnez-vous !



1. La liste complète est téléchargeable : www.constances.fr/espace-scientifique/base-documentaire-doc.php?d=214

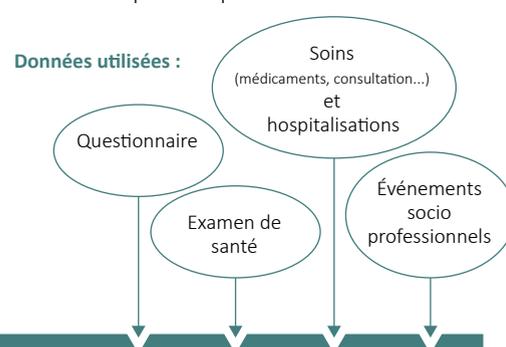
Liste des projets acceptés

Pour pouvoir utiliser les données Constances, les projets déposés par les chercheurs doivent avoir été acceptés par les différents comités de Constances. Pour chaque projet, vous êtes libre d'accepter ou non que vos données soient utilisées. Pour vous donner la possibilité d'exercer votre droit de refus de façon éclairée, comme la loi informatique et libertés l'exige, nous publions désormais, dans chaque numéro du Journal d'information de la cohorte Constances, la liste des projets retenus dans l'année en indiquant, pour chacun : son titre, la personne responsable, et le cas échéant, s'il est financé par un organisme privé. Pour chacun d'entre eux, vous pouvez consulter un résumé détaillé du projet sur le site Web de Constances¹.

Vous trouverez ci-dessous la liste 2019 des projets acceptés, pour lesquels les chercheurs ont déjà fait une demande pour accéder à des données. Les données demandées leur seront transférées uniquement lorsque les démarches réglementaires liées au projet auront abouti. Les projets acceptés antérieurement (numérotés de 1 à 61) sont listés dans les numéros précédents du journal² (n° 5 et 6) qui sont consultables sous format électronique et disponibles sur le site web³.

Si vous ne souhaitez pas que vos données personnelles soient utilisées pour un projet, il suffit d'écrire en précisant le numéro et le titre du projet concerné à :

Docteur Marie Zins
Cohorte Constances - UMS 11 Inserm-UVSQ
Hôpital Paul Brousse - Bât. 15/16
16 avenue Paul Vaillant-Couturier
94807 Villejuif cedex



N°	TITRE, Responsable, Organisme	Questionnaire	Examen de santé	Soins (médicaments, consultation...) et hospitalisations	Événements socio professionnels
62	DOULEURS PELVIENNES CHRONIQUES, X. Fritel , Université de Poitiers	x	x	x	
63	POLLUTION DE L'AIR ET FONCTIONNEMENT COGNITIF, B. Jacquemin , Inserm	x	x	x	
64	PRISE EN COMPTE DES NIVEAUX INDIVIDUELS ET CONTEXTUELS DANS L'ANALYSE DU RISQUE D'HOSPITALISATIONS POTENTIELLEMENT ÉVITABLES, G. Mercier , CHU de Montpellier	x		x	
65	ÉTUDE NATIONALE SUR LES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES ASSOCIÉS AUX SOINS PRIMAIRES, J.-L. Quenon , FORAP - CCECQA	x		x	x
66	ENVIRONNEMENT ET CONDUITES SUICIDAIRES, P. Courtet , Inserm	x	x	x	
67	ÉVALUATION DE MÉTHODES D'APPRENTISSAGE AUTOMATIQUE POUR LE PHÉNOTYPAGE DES MALADIES, K. Bounebacha , Inserm	x	x	x	

Pour d'autres projets, non listés ci-dessus, nous serons amenés à solliciter individuellement certains volontaires pour un recueil de données complémentaires. Dans de tels cas, vous serez contacté par courrier et vous pourrez refuser de participer. Cette liste ne concerne pas tous les projets acceptés. Pour les visualiser tous, rendez-vous sur le site web de la cohorte Constances⁽³⁾.

► **Les acronymes** : **CHU de Montpellier** : Centre hospitalier universitaire de Montpellier ; **FORAP** : Fédération des organismes régionaux et territoriaux pour l'amélioration des pratiques et organisation en santé ; **CCECQA** : Comité de coordination de l'évaluation clinique et de la qualité en Aquitaine ; **Inserm** : Institut national de la santé et de la recherche médicale ; **Ined** : Institut national d'études démographiques.

1. Résumés des projets : <http://www.constances.fr/espace-scientifique/projets-acceptes.php>
2. Journal n° 5 : <http://www.constances.fr/medias/base-documentaire/2017/1493125919-journal-n5.pdf>
Journal n° 6 : <http://www.constances.fr/medias/base-documentaire/2017/1493125919-journal-n6.pdf>
3. Site Web de la cohorte Constances : <http://www.constances.fr>

L'Oréal : un nouveau partenariat industriel

Constances est une infrastructure de recherche ouverte à toutes les équipes sur la base d'un projet scientifique évalué par le Conseil scientifique international de la cohorte. Les équipes concernées appartiennent essentiellement à des organismes publics, mais il existe aussi des équipes de recherche de grande qualité dans les entreprises industrielles et la possibilité de proposer des projets de recherche dans Constances leur est ouverte.

Comme nous vous l'avons annoncé à diverses reprises, nous avons déjà des conventions avec plusieurs entreprises du médicament. Depuis début 2019 un nouveau partenariat, géré de façon transparente par Inserm Transfert (filiale de l'Inserm), a été établi avec L'Oréal Recherche & Innovation dont l'une des missions de ses chercheurs est de mieux comprendre la physiologie de la peau et des cheveux.

Bien entendu les projets soumis par L'Oréal Recherche & Innovation se dérouleront avec les mêmes exigences de qualité scientifique et de transparence que ceux provenant d'équipes d'organismes publics. Ils seront évalués par le Conseil scientifique de Constances et devront répondre à des besoins de connaissance et d'intérêt de santé publique. Et comme habituellement, vous serez informés des projets en préparation et vous aurez toujours la possibilité de refuser que vos données soient utilisées pour un projet bénéficiant de financements privés.

Questionnaire de suivi

Tous les ans vous recevez un questionnaire de suivi qui accompagne ce journal. Depuis le début de Constances, les envois se faisaient deux fois dans l'année, en mai et novembre, en fonction de la date à laquelle vous aviez passé votre premier examen de santé. A partir de cette année, vous recevrez tous votre questionnaire au mois de mai y compris pour ceux qui avaient l'habitude de le recevoir en novembre. Cela n'induit aucun changement sur votre façon de répondre

UN SEUL ENVOI DÉSORMAIS

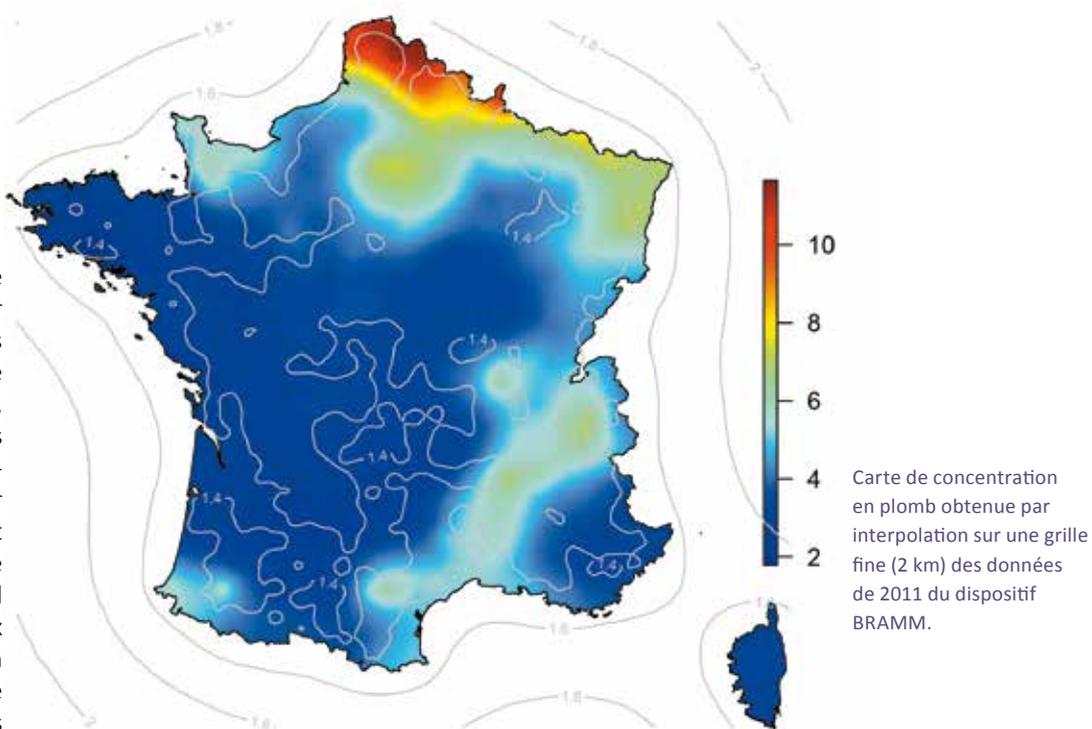
par papier ou par Internet. Le questionnaire de suivi permet de mettre à jour un certain nombre d'informations vous concernant et de recueillir des données sur de nouvelles thématiques scientifiques ; cette année par exemple nous nous intéressons en particulier à la pollution intérieure et à la période de votre enfance et adolescence (voir article p. 2 : « Quoi de neuf cette année ? »). Cela participe à l'intérêt scientifique de Constances qui est de pouvoir recueillir pendant de nombreuses années des données de santé, de mode de vie, sur les conditions sociales, professionnelles et environnementales, afin de prendre en compte leur évolution dans le temps.

S2019

↳ l'importance d'être Constances

Reconstituer votre exposition aux métaux dans l'air grâce aux mousses

L'été dernier, les actualités de la cohorte Constances présentaient un drôle d'article sur la collecte de mousses dans les cimetières. Ces petits végétaux sont en effet une ressource précieuse d'informations sur la qualité de l'air, car elles reflètent les niveaux atmosphériques de concentration en métaux. Or, jusqu'à présent les données disponibles – acquises par des méthodes plus conventionnelles – étaient trop limitées spatialement pour la recherche épidémiologique ; on connaît donc encore mal les risques potentiels de la présence de métaux dans l'air sur la santé humaine. En France, un dispositif appelé BRAMM¹ et conduit par le Muséum national d'Histoire naturelle de Paris (MNHN) a récolté des mousses entre 1996 et 2016 dans toute la France, en milieu majoritairement forestier, et a analysé chimiquement leur contenu en 13 métaux. Ces données ont permis de produire des cartes d'exposition sur toute la France pour chaque métal (voir carte ci-contre pour l'exemple du plomb). Il est donc



Carte de concentration en plomb obtenue par interpolation sur une grille fine (2 km) des données de 2011 du dispositif BRAMM.

possible d'estimer votre exposition depuis le début de votre participation à Constances. Pour que nos analyses soient les plus pertinentes possibles, le mieux est de remonter le temps le plus possible : c'est pourquoi nous vous sollicitons pour reconstituer votre historique résidentiel (présenté en p. 3 « Un calendrier résidentiel pour quoi faire ? »).

L'exposition individuelle à la pollution atmosphérique sera estimée grâce à ces cartes et au géocodage des adresses des volontaires Constances. A moyen terme, le calendrier résidentiel des volontaires Constances permettra de connaître une exposition cumulée dans le temps prenant en compte les déménagements.

¹ BRAMM : biosurveillance des retombées atmosphériques métalliques par les mousses

Démarrage de la biobanque

Automne 2018, une nouvelle étape de la constitution de la Cohorte Constances vient d'être franchie : la mise en place de la biobanque.

Qu'est-ce qu'une biobanque ? C'est une collection d'échantillons biologiques (sang, urine, acides nucléiques, ...) et d'informations associées sur l'état de santé, le mode de vie, l'environnement. C'est un outil de recherche pour identifier de nouveaux moyens de prévention, de diagnostic ou de traitement de maladies, et aussi pour mesurer l'état de santé d'une population.

En pratique, pour les volontaires Constances : il n'y a ni prise de sang spéciale, ni recueil d'urine spécial ; au cours de l'examen de santé il sera prélevé 3 tubes

de sang supplémentaires à la suite de ceux destinés à l'examen de santé. Bien entendu le volontaire est libre d'accepter ou de refuser de participer à la biobanque. Il est prévu de recueillir, à terme, les échantillons de 85 000 volontaires.

Les échantillons recueillis sont envoyés à la biobanque du Luxembourg (IBBL) pour y être conservés dans des conditions offrant toutes les garanties de sécurité et de confidentialité. Mais avant cela, ils font l'objet d'un traitement spécifique au niveau du CES suivant un protocole standardisé : il importe en effet de garantir leur parfaite intégrité. Puis, ils sont expédiés à la biobanque d'IBBL par un transporteur dans un véhicule réfrigéré et dans un délai très court, moins de 24 heures.

Ainsi les chercheurs auront la garantie de disposer d'échantillons biologiques de haute qualité.

Ces échantillons destinés à la biobanque sont sous la responsabilité de l'équipe Constances.

Les chercheurs souhaitant les utiliser devront soumettre un projet scientifique à Constances, qui devra être validé par le Conseil scientifique international et le Comité de pilotage institutionnel. Ils devront également disposer des autorisations réglementaires (Comité de protection des personnes - CPP, Commission nationale informatique et libertés - CNIL...).

Seules les équipes de recherche issues de pays ayant une réglementation en matière de bioéthique commune à la France pourront accéder aux échantillons.

Enfin, vous aurez le droit de refuser à tout moment de participer à tel ou tel projet, en le signalant à l'équipe Constances.



Entretien avec Catherine Larue, Présidente directrice générale d'IBBL

La biobanque IBBL (Integrated Biobank of Luxembourg) a été créée au Luxembourg en 2008 mais ses activités de biobanque pour Constances ont débuté à l'automne 2018. Le prestataire en charge de sa réalisation a été sélectionné à travers un appel d'offres européen, comme le prévoit la réglementation des marchés publics. Le choix d'IBBL a été validé par un comité d'experts en fonction de la qualité des réponses apportées au cahier des charges et du budget.

Quel type de structure est IBBL ?

IBBL (Integrated Biobank of Luxembourg) est une infrastructure de recherche publique à but non lucratif dont la mission est de soutenir la recherche biomédicale pour le bénéfice des patients. Nous offrons des services de collecte, de traitement, d'analyse et de stockage d'échantillons biologiques (sang, urines, selles et tissus) et de leurs données associées, en conformité avec de strictes normes de qualité et d'éthique internationales. Notre vision ? Être un partenaire reconnu dans l'apport de meilleures solutions biologiques aux soins de santé.

Quel est le rôle d'IBBL dans Constances ?

Notre rôle est de mettre en place et de gérer la biobanque Constances. Notamment, nous prenons en charge le transport des échantillons de sang et d'urine des Centres d'examen de santé (CES) vers nos laboratoires à Luxembourg, où ils sont traités de façon complètement automatisée dès le lendemain de la collecte. Après traitement (et contrôles de qualité), les échantillons de sérum, plasma et urine ainsi générés sont stockés dans nos cuves d'azote liquide à -196 °C pour une utilisation ultérieure par des chercheurs. De plus, nous fournissons aux CES l'infrastructure informatique pour l'enregistrement des

données liées aux échantillons collectés auprès des volontaires, suite à leur consentement.

Quels sont les enjeux spécifiques à Constances pour IBBL ?

L'enjeu principal est d'assurer au quotidien la collecte, le transport, le traitement et le stockage des échantillons sans faille de qualité. La durée du projet sur deux ans et demi, les 15 000 collectes à gérer auprès des 21 CES et les 2 millions d'échantillons à stocker rendent la tâche particulièrement complexe. Afin de garantir une température adéquate et un bref délai de 36 heures entre le moment de la collecte et celui du stockage, nous avons mis en place un système de suivi de qualité approfondi que nous améliorons constamment en collaboration avec les CES, les transporteurs et notre équipe. Pensez par exemple aux événements récents de blocage routier : nous devons continuellement trouver des solutions afin de garantir la bonne livraison des échantillons malgré ces imprévus ! Enfin, nous voulons minimiser tout travail supplémentaire pour les CES, donc nous avons créé un système de collecte adapté aux spécificités de chaque centre.

Comment se passe le démarrage de la biobanque de votre point de vue ?

Étant donné la complexité du projet, le démarrage a pris plus de temps que prévu pour des raisons administratives, techniques et juridiques. Grâce au soutien et l'étroite coopération avec les CES, les caisses régionales, la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) et l'équipe Constances, le déroulement du projet se passe bien. Fin 2018, la moitié des CES était opérationnelle, et nous sommes confiants que les opérations devraient être rodées dans la totalité des CES d'ici fin mars 2019. La phase biobanque se terminera en juillet 2021 ; à ce moment-là, tous les échantillons auront été générés et stockés, prêts à être mis à disposition des chercheurs afin de soutenir leurs études scientifiques et contribuer au développement de nouvelles thérapies pour une variété de maladies. Une grande responsabilité et, donc, un grand honneur !

Merci Catherine !

(Propos recueillis le 10 janvier 2019)



UK Biobank est une cohorte menée au Royaume-Uni qui a commencé en 2006 et qui suit environ 500 000 volontaires britanniques, âgés de 40 à 69 ans.

Comme son nom l'indique, UK Biobank dispose d'une vaste biobanque permettant d'étudier les contributions respectives de la prédisposition génétique et de l'exposition environnementale au développement des maladies. Il s'agit

de la plus importante cohorte européenne.

Tout comme dans Constances, les volontaires ont été invités à se rendre dans un centre de santé où ils ont rempli un questionnaire sur leur mode de vie, leurs antécédents médicaux et

leurs habitudes alimentaires, et des paramètres tels que le poids, la taille, la pression artérielle, etc. ont été mesurés. Des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés pour la constitution d'une biobanque afin de pouvoir extraire ultérieurement l'ADN et de mesurer d'autres paramètres biologiques. Pendant le suivi de la cohorte, celle-ci est appariée aux bases de données du Service national de santé du Royaume-Uni.

La base de données est ouverte aux chercheurs britanniques et étrangers,

qu'ils travaillent dans les universités, le secteur public ou privé ou dans l'industrie, sous réserve que la recherche soit liée à la santé et d'intérêt public, et les chercheurs sont tenus de publier leurs résultats.

Comme on le voit, UK Biobank est comparable à Constances par de nombreux aspects, mais à une échelle nettement plus importante, car elle a pu disposer de financements publics largement supérieurs.

Causalité

► En épidémiologie, la causalité correspond à la situation où la présence d'un facteur de risque⁽¹⁾ augmente le risque de survenue d'une maladie. Ceci implique que supprimer ou diminuer l'exposition au facteur de risque dans la population, sans que rien ne change par ailleurs, fera diminuer la fréquence de la maladie.

Un certain nombre d'arguments en faveur d'une relation causale sont habituellement pris en compte pour parvenir à déclarer qu'une relation de type causal existe. Ces conditions ont été définies dans les années 60 par Bradford Hill, un célèbre épidémiologiste anglais.

Face à une association observée dans la population, les principaux arguments en faveur d'une relation causale sont les suivants :

- Séquence dans le temps : l'exposition au facteur présumé causal doit précéder l'apparition de la maladie.
- Cohérence avec les connaissances issues d'autres disciplines, en particulier avec ce qui est connu du point de vue des mécanismes biologiques.
- Existence d'une relation dose-effet : le risque doit augmenter avec le niveau d'exposition au facteur.
- Élimination d'explications « autres » liées à la présence de facteurs de confusion susceptibles de créer l'association constatée.
- Force de l'association statis-

tique : une relation très forte a peu de chance de s'expliquer par la présence d'un facteur de confusion.

- Constance de l'association et reproductibilité : la même relation facteur-maladie doit se retrouver dans différentes populations et dans différents contextes.

Exemple : l'association entre cancer du poumon et consommation de tabac peut être considérée comme causale car tous les éléments précédents sont présents.

Pour conclure qu'un facteur de risque cause une maladie, une seule enquête ne suffit pas. C'est la répétition d'études observationnelles dont les résultats vont dans le même sens et se complètent, qui finalement permettra d'ob-

tenir un consensus en faveur de l'existence d'une relation causale. C'est ainsi que le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) conclut, par consensus entre scientifiques, et sur la base d'études multiples, qu'une substance donnée est à classer comme cancérigène.

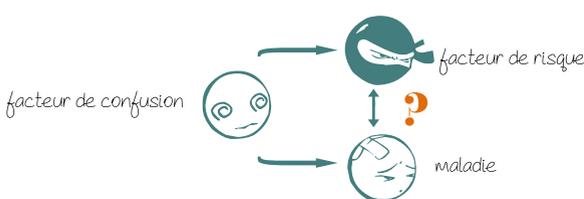
La plupart des maladies sont multifactorielles ; par exemple les maladies cardio-vasculaires sont associées à de nombreux facteurs de risque dont le tabagisme, le diabète ou l'hypertension artérielle. Qu'une « cause » soit présente n'exclut pas que d'autres facteurs jouent aussi un rôle causal.

Exemple : concernant le cancer du poumon, non seulement la consommation de tabac, mais aussi certaines expositions professionnelles jouent un rôle causal : entre deux sujets ayant la même consommation de tabac, mais qui diffèrent du point de vue des expositions professionnelles, celui qui est exposé professionnellement aura un risque accru de cancer du poumon.

Dans la mise en évidence de liens de causalité, il faut souligner la place essentielle des cohortes, qui permettent un suivi dans le temps de sujets initialement tous indemnes de telle ou telle maladie, mais qui diffèrent selon leur situation vis-à-vis de l'exposition à des facteurs de risque ■

Facteur de confusion

► Facteur lié à la fois à la maladie et au facteur de risque, pouvant être à l'origine d'une association observée entre une maladie et un facteur de risque, selon le schéma ci-dessous :



Le fait que le facteur de confusion soit associé à la maladie et au facteur de risque peut ainsi être à l'origine d'erreurs d'interprétation de liens entre un facteur et une maladie en mettant en évidence une association statistique entre ces deux éléments sans que ce facteur soit la cause de la maladie. Ainsi, imaginons que l'on s'intéresse à l'effet du poids sur la

maladie de Parkinson, on observera une association entre poids et maladie de Parkinson, alors même que ces deux phénomènes n'ont rien à voir. Ceci est dû au fait que la probabilité d'avoir une maladie de Parkinson augmente avec l'âge et que le poids augmente aussi avec l'âge : dans cet exemple, l'âge est un facteur de confusion.

Si l'on constate une relation entre la maladie et le facteur de risque, il est donc fondamental de rechercher si elle peut s'expliquer par la présence d'un facteur de confusion. S'il y a confusion, un ajustement⁽²⁾ sur le facteur de confusion est nécessaire pour obtenir une estimation sans biais⁽³⁾ de l'association entre le facteur de risque et la maladie. Ainsi, dans l'exemple fictif de l'étude poids-maladie de Parkinson, un ajustement sur l'âge aurait fait disparaître l'association observée entre poids et maladie.

L'âge est en général pris en compte dans les modèles car il est un facteur de confusion potentiel. Un résultat « ajusté sur l'âge » donne une indication de la force de l'association, valable quel que soit l'âge ■

1. Facteur de risque, voir la définition dans le journal n° 3
 2. Ajustement, voir la définition dans le journal n°5
 3. Biais, voir la définition dans le journal n° 6

« Mon fils a reçu plusieurs courriers au nom qu'il portait avant son adoption plénière. J'ai déjà signalé ce point à plusieurs reprises et je m'aperçois avec colère que rien n'a été fait. Pourtant on m'avait assuré que ces coordonnées erronées étaient effacées du fichier. Je ne veux pas savoir comment ces coordonnées ont pu être récupérées [...] mais je sais que cette pratique pourrait bien tomber sous le coup de la loi. Aussi, je vous somme d'effacer ces coordonnées de votre base de données. »

Tout d'abord, veuillez accepter toutes nos excuses pour cette erreur de nom. Nous comprenons votre colère. Pour donner suite à votre demande de rectification, nous vous assurons que nous avons fait en sorte que les données personnelles de votre fils soient effacées des fichiers gérés par le tiers de confiance de Constances.



Ce sont les données de sa mutuelle dans le cadre d'un nouveau tirage au sort, qui ont été utilisées pour lui adresser un courrier. Nous ne gérons pas à notre niveau les coordonnées des personnes tirées au sort. C'est pourquoi l'erreur s'est reproduite. C'est donc auprès de sa mutuelle que ce problème pourrait être posé.



« Je viens de remplir le questionnaire Constances. J'ai regretté qu'il n'y ait plus la possibilité d'y faire une remarque finale. Ma difficulté sur la section "Votre moral" est que, étant cyclothymique, les résultats dépendaient très directement de la phase dans laquelle j'étais au moment de répondre au questionnaire et dans la semaine qui a précédé. Comme les questions tournaient autour de symptômes potentiellement dépressifs ou asthéniques et que les formes cycliques (même unipolaires) constituent une part substantielle de ces cas, ça me semble poser un problème. »

Les problèmes que vous soulevez à propos du questionnaire "Votre moral" (échelle internationalement utilisée sous le nom de "CES-D" pour Center for Epidemiologic Studies - Depression Scale) sont inhérents à ce type de questionnaire "en population générale". Et, s'agissant d'un questionnaire dont les propriétés psychométriques ont été évaluées et validées, les chercheurs en connaissent bien évidemment les limites. La question porte sur une fréquence moyenne "au cours des 7 derniers jours" ; cela s'avère assez représentatif pour la plupart des personnes et suffisant pour servir d'ajustement dans un bon nombre d'études où l'état psychique

peut être un facteur de confusion qui peut intervenir et modifier les résultats.

Pour un chercheur s'intéressant spécifiquement aux problèmes cyclothymiques, ce questionnaire serait probablement insuffisant. Mais Constances est une cohorte "généraliste", et, sauf projet de recherche particulier, nous ne pouvons pas nous permettre d'aborder chaque problème de santé dans le détail pour l'ensemble des participants. Néanmoins, il nous est possible d'adresser des questionnaires supplémentaires plus spécifiques d'un projet de recherche consacré à une pathologie donnée.

« J'ai reçu un courrier pour participer à l'étude Constances et j'ai remarqué que certains des partenaires étaient des laboratoires privés (ce qui n'est pas mentionné dans le courrier), quel est leur rôle exact dans l'étude ? (Ont-ils accès aux données, peuvent-ils s'en servir, etc. ?). »

Certains laboratoires privés peuvent souhaiter s'appuyer sur Constances pour développer des recherches de santé publique en lien avec leur domaine industriel (médicaments, santé de la peau, par exemple). Ils peuvent soit être à l'origine d'un projet de recherche, soit soutenir financièrement des projets déposés par des chercheurs académiques. Ces industriels contribuent au financement de Constances dans le cadre de partenariats gérés par l'Inserm. Quoi qu'il en soit, les projets sont toujours réalisés en collaboration avec des chercheurs d'équipes de recherche publiques et sont évalués pour leur qualité scientifique par le Conseil scientifique de Constances avant leur mise en œuvre. Lorsqu'un projet est réalisé en collaboration avec un partenaire privé, les participants en sont informés préalablement, soit de façon personnalisée, soit par l'intermédiaire du Journal de Constances et du site web. Tout participant a la possibilité de refuser que ses données soient utilisées pour un projet donné. Constances reste très largement financée par des fonds publics. La part des financements privés est actuellement de moins de 5%.

Pour davantage d'informations, vous pouvez consulter les articles parus dans le journal de Constances (numéros 3, 4 et 5), adressé une fois par an à tous les participants.

Restez en contact
avec Constances !

Abonnez-vous à la Newsletter

Consultez Facebook

<http://www.constances.fr>

N° Vert 0 805 02 02 63

APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

JOURNAL D'INFORMATION DE LA COHORTE CONSTANCES

ISSN 2268-9524

DIRECTION DE LA PUBLICATION : Marie Zins

REDACTEURS : Arnaud d'Agostini, Guillaume Airagnes, Marcel Goldberg, Joseph Henny, Catherine Larue, Annette Leclerc, Sylvie Lemonnier, Emeline Lequy-Flahault, Anna Ozguler, Céline Ribet, Marie Zins

DESSIN DE LA COUVERTURE : Gabs

SECRETARIAT ET MAQUETTE : Sophie Launay

IMPRESSION : Atelier IMS, Pantin

ECRIVEZ-NOUS :

Cohorte Constances
UMS 11 Inserm UVSQ
«Cohortes épidémiologiques en population»
Hôpital Paul Brousse Bât. 15/16
16 avenue Paul Vaillant-Couturier
94807 Villejuif Cedex

contact@constances.fr