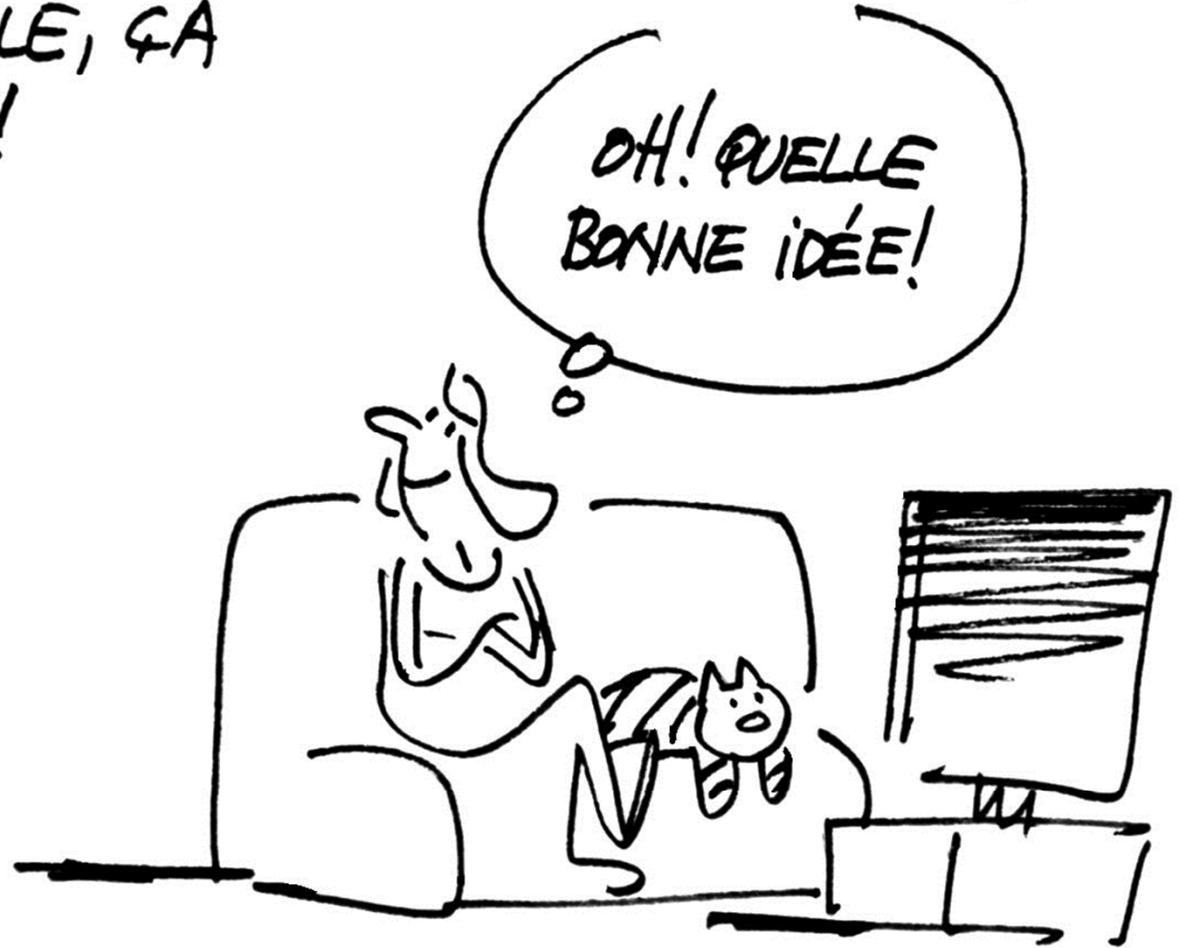


MA VIE, MES PETITS
BOBOS, MON ENVIRONNEMENT ...
CONSTANCES, ELLE, ÇA
L'INTÉRESSE!



GABS.



La cohorte CONSTANCES : une infrastructure pour la recherche et la santé publique

Marie Zins, Marcel Goldberg, Lisa Berkman
Équipe Constances et les CES de l'Assurance Maladie

*Plateforme de recherches « Cohortes épidémiologiques en population »
Inserm U1018-CESP Villejuif - Université Versailles St-Quentin*



Plan de la présentation

- I- Projet scientifique
- II- Les difficultés
- III- Ouverture de la cohorte



Constances : une cohorte généraliste en population

- Cohortes de malades : étudier l'évolution sous traitement des maladies
- Cohortes en population : comprendre les causes des maladies
 - Identifier des facteurs étiologiques, quantifier leur rôle, analyser les interactions
 - Maladies plurifactorielles aux déterminants environnementaux et génétiques multiples
 - Mais aussi...
 - Décrire l'histoire naturelle des maladies, de l'apparition des premiers troubles cliniques et biologiques jusqu'à un stade avancé
 - Identifier des biomarqueurs précoces prédicteurs de la survenue de maladies
 - Décrire les trajectoires de prévention et de soins, les comportements, l'observance des traitements dans la vraie vie
- Cohorte généraliste
 - Couvrir l'ensemble de la santé et de la pathologie, les polyopathologies
 - Ouverture à la communauté scientifique pour des études ancillaires



Constances : une cohorte pour la recherche et la santé publique

Recherche, notamment autour des thématiques

- Vieillesse et maladies chroniques
- Déterminants sociaux et professionnels de la santé
- Santé des femmes
- Facteurs génétiques et biologique et interactions avec l'environnement

Santé publique : décrire

- La santé, les facteurs de risque de la population adulte
- Les parcours de prévention et de soins



Grandes lignes du protocole

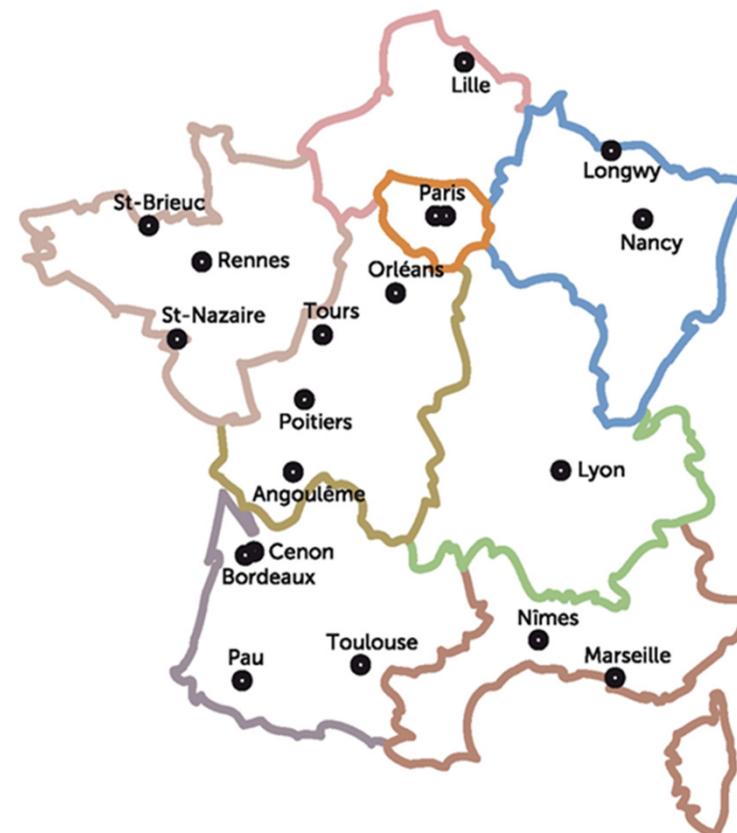
Dispositif d'inclusion et de suivi

Échantillon

- Représentatif de la population affiliée au Régime général de la Sécurité sociale, âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion
- Effectif : 200 000 personnes

Inclusion et suivi

- Dans 17/110 Centres d'examens de santé (CES), dans 16 départements ; inclusion graduelle sur 5 ans
- Questionnaires annuel de suivi
- Appariement aux bases médico administratives nationales
- Examen tous les 5 ans





Recrutement des sujets

- Tirage au sort des sujets éligibles (Cnav) et appariement avec CNAMTS-SLM (adresses postales)
- Convocation des personnes volontaires, envoi des premiers questionnaires
- Recueil du consentement
- Examen usuel des CES
- Bilan fonctionnel physique et cognitif pour 45 ans et plus (neuropsychologues Inserm)
- Questionnaires
 - Santé des femmes
 - Expositions professionnelles
- Biobanque
- Assurance qualité





Suivi des volontaires

- Questionnaire
 - Auto questionnaire annuel postal ou Internet
- Examen au CES
 - Périodicité de 5 ans
- Bases de données nationales : appariement annuel
 - Données médico-administratives (SNIIR-AM et PMSI)
 - Données de trajectoire socioprofessionnelle (Cnav)
 - Causes de décès (Inserm)



Principales données recueillies (1)

- **Caractéristiques sociodémographiques, statut et situation sociale**
 - Situation et activité professionnelle, niveau d'études, niveau de revenus, situation matrimoniale, composition du ménage, statut socio-économique des parents et du conjoint
 - Évènements de vie, réseaux de sociabilité, soutien psychologique et matériel
 - Mode de couverture sociale, handicap reconnu
- **Comportements**
 - Tabac, alcool, cannabis, activité sexuelle, habitudes alimentaires, activité physique
- **Facteurs professionnels**
 - Exposition agents chimiques, physiques et biologiques, contraintes posturales, gestuelles et organisationnelles, stress au travail
- **Environnement : géocodage systématique et prospectif des adresses de résidence et appariement avec des bases de données diverses**
 - Niveau socio-économique, densité de population et d'habitat, conditions météorologiques, qualité de l'air, etc.



Principales données recueillies (2)

- **Données de santé**

- Dans les CES

- Antécédents personnels et familiaux (médecin)
 - Poids, taille, tension artérielle, ECG, fréquence cardiaque, vision, audition, spirométrie, biologie (glycémie, bilan lipidique, bilan hépatique, créatinémie, NFS, examen urinaire)
 - 45 ans et plus
 - Fonctionnement cognitif : MMSE, Trail Making Test A – B, Code de Wechsler, Fluence verbale , Test de mémoire (RL R14 Grober & Bushcke)
 - Fonctionnement physique : vitesse de marche, équilibre , force musculaire (Hand Grip Test), Digital Finger Tapping Test

- Autoquestionnaire

- Échelles de santé et de qualité de vie, pathologies (liste de pathologies déclarées, handicaps, limitations, incapacités)
 - Problèmes de santé spécifiques des femmes : traitements de la ménopause, ostéoporose et fractures , mastopathies bénignes, endométriose et algies pelviennes chroniques, infertilité , vie sexuelle et maladies sexuellement transmissibles.

- Date et cause médicale de décès



Apport des Bases médico-administratives

Le SNIIR-AM

Prestations remboursées

Réseaux et filières ou EHPAD

CMU complémentaire

Nature de prestation (incluant médicaments, dispositifs, biologie)

Discipline de prestation

Ticket modérateur

Codes pathologie ALD

Codes pathologie Maladie professionnelle

Professionnel de santé exécutant

Professionnel de santé prescripteur

Hospitalisation (PMSI)

Informations hôpital RSA

Diagnostic principal

Diagnostics associés

Actes

Indicateur de gravité

Catégorie majeure de diagnostic

Groupe homogène de malades

Montant ou volume de la prestation



Apport des Bases médico-administratives

Le SNGC de la CNAV

- Suivi annuel des périodes d'activité professionnelle et d'interruption d'activité
- Pour chaque épisode : identification employeur, NAF et PCS à 4 ou 2 chiffres
- Situations d'activité professionnelle
 - Salarié d'une entreprise
 - Salarié d'un particulier
 - Intermittent du spectacle
 - y.c. changement de régime de rattachement, travail dans un pays étranger
- Périodes d'interruption
 - Santé (maladie, invalidité, accidents du travail)
 - Famille (maternité, famille : parent au foyer, enfant ou adulte handicapé)
 - Activité professionnelle (chômage, préretraite, insertion)
 - Obligations militaires



La Biobanque : participation à l'Infrastructure Nationale BIOBANQUE

- Sang
 - Sérum
 - Plasma héparinate de lithium
 - Plasma EDTA K2
 - Sang total EDTA K2
 - Sang total avec additif spécifique pour ARN
- Urine
- Des prélèvements optionnels en fonction des besoins exprimés et des financements
 - Selles (collaboration avec l'Infrastructure Nationale MetaGenoPolis)
 - Lymphocytes, protéomique, ARN
 - Autres : phanères, cheveux...



État d'avancement

Autorisations – Avis

- Autorisation CNIL
- Label qualité statistique du CNIS

Pilotes (2009-2011)

- Environ 3600 sujets inclus

Contrat ANR-UVSQ octobre 2012

Premières invitations dans les Centres courant 2012

- En cours : environ 15 000 volontaires

Biobanque : premiers prélèvements en 2013-2014

Les principales difficultés

- Assurer la qualité des données à toutes les étapes
- Travailler sur les bases médico-administratives
 - La complexité
 - L'exhaustivité et la validité
- Évaluer les effets de sélection et calculer des pondérations
- *Recrutement des sujets jeunes (18-25 ans)*
- *Respecter la confidentialité des données*



Assurer la qualité des données à toutes les étapes

- **GT Harmonisation et homogénéisation des pratiques inter et intra-CES**
 - Protocoles opératoires standardisés (POS); programme de formation des personnels
 - Mise en place d'un monitoring avec l'expertise de prestataires
 - CRO ClinSearch : visites régulières d'ARE dans les CES
 - Asqualab et EuroCell : contrôle qualité biologie
- **GT Mise en place d'un programme Qualité éprouvé et durable**
 - Questionnaire : une saisie au plus près du questionnaires
 - Plan de validation des données (cohérence interne et format)
 - Une base brute, des macros à la disposition des utilisateurs : incohérences, variables calculées, scores d'échelles
- **Certification de la base de données ISO 27001 : a moyen terme**



Travailler sur les bases de données

La complexité

GT : Rendre « utilisables » les données

- Constitution d'une équipe « *Bases de données médico-administratives* » au sein de l'infrastructure
- Mise en place et animation de groupes de travail
 - « *Mains dans le cambouis* » : comprendre les données brutes
 - « *Indicateurs épidémiologiques* » : construction de variables synthétiques à partir des données brutes
- Catalogue de données en cours de finalisation :
 - tables et variables associées, règles d'utilisation, glossaire, documents et textes de référence, tables de valeurs ; historisé



Travailler sur les bases de données

Exhaustivité et validité des diagnostics

GT : Repérage et validation de pathologies incidentes

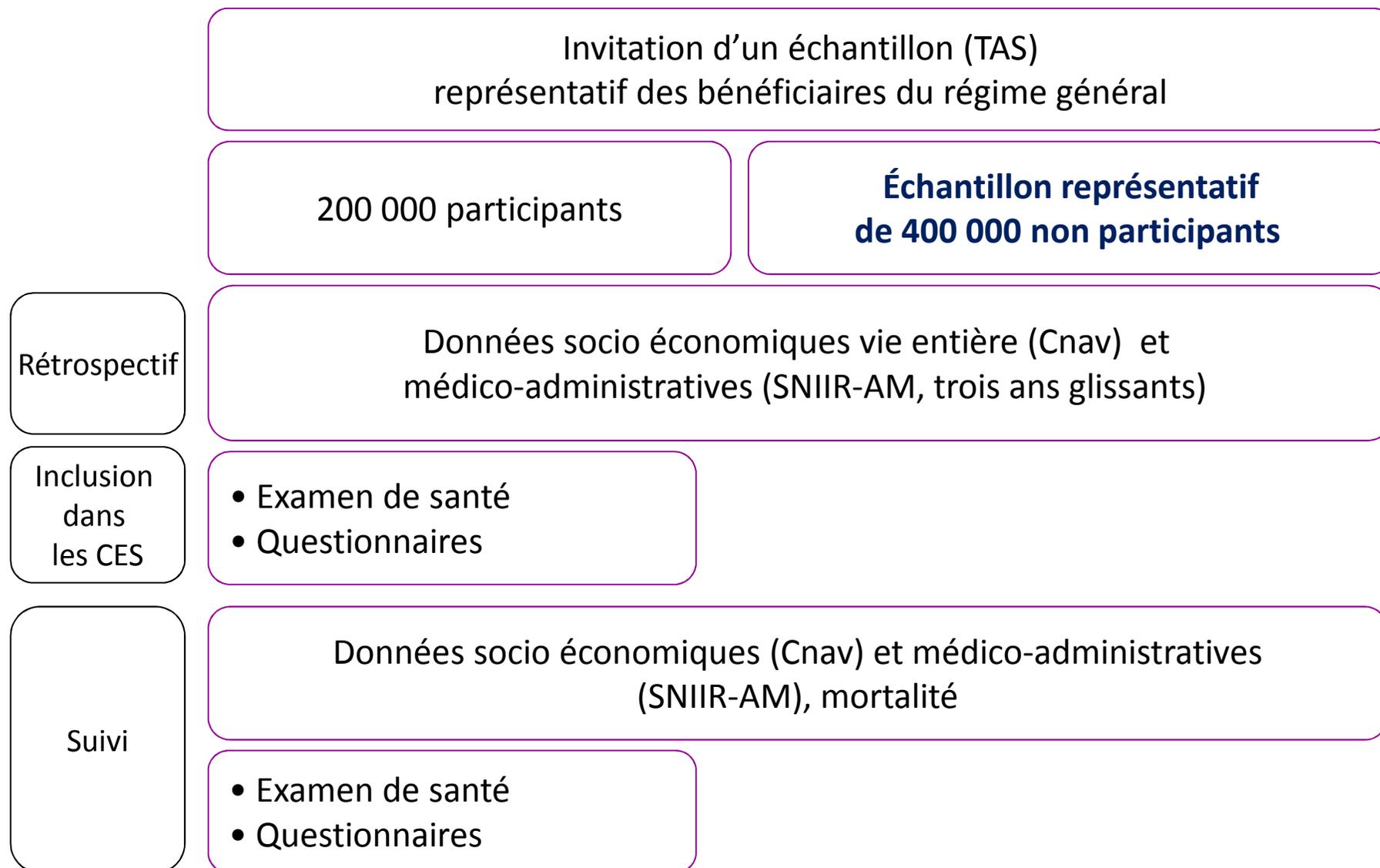
- Pour certaines pathologies
 - Focus actuel : Cardiopathies ischémiques, cancers, maladies neurodégénératives
 - Repérer la pathologie
 - « Multisources » : AQ +++ données des bases SNIIR-AM et PMSI
 - Valider
 - Retour aux dossiers médicaux (hôpitaux, médecin traitant, volontaires) et validation par des Comités de validation externes
- Algorithmes de repérage et validation
 - Participation à un réseau en cours de constitution (CNAMTS, InVS, DIM)



Evaluer les effets de sélection et pondérer

- Le volontariat induit des effets de sélection
 - À l'inclusion
 - Pendant le suivi (attrition)
- Il existe des méthodes statistiques pour prendre en compte les effets de sélection
- Elles reposent sur des données auxiliaires
 - Associées à la participation et aux phénomènes d'intérêt de l'étude
 - Disponibles pour les répondants et non répondants

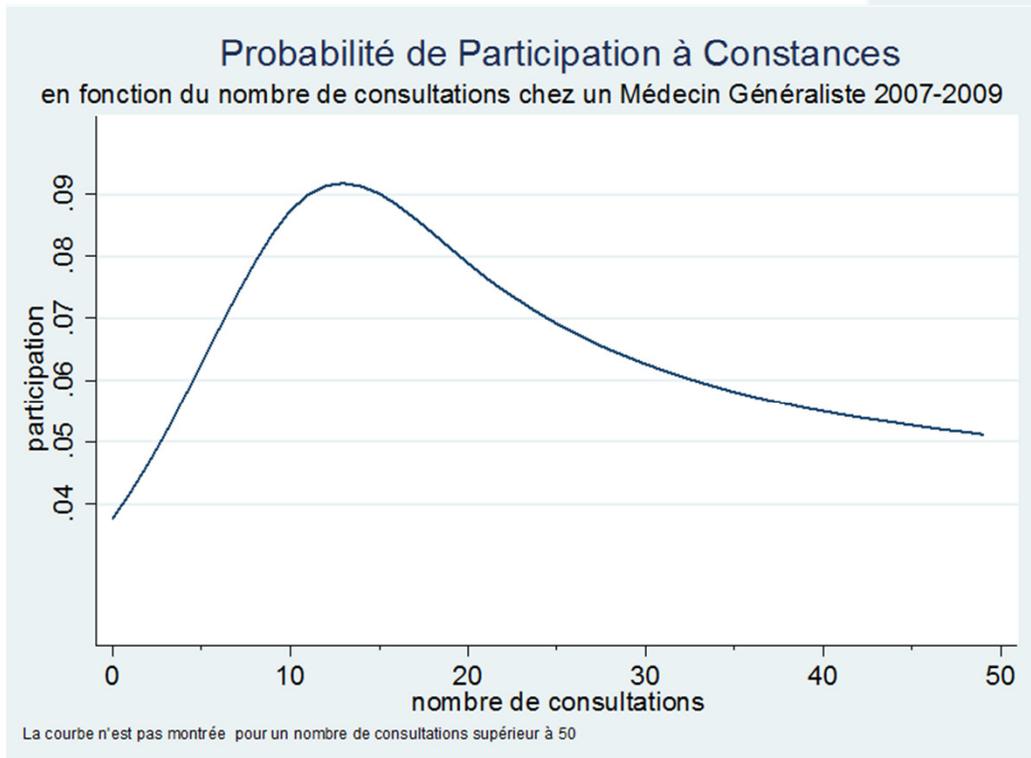
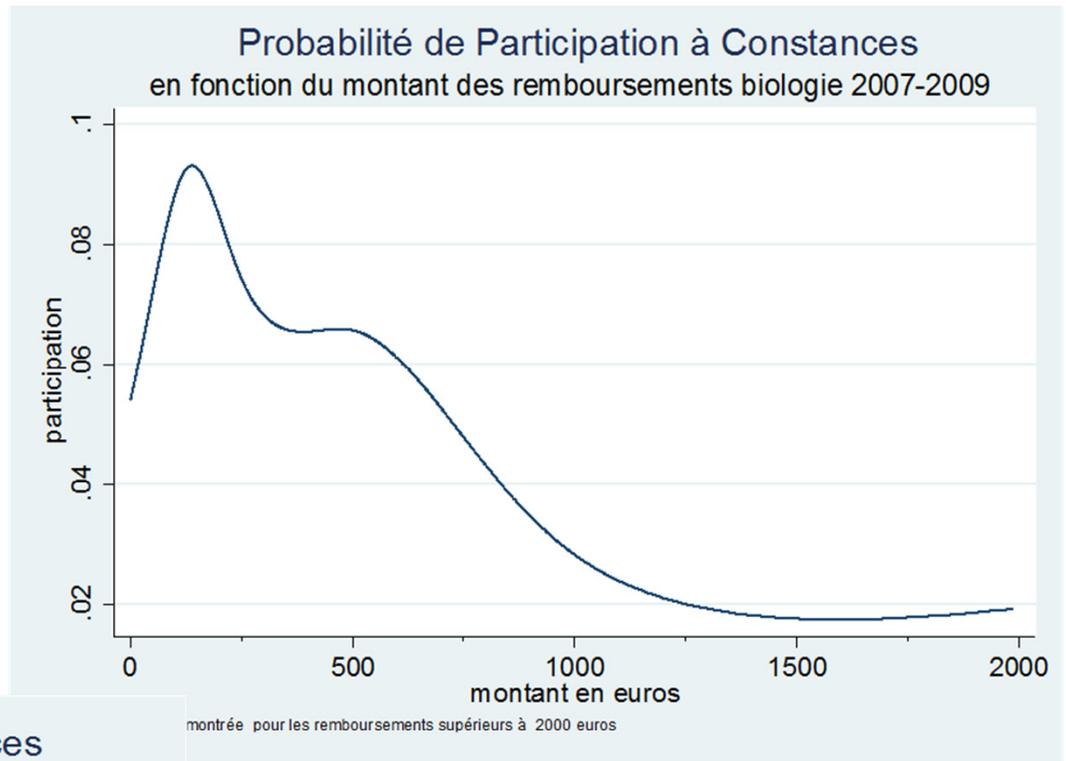
GT : Etudier les effets de sélection





Participation en fonction des données du SNIIR-AM

Prestations, ALD, ATMP, PMSI diagnostic principal



Participation en fonction des données de la Cnav

Rôle de âge, PCS, Sexe
Revenu, chômage, autre régime

Pondérations : Premiers résultats (pilote)

	Prévalences brutes	+ Sexe, Âge, PCS	+ SNIIR-AM*
Ex fumeur	28,6 [26,2 -30,1]	26,0 [23,5 -28,4] (- 10 %)	25,2 [22,4-28,0] (- 12 %)
Pas de conso alcool sem	18,3 [16,3-20,3]	20,5 [18,0-22,9] (+ 4 %)	21,3 [18,3-24,2] (+ 16 %)
Obésité mesurée	10,1 [8,5 -11,6]	10,8 [9,0 -12,7] (+ 7 %)	12,3 [9,8 -14,7] (+ 21 %)
Glycémie à jeun >7mmol	2,2 [1,5-3,0]	2,1 [1,3-2,6] (- 5 %)	3,5 [2,0-5,0] (+ 59 %)

* Prestations, ALD, ATMP, PMSI diagnostic principal



Recrutement des jeunes de 18 -25 ans

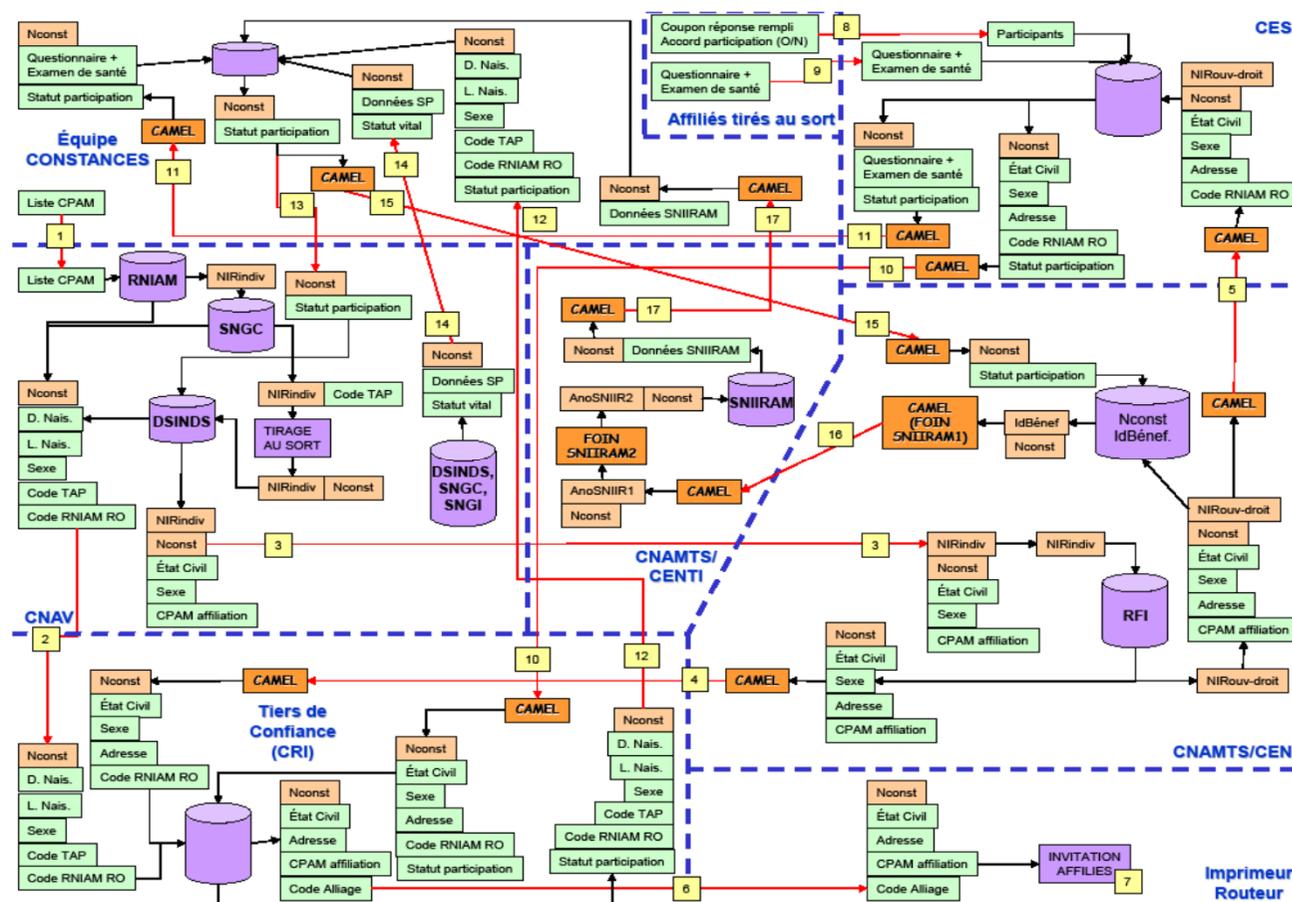
GT « Jeunes »

- Une participation faible de l'ordre de 5%
- Favoriser la participation des jeunes
 - Recensement des expériences auprès des
 - Mutuelles LMDE, MFP
 - De l'équipe INPES
 - Accueillir des jeunes au sein de l'équipe
 - Volontaires du Service civique
 - Des déjà volontaires de Constances
 - Etudiants en stage



La confidentialité des données

- L'équipe Constances n'a pas accès au NIR, ni à l'identité des sujets
- Un Tiers de confiance
- Des données cryptées
- Une veille sur les procédures
- Autorisation de la Cnil





L'ouverture de Constances

- Principe : accès à la base de données et aux volontaires
- Validation par le Conseil Scientifique et le Comité de pilotage institutionnel
- La Charte de Constances
- Lancement du premier appel à projet académique courant 2013
- 41 déclarations d'intention ; 33 équipes françaises, 11 étrangères
- Exemples de projets
 - Pathologies spécifiques : diabète, cancer, maladie rénale chronique, TMS, BPCO
 - États de santé : vieillissement, troubles du sommeil, HTA, cognition....
 - Comportements de santé : activité physique, facteurs psychologiques
 - Facteurs de risque professionnels et environnementaux
 - Inégalités sociales de santé



Constances au sein d'un réseau de cohortes et d'experts européens

- France
 - InVS (notamment autour du programme COSET)
 - CKD Rein (IA Cohortes)
- Europe
 - Cohorte nationale allemande (200 000 adultes)
 - Consortium IDEAR (*Integrated Datasets across Europe for Ageing Research*)
 - LPC : *BBMRI-Large-scale Prospective Cohorts* (financement UE Infrastructures du FP7 INFRA-2012-1.1.9.)
- Participation à des réseaux d'harmonisation des procédures
 - P3G, BBMRI



Objectifs de Constances en tant qu'infrastructure de recherche

- Coordonner et mettre en œuvre les moyens scientifiques, technologiques et matériels permettant de répondre aux demandes de recherche actuelles et futures
 - Ouvrir largement et assurer un accès transparent à l'infrastructure
 - Faciliter les coopérations scientifiques et les échanges de données
- Procurer à la communauté des données dont la qualité est garantie en l'état des connaissances du moment
- Assurer une veille scientifique pour disposer des données les plus appropriées
- Maintenir une base de données donnant toutes garanties de sécurité et de durabilité
- Garantir le respect des règles éthiques, légales et réglementaires et notamment la confidentialité des informations
- Valoriser les données collectées
- Assurer le financement pour assurer la viabilité et la vie à long terme



Evaluation du budget

- Coût total du projet sur 8 ans : environ 150 millions Euros
- Apports en nature (examens de santé, données, personnel)
 - CNAMTS : environ 78 millions Euros
 - UVSQ, Inserm : environ 1,2 millions Euros
- Les Investissements d'avenir
 - 58 millions demandés, 35 obtenus
- Autres financeurs
 - La DGS dès l'origine : 900 000 Euros
 - Le TGIR IRESP (INCA, DGS, CNSA) : 3 millions d'Euros
 - La région Ile de France , la FRHTA : 2x 50 000 euros
- En cours : partenariats publics privés (Inserm Transfert)

Experts ayant participé au protocole

Vieillessement	H Amieva, S Andrieu, J Ankri, C Berr, JF Dartigues, A Elbaz, A Singh-Manoux
Risques professionnels	A Descatha, B Geoffroy-Perez, A Leclerc, D Luce, Y Roquelaure
Déterminants sociaux, Inégalités	A Leclerc, F Lert, M Melchior
Santé des femmes	N Bajos, B Blondel, J Bouyer, P Dargent, X Fritel, G Plu-Bureau, V Ringa, R Slama, MJ Saurel, A Fauconnier
Pathologies spécifiques	MC Delmas, C Fuhrman, D Hassoun, F Kauffmann, S Legrain, B Leynaert, M Zureik, R Dray-Spira, B Stengel, Anne Fagot-Campagna, S Czernichow, C Delcourt, N Roche
Biologie/biobanque	J Henny, V Semaoun, G Dagher, A Vassault
Architecture bases de données	Institut Telecom Bretagne
Base de données CNAMTS	L Duchet, Y Merlière, Ph Ricordeau, A Weill, H Caillol
Base de données Cnav	C Albert, J Brulard, J Genet