

LA COHORTE CONSTANCES : UNE INFRASTRUCTURE POUR LA RECHERCHE ET LA SANTÉ PUBLIQUE

// THE FRENCH CONSTANCES COHORT: A RESEARCH AND PUBLIC HEALTH INFRASTRUCTURE

Marie Zins (marie.zins@inserm.fr), Marcel Goldberg, Matthieu Carton, Alice Guéguen, Joseph Henny, Stéphane Le Got, Sylvie Lemonnier, Mélissa Nachtigal, Céline Ribet, Gaëlle Santin, équipe Constances et les Centres d'examens de santé de la Sécurité sociale

Unité Cohortes épidémiologiques en population, UMS 11 Inserm-Université Versailles-Saint Quentin, Villejuif, France

Soumis le 23.12.2015 // Date of submission: 12.23.2015

Résumé // Abstract

Introduction – Constances est une cohorte « généraliste » de très grande taille en population destinée à la recherche en santé et à fournir des informations à visée de santé publique.

Matériel-méthodes – La cohorte est composée d'un échantillon visant à la représentativité de la population française âgée de 18 à 69 ans ; l'effectif total prévu est de 200 000 sujets. L'inclusion des participants a lieu dans les Centres d'examens de santé (CES) de la Sécurité sociale, où ils bénéficient d'un examen médical et complètent un questionnaire concernant leur santé, leurs modes de vie et un historique professionnel. Une biobanque (sang et urine) est constituée. Le suivi se fait par auto-questionnaire annuel, examen médical tous les cinq ans et par appariement aux bases de données du Sniiram (Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie), de la Cnav (Caisse nationale d'assurance vieillesse) et du CépiDc-Inserm (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès).

Les données recueillies à ces différentes sources concernent la santé, les caractéristiques socioprofessionnelles, le recours aux soins, des paramètres biologiques, physiologiques, physiques et cognitifs. Un contrôle de qualité et une validation des événements de santé ont été mis en place. La prise en compte des effets de sélection s'appuie sur un échantillon aléatoire de non-participants.

État d'avancement – Actuellement (octobre 2016), plus de 115 000 participants ont été inclus dans la cohorte et environ 3 000 nouveaux volontaires sont inclus chaque mois. Plus de 60 projets portant sur des thèmes diversifiés ont été évalués positivement par le Conseil scientifique international de la cohorte. Des partenariats public-privé ont également été mis en place, comme cela est prévu dans le cadre du financement de Constances par les Investissements d'avenir.

Introduction – CONSTANCES is a very large “generalist” population-based cohort designed for health research and for providing public health information.

Material-methods – The cohort is composed of a representative sample of the French population aged 18-69 years; the expected total size is 200,000 subjects. The inclusion of participants takes place in a health examination center of the insurance scheme, where they receive a medical examination and complete a questionnaire about their health, their lifestyle and occupational history. A biobank (blood and urine) is constituted. The follow-up includes an annual self-administered questionnaire, a medical examination every five years, and the linkage to the SNIRAM (national inter-scheme health insurance information system), the CNAV (National Old-Age Insurance Fund) and CépiDc (System for Automated Coding of Causes of Death) databases.

The data collected from these sources are related to health, socio-professional characteristics, care seeking, biological, physiological, physical and cognitive parameters. Quality control and validation of health events are performed. Consideration of selection effects is based on a random sample of non-participants.

Advancement – Currently (October 2016), more than 115,000 participants were included in the cohort, and about 3,000 new volunteers are included each month. More than 60 projects on various topics were positively assessed by the cohort International Scientific Council. Public-private partnerships have also been established, as planned in the context of the financing of CONSTANCES by “Investments in the future”.

Mots-clés : Cohorte en population, Biobanque, Infrastructure de recherche
// **Keywords**: Population-based cohort, Biobank, Research infrastructure

Objectifs de Constances

L'objectif de l'infrastructure Constances est l'établissement et l'utilisation d'une cohorte épidémiologique de très grande taille en population générale devant contribuer au développement de la recherche en santé et à fournir des informations à visée de santé publique. Cette cohorte, labellisée « Infrastructure nationale en biologie et santé » par le programme Investissements d'avenir, est réalisée dans le cadre d'un partenariat avec la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), la Caisse nationale d'assurance vieillesse (Cnav), l'Inserm, l'Université de Versailles Saint-Quentin et la Direction générale de la santé. Elle a vocation à constituer une infrastructure accessible à la communauté de la recherche et à celle de la santé publique.

Bien que conçue comme une cohorte généraliste à vocation très large, un intérêt particulier est porté à l'étude des déterminants professionnels et sociaux de la santé, aux maladies chroniques, aux processus de vieillissement et à la santé des femmes. Ces thèmes concernent des champs importants de la recherche actuelle en santé publique et en épidémiologie. Ils recouvrent de nombreux problèmes de santé et des populations diversifiées.

Éléments essentiels du protocole

Sont éligibles les personnes affiliées au régime général de l'Assurance maladie au sens large. Des conventions ont été mises en place avec la MGEN (Mutuelle générale de l'Éducation nationale), la Camieg (Caisse d'assurance maladie des industries électriques et gazières), MFP Services (union de mutuelles issues des Fonctions publiques d'État, Territoriale et Hospitalière) et la CnamTS, ce qui représente environ 85% de la population française. Deux cohortes complémentaires de volontaires affiliés à la MSA (Mutualité sociale agricole) et au RSI (Régime social des indépendants) sont mises en place par Santé publique France en coordination avec Constances (<http://www.coset.fr/>).

Structure de la cohorte

Constances est un échantillon constitué de volontaires tirés au sort visant, lors de l'inclusion, à la représentativité de la population française âgée de 18 à 69 ans. L'effectif total prévu est de 200 000 sujets et le plan d'échantillonnage est conçu pour que sa structure reproduise celle de la population pour le sexe, l'âge et la catégorie sociale.

Sélection des personnes éligibles

La Cnav tire au sort, dans le Répertoire national inter-régimes de l'assurance-maladie (RNIAM), base de données constituée de l'ensemble des assurés sociaux, un échantillon de personnes résidant dans les départements où sont implantés les Centres d'examen de santé (CES) de la Sécurité sociale participant au projet et correspondant aux critères définis.

Invitation

L'inclusion des participants est prévue sur une période de six ans à partir de 2012. Les personnes tirées au sort reçoivent à domicile un courrier et un coupon-réponse permettant de donner leur accord pour participer à la cohorte.

Inclusion des volontaires

Les personnes ayant donné leur accord sont convoquées dans l'un des CES qui ont été volontaires pour participer à Constances, ayant un volume d'activité élevé et situés dans 20 départements (figure 1). Elles complètent un questionnaire concernant leur santé, leurs modes de vie et un historique professionnel.

Les participants bénéficient dans leur CES d'un examen de santé complet. Des prélèvements de sang et d'urine permettent de constituer une biobanque qui sera mise en place pour les participants inclus à partir de 2017.

Suivi « actif »

Un auto-questionnaire (postal ou par Internet) est complété chaque année pour suivre dans le temps l'évolution de l'état de santé, de la situation socio-économique et professionnelle, de l'environnement familial, social et du lieu de vie, des facteurs de risque personnels et environnementaux. Les participants sont invités à revenir au CES tous les cinq ans.

Suivi « passif » d'événements socioprofessionnels et de données de santé

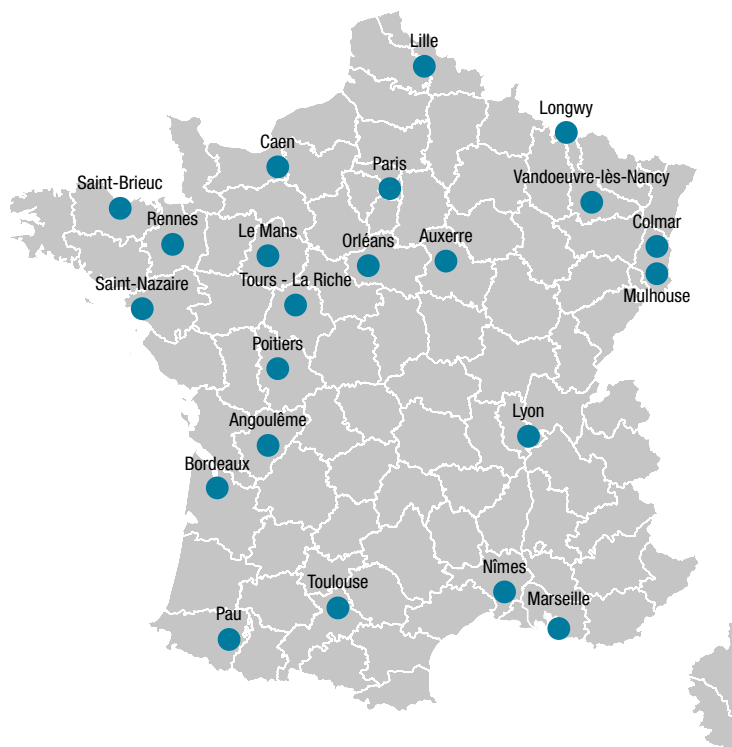
Tous les ans, le fichier des volontaires qui l'ont spécifiquement autorisé dans leur consentement (98%) est apparié d'une part aux bases de la Cnav, pour les principaux événements socioprofessionnels, et d'autre part au Sniiram pour les données de remboursement de santé et d'hospitalisation ; les causes médicales de décès sont également suivies.

Les principales données recueillies à ces différentes sources sont :

- **les données de santé** : données d'état de santé déclaratives : antécédents personnels et familiaux, échelles de santé et de qualité de vie, pathologies, problèmes de santé spécifiques des femmes, handicaps, limitations, incapacités ; données issues du Sniiram : affections de longue durée (ALD) et hospitalisations, absence au travail, traumatismes ; causes médicales de décès ; comportements de santé : tabac, alcool, alimentation, activité physique, cannabis, orientation sexuelle ;
- **les recours aux soins et les prises en charge, dans le Sniiram** : professionnels de santé, médicaments, dispositifs médicaux, biologie, ALD, PMSI (Programme médicalisé des systèmes d'information) ;
- **les données d'examen de santé** : poids, taille, rapport taille-hanches, tension artérielle, fréquence cardiaque, vision, audition, spirométrie,

Figure 1

Répartition des Centres d'examens de santé d'inclusion des participants de Constances, France



investigations biologiques. Pour les personnes âgées de 45 ans et plus, tests physiques et cognitifs. Des échantillons biologiques (sang et urine) seront conservés dans une biobanque ;

- **les caractéristiques sociodémographiques** : situation professionnelle, niveau d'études, revenus, situation matrimoniale, composition du ménage, statut socioéconomique des parents et du conjoint, conditions de vie matérielles. L'adresse est géocodée et des indices contextuels correspondant à l'adresse (indice de désavantage social, d'accessibilité aux soins, pollution atmosphérique) en sont dérivés ;
- **les facteurs professionnels** : histoire professionnelle, expositions professionnelles, contraintes posturales, gestuelles et organisationnelles, stress au travail.

Contrôle de qualité et validation des événements de santé

Un contrôle de qualité des données recueillies dans les CES a été mis en place ; il comporte des visites sur site par des Attachés de recherche épidémiologique. Une attention particulière est portée à la validation de certaines pathologies (cardiovasculaires, cancers, neurodégénératives), qui font l'objet d'un contrôle systématique par retour au médecin et au dossier médical (voir l'article de F. Ruiz et coll. dans ce numéro).

Prise en compte des effets de sélection

Afin d'obtenir un échantillon représentatif de la population cible et de minimiser les biais liés aux effets

de sélection, des méthodes originales reposant sur la constitution d'un échantillon aléatoire de non-participants ont été développées (voir l'article de G. Santin et coll. dans ce numéro).

Les recherches et études dans Constances

Constances est ouverte à la communauté scientifique. Un appel à projets permanent largement diffusé permet aux chercheurs de bénéficier de la cohorte pour leurs propres recherches. Les projets sont examinés par le Conseil scientifique international de Constances. Outre les données recueillies régulièrement pour tous les participants de la cohorte, il arrive que certaines recherches nécessitent des informations supplémentaires, alors recueillies par questionnaires ou examens complémentaires.

Outre les projets de recherche proprement dits, des conventions de partenariat avec les agences de santé, la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees), des mutuelles, les organismes de régulation (CnamTS) se mettent en place, afin de fournir à ces organismes des données concernant des populations d'intérêt.

État d'avancement

Actuellement (octobre 2016), plus de 115 000 participants (54% de femmes) ont été inclus dans la cohorte et 3 000 nouveaux volontaires environ sont inclus chaque mois. Le suivi annuel par questionnaire a commencé auprès des participants enrôlés en 2012 et les années suivantes, avec des taux de participation

supérieurs à 80%. Les appariements avec les bases de données du Sniiram et de la Cnav à l'inclusion, en 2013 et 2014, ont également été réalisés avec succès.

Les premières analyses descriptives montrent une population diversifiée en termes d'âge, de diplôme et de situation sociale (figures 2, 3, 4). Plus de 60 projets ont été évalués positivement par le Conseil scientifique international, portant sur des thèmes diversifiés : pathologies spécifiques (diabète, cancer, pathologies respiratoires chroniques, troubles musculo-squelettiques), états de santé (vieillesse, fonctionnement physique et cognitif, troubles du sommeil, hypertension, etc.), comportements, facteurs psychologiques, facteurs de risque professionnels et environnementaux, inégalités sociales de santé.

Ces projets, dont certains sont proposés par des consortiums d'équipes, proviennent de groupes

appartenant à des organismes divers : Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm, 15 équipes différentes), équipes hospitalo-universitaires, Santé publique France, Institut national de la recherche agronomique (Inra), Drees, Institut de recherche pour le développement (IRD), Institut de recherche et de documentation en économie de la santé (Irdes), etc. Des partenariats public-privé ont également été mis en place en vue de développer des recherches intéressant certains organismes privés, comme cela est prévu dans le cadre du financement de Constances par les Investissements d'avenir.

Autorisation

Constances a été autorisée par la Cnil (Commission nationale de l'informatique et des libertés) le 3 mars 2011 (N°910486) et a reçu le label d'intérêt général et de qualité statistique du Cnis (Conseil national de l'information statistique) en novembre 2014. ■

Figure 2

Cohorte Constances : répartition des participants par âge et sexe (décembre 2015)

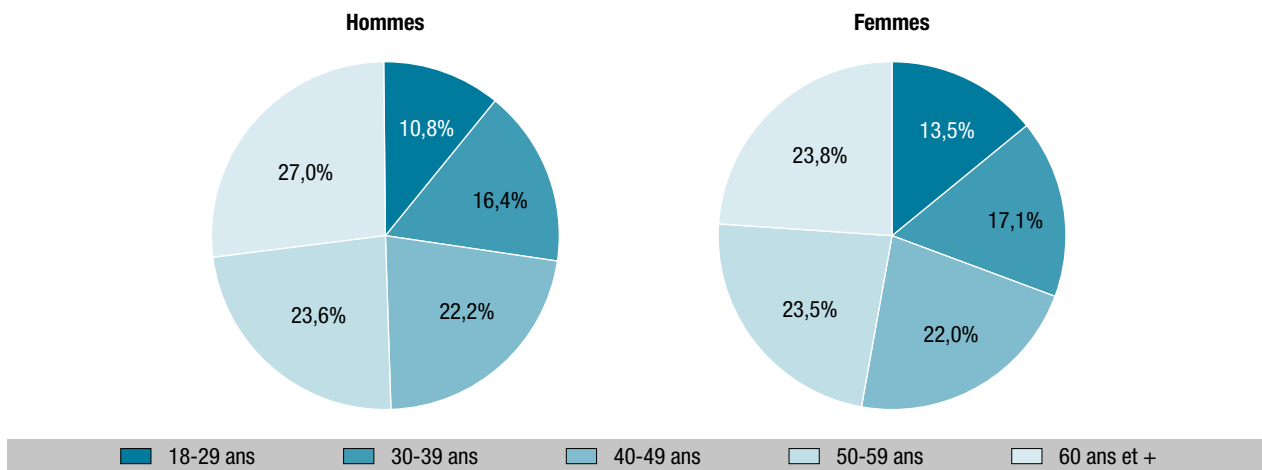


Figure 3

Cohorte Constances : répartition des participants par niveau de diplôme et par sexe (décembre 2015)

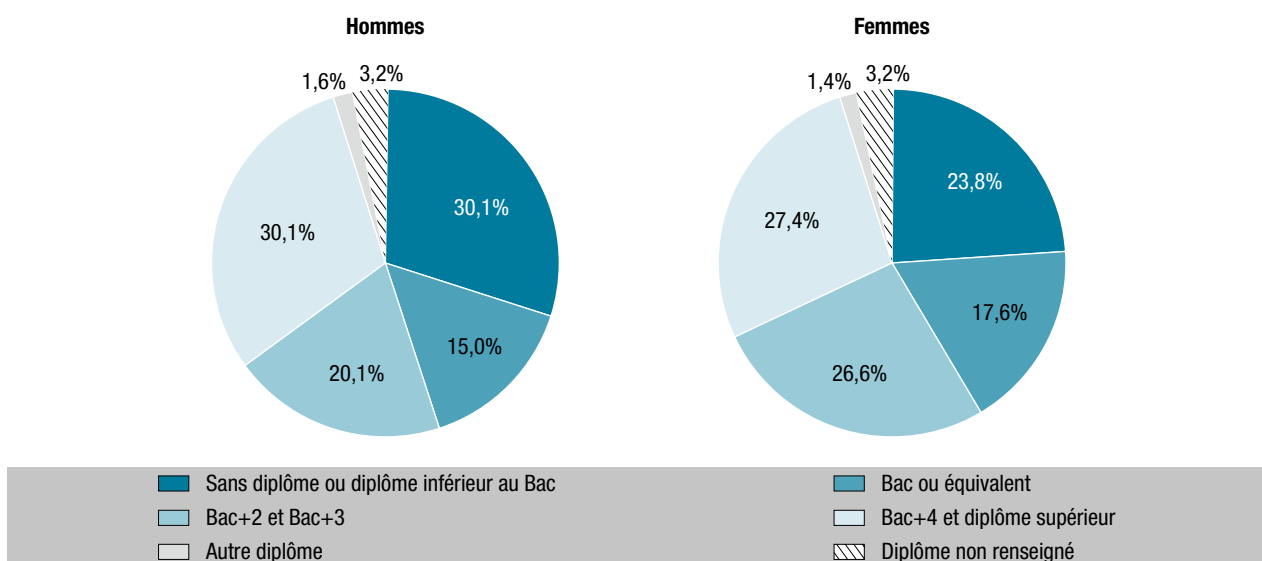
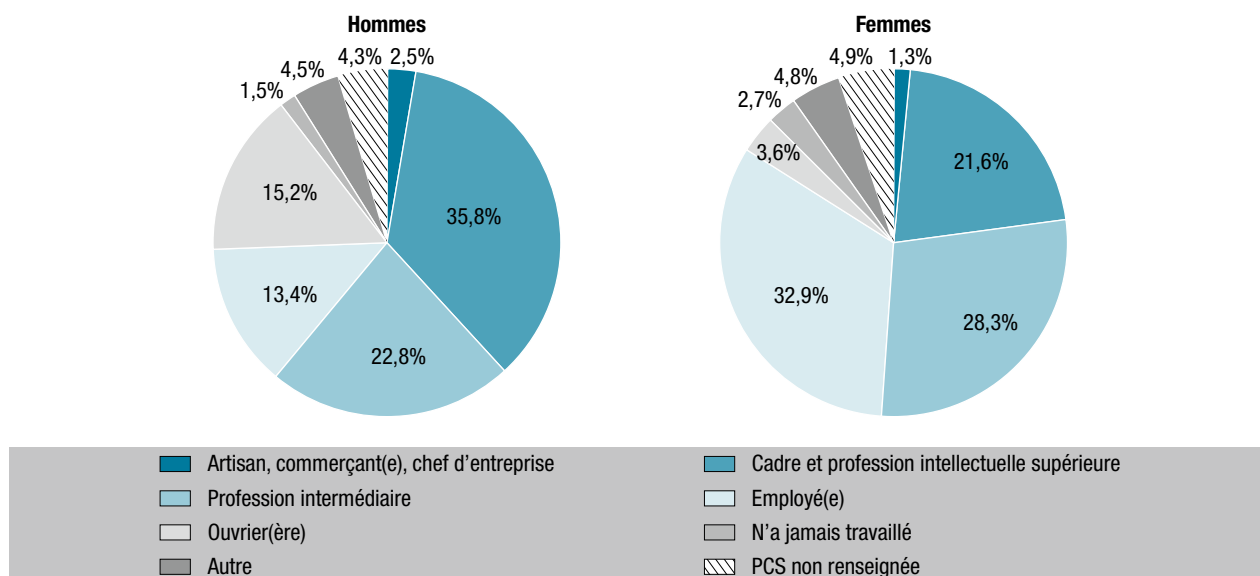


Figure 4

Cohorte Constances : répartition des participants par catégorie socioprofessionnelle et par sexe (décembre 2015)



Remerciements

Constances bénéficie du soutien de la CnamTS. Le projet a obtenu pour sa phase pilote un financement de la Direction générale de la santé, ainsi que de l'Institut de recherche en santé publique – Institut thématique santé publique provenant du ministère de la Santé et des Sports, du ministère délégué à la Recherche, de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), de l'Institut national du cancer (INCa) et de la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA). Constances bénéficie d'un financement de l'Agence nationale de la recherche en tant qu'Infrastructure nationale Biologie-Santé (Investissements d'avenir, ANR-11-INBS-0002). Constances a également reçu des financements des laboratoires MSD, AstraZeneca et Lundbeck dans le cadre de partenariats public-privés mis en place par Inserm Transfert et gérés par l'Inserm.

La conduite du projet se fait en partenariat avec la CnamTS et la Cnav. Le programme Qualité est pris en charge par la société ClinSearch et par Asqualab et EuroCell pour les données biologiques. Les auteurs remercient également les nombreux collègues qui ont participé à la préparation du protocole et les CES. Ils remercient aussi Dominique Polton de la CnamTS pour son soutien, ainsi que Christophe Albert de la Cnav.

Citer cet article

Zins M, Goldberg M, Carton M, Guéguen A, Henny J, Le Got S, *et al*; équipe Constances et Centres d'exams de santé de la Sécurité sociale. La cohorte Constances : une infrastructure pour la recherche et la santé publique. Bull Epidemiol Hebd. 2016;(35-36):612-6. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/35-36/2016_35-36_1.html

Encadré

Pour en savoir plus

De nombreux documents et informations concernant le protocole de Constances, le catalogue des données, les projets de recherche proposés, l'appel à projet, etc. sont disponibles sur le site de Constances, et notamment l'Espace scientifique : <http://www.constances.fr>

À lire

Zins M, Goldberg M, and the CONSTANCES team. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. Eur J Epidemiol. 2015;30(12):1317-28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4690834/>