

APPEL À PROJETS DE RECHERCHE DANS LA COHORTE CONSTANCES

La cohorte épidémiologique Constances a pour objectifs d'apporter des connaissances longitudinales sur les déterminants personnels, sociaux et environnementaux en matière de santé, de contribuer au développement de la recherche et de la surveillance épidémiologique, et d'apporter des informations à visée de santé publique. Constances est un échantillon représentatif visant à inclure 200 000 adultes âgés de 18 à 69 ans affiliés au Régime général de Sécurité sociale sur une durée de 5 ans, à partir du dernier trimestre 2011. À l'inclusion, les sujets volontaires complètent un questionnaire et se rendent pour un examen médical très complet dans un des Centres d'Examen de Santé de la sécurité sociale, situés dans une quinzaine de départements. Une biobanque est constituée à cette occasion. La cohorte fera l'objet d'un suivi de très longue durée qui prévoit notamment un questionnaire annuel, et l'appariement régulier avec les bases de données nationales de l'Assurance Maladie pour les données de santé au travers du Système national d'information inter régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), de la Caisse nationale d'assurance vieillesse pour les événements de la vie socioprofessionnelle, et de la base des causes de mortalité du CépiDc-Inserm. Les volontaires seront invités régulièrement pour de nouveaux examens de santé. Toutes les équipes de recherche, françaises ou étrangères, désirant utiliser la structure de la cohorte Constances peuvent soumettre une demande. Il peut s'agir d'utilisation des données disponibles aussi bien que de matériels biologiques collectés, et/ou de collecter des données supplémentaires pour un objectif spécifique.



**AAP Cohorte
Constances**

Cet appel à projets (AAP) a pour but de permettre à des équipes de recherche de proposer un projet niché dans la cohorte CONSTANCES. L'AAP est permanent et ouvert à des équipes françaises et étrangères, sur la base d'un dossier scientifique qui sera examiné par les instances de gouvernance scientifique et institutionnelle de CONSTANCES.

1 LA COHORTE CONSTANCES

1.1 Contexte

Réalisé en partenariat entre la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAMTS) et ses Centres d'exams de santé (CES), l'Institut national de de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et l'Université de Saint Quentin en Yvelines (UVSQ), et bénéficiant du soutien de la Direction générale de la santé, le projet CONSTANCES est placé sous la responsabilité scientifique et technique de l'Unité « Cohortes épidémiologiques en population » (UMS 011 Inserm-UVSQ). CONSTANCES associe divers organismes, et s'inscrit dans le dispositif des « Très grandes **infrastructures** de recherche-TGIR » coordonné par l'Institut de recherche en santé publique (IReSP) au sein de l'Institut Santé Publique (ISP) de l'Inserm.

La cohorte CONSTANCES, représentative de la population générale et d'effectif important, se caractérisant par une couverture large de problèmes de santé et de déterminants, est une cohorte « généraliste » à vocation très large, conçue pour aider à analyser une large gamme de problèmes scientifiques, et qui est accessible à la communauté des chercheurs spécialisés.

1.2 Éléments essentiels du protocole de CONSTANCES

CONSTANCES est une cohorte épidémiologique prospective, constituant un échantillon représentatif de la population couverte par le Régime général de Sécurité sociale-RGSS âgée de 18 à 69 ans à l'inclusion ; l'effectif total visé à terme est de 200 000 sujets, et sa structure est proportionnelle à la population du RGSS pour le sexe, l'âge et la catégorie sociale. La constitution de l'ensemble de la cohorte s'étend sur une période de 5 ans à partir de la fin 2011. Les principales étapes de la mise en place et du suivi de la cohorte sont les suivantes.

Sélection des sujets éligibles par tirage au sort par sondage stratifié avec probabilités inégales, en surreprésentant les individus ayant une probabilité de non volontariat plus forte en fonction des variables usuelles : âge, sexe, PCS. Le tirage au sort est réalisé par la Caisse nationale d'assurance vieillesse (Cnav) dans le Répertoire national inter-régimes des bénéficiaires de l'assurance maladie (RNIAM), apparié au Système National de Gestion des Carrières (SNGC).

Invitation à participer par courrier, conjointement à une invitation à venir passer un examen de santé dans un des CES participant au projet, situés dans une quinzaine de départements de différentes régions.

Inclusion dans sujets volontaires dans leur CES par un courrier précisant le jour et lieu de l'examen, ainsi qu'un auto-questionnaire à compléter à domicile.

Recueil des données à l'inclusion : outre l'auto questionnaire complété à domicile, les sujets bénéficient de l'Examen de santé périodique (EPS) permettant le recueil de données de santé voir détails ci-dessous), questionnaires complémentaires (questionnaire administré sur les expositions professionnelles vie entière, auto-questionnaire à remplir au CES pour les femmes). Un consentement éclairé est proposé en fin de parcours aux participants.

Suivi actif : un auto-questionnaire postal est envoyé chaque année au domicile des sujets ; une invitation à venir au CES tous les 5 ans est prévue pour l'ensemble des sujets de la cohorte.

Suivi passif d'événements socioprofessionnels et de données de santé : les principaux événements socioprofessionnels sont régulièrement extraits des bases de données de la Cnav (Déclarations

annuelles des données sociales-DADS, Données nominatives trimestrielles-DNT, chômage, absences pour maladie, RMI, maternité). Les données de santé concernent le statut vital et les causes de décès, ainsi que les principaux événements de santé et consommations de soins extraits du Système national d'information inter régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) et du Programme de médicalisation des systèmes d'information des hôpitaux (PMSI).

1.3 Principales données recueillies

Les données qui doivent être recueillies de façon systématique pour l'ensemble des participants sont destinées à fournir un corpus permettant de décrire et de suivre de façon prospective l'évolution de phénomènes constituant une base d'information sur l'état de santé, la morbidité générale et la mortalité, la position socio-économique et professionnelle, l'environnement familial et social et du lieu de vie, les facteurs de risque personnels et environnementaux.

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, conditions de vie matérielles.

Comportements : consommations de tabac et d'alcool, habitudes alimentaires et activité physique, usage du cannabis, orientation sexuelle.

Facteurs professionnels : histoire professionnelle, expositions professionnelles à des agents chimiques, physiques et biologiques, contraintes posturales, gestuelles et organisationnelles, stress au travail.

Données de santé :

Questionnaires et bases de données médicosociales : échelles de santé autodéclarée, pathologies (liste de pathologies déclarées, diagnostic des Affections de longue durée (ALD), des maladies professionnelles et des hospitalisations, absence au travail, handicaps, limitations, incapacités et traumatismes), date et cause médicale de décès.

Dans les CES : antécédents médicaux personnels et familiaux, poids, taille, tension artérielle, fréquence cardiaque, vision, audition, spirométrie, investigations biologiques (glycémie à jeun, bilan lipidique, bilan hépatique, créatinémie, numération formule sanguine, examen urinaire). Pour les personnes âgées de 45 ans et plus : échelle IALD, fonctions cognitives (MMSE, Trail Making Test A - B, Code de Wechsler, Digital Finger Tapping Test, évocation lexicale sémantique et alphabétique, test de mémoire de Grober & Busckhe), fonctions physiques (test de vitesse de marche sur 3 mètres, test de l'équilibre, Hand Grip Test).

Une Banque de matériel biologique est constituée à l'occasion du bilan de santé (ADN, sérum, urine).

Problèmes de santé spécifiques des femmes : histoire reproductive, infertilité et délai de procréation, endométriose et algies pelviennes chroniques, traitements de la ménopause, ostéoporose et fractures ostéoporotiques, troubles sphinctériens et de la statique périnéale, mastopathies.

Recours aux soins et prise en charge : réseaux et filières, CMU, date et nature de prestation (incluant médicaments-code CIP, dispositifs, actes-code CCAM, biologie), professionnel de santé prescripteur et exécutant, RSA hôpital (actes, indicateur de gravité, montant ou volume de la prestation).

1.4 Contrôle de qualité et validation des événements de santé

Dans les CES, un contrôle de qualité systématique et permanent est mis en place afin d'évaluer la validité des données recueillies et d'étudier les facteurs de variabilité ; des Attachés de recherche épidémiologique feront régulièrement des visites sur site.

Une attention particulière est portée à la validation des diagnostics extraits des bases de données médico-administratives : les événements pathologiques importants signalés dans les sources disponibles seront systématiquement vérifiés auprès des services d'hospitalisation et/ou des médecins traitants.

1.5 Représentativité et effets de sélection

La structure de la population de l'ensemble des départements où Constances sera en place est pratiquement identique à celle de la France entière pour les principales caractéristiques démographiques et socioprofessionnelles. Afin d'obtenir un échantillon représentatif de la population cible et de minimiser les biais liés aux effets de sélection à l'inclusion et durant le suivi, des méthodes statistiques adéquates sont proposées qui reposent essentiellement sur la constitution d'un échantillon aléatoire de non participants ; de fait grâce aux fichiers de la Cnav et du SNIIRAM, on dispose de données sociodémographiques et de santé identiques pour l'ensemble des participants et des non participants de l'échantillon. Grâce au suivi systématique dans les bases de données nationales, le taux de perdus de vue devrait être très faible.

2 PROCÉDURE DE SOUMISSION D'UN PROJET

2.1 Projets impliquant le recueil de données complémentaires auprès des participants

La possibilité de recueil de données complémentaires auprès des participants de la cohorte dans le cadre d'un projet est évaluée par le Conseil scientifique international sur la base de critères scientifiques et financiers et de la charge supplémentaire demandée aux sujets en tenant compte du fonctionnement général de la cohorte. Il est donc recommandé de se rapprocher de l'équipe responsable de la cohorte CONSTANCES avant de déposer un dossier impliquant un tel recueil complémentaire.

2.2 Projets autonomes et projets de consortiums

Les demandes peuvent correspondre à un « **projet autonome** » ou à un « **projet de consortium** ».

- Un projet autonome est un projet scientifique ayant des objectifs et une méthodologie définie, concernant un ensemble de sujets de la cohorte répondant à des critères spécifiques avec une liste limitée de données. Les projets autonomes peuvent émaner d'une seule équipe ou de plusieurs équipes associées au projet, mais une seule équipe est responsable du projet vis-à-vis de Constances, notamment pour ce qui concerne les données nécessaires pour le projet.
- Un projet de consortium est un programme de recherche concernant un domaine scientifique partagé par plusieurs équipes, et comportant plusieurs volets (ou workpackages) scientifiques complémentaires ayant chacun des objectifs et une méthodologie définie ; chaque workpackage concerne un ensemble de sujets de la cohorte répondant à des critères spécifiques avec une liste limitée de données correspondant aux objectifs du workpackage. Les projets de consortiums associent plusieurs équipes, chacune responsable d'un workpackage.

Important

Pour les projets de type « consortium », le Conseil scientifique évalue de façon séparée d'une part le consortium proprement dit, et d'autre part chacun des sous-projets qui le composent ; il est donc possible que certains projets soient acceptés et d'autres pas.

L'annexe "Guidelines for CONSTANCES Research Consortia" donne plus de détails sur les consortiums.

2.3 Formulaires de soumission

Deux types de formulaires de soumission existent, selon qu'il s'agit d'un projet autonome ou d'un projet de consortium. Les formulaires peuvent être téléchargés depuis le site CONSTANCES (www.constances.fr).

2.4 Éligibilité

Toutes les organisations/institutions, quel que soit leur statut, sont éligibles à proposer un projet de recherche. Les propositions associant plusieurs équipes sur un thème sont fortement encouragées.

2.5 Charte de la cohorte CONSTANCES

Il est nécessaire, avant de proposer un projet de recherche de lire attentivement la Charte de la cohorte CONSTANCES (téléchargeable depuis le site CONSTANCES (www.constances.fr)). Ce document présente les droits et les responsabilités des équipes de recherche associées à la cohorte CONSTANCES. Il précise les différentes étapes de la réalisation d'un projet de recherche associé à la cohorte : modalités de sélection des projets ; conditions d'exploitation des données de la cohorte disponibles ; modalités de recueil, d'exploitation et d'accès aux données recueillies par des investigations supplémentaires ; financement des projets de recherche adossés à la cohorte ; responsabilités scientifiques ; protection des données ; diffusion des résultats de la recherche ; déclaration d'acceptation des règles de fonctionnement de la cohorte CONSTANCES.

2.6 Financement

2.4.1 Projets d'équipes académiques avec financement uniquement public

Les coûts des travaux effectués par l'équipe de la cohorte CONSTANCES pour fournir les données à l'investigateur sont établis au cas par cas et sont précisés dans le document précisant les modalités spécifiques de la collaboration entre l'équipe responsable de la cohorte CONSTANCES et celle de l'investigateur.

Concernant les coûts spécifiques afférents à la réalisation du projet de recherche (collecte éventuelle de données supplémentaires, analyse des données, etc.), ils sont à la charge du responsable du projet. Le cas échéant, l'équipe responsable de la cohorte CONSTANCES peut fournir un soutien méthodologique pour obtenir des financements provenant d'autres sources. Toute demande de financement à des organismes subventionnaires doit prévoir le coût des travaux effectués par l'équipe de la cohorte CONSTANCES, et aucune demande ne peut être faite sans l'accord écrit du responsable de la cohorte CONSTANCES.

2.4.2 Projets avec financements industriels

Pour les projets de recherche bénéficiant du financement d'une entreprise industrielle, qu'ils soient proposés par une équipe académique ou privée, une procédure particulière a été mise en place impliquant des règles spécifiques. **Pour ces projets, il est indispensable de contacter la responsable du projet Constances avant toute proposition de projet.**

Guidelines for Constances Research Consortia

Why Research Consortia in Constances?

As increasing numbers of scientists initiate projects using data from Constances, it could be advantageous for scientists working in allied areas to join in a consortium. The advantages of a consortium are that investigators will share findings and analytic approaches and learn from one another. The synergies will create stronger and more interdisciplinary results. Investigators in a consortium will be better able to organize analyses so that they are integrated and non-overlapping rather than have investigators working in closely allied areas working on similar and overlapping analyses without knowing the results from others working in related areas.

Definition of a Research Consortium

A consortium is a cluster of a limited number of research projects (typically 3-6) on a common well-defined scientific area, sharing some common methods (analytic methods, development of common measures...) and associating several teams. Each participating team is responsible of a project having its specific objectives, its own Constances subjects sample and dataset and its own methodology, at least partly based on tools shared within the consortium

Each consortium is responsible of its internal organization and functioning rules, which are independently defined by its members; however the rules for relationships between the consortium and the Constances team must be decided in common by both parties.

Important remarks

- There is **no exclusivity in any area in Constances**; that is, scientists from outside an existing consortium can apply for Constances projects in the same scientific area than the consortium.
- The **Constances team remains fully responsible of the design and conduct of the cohort**, including the choice of data to be collected.

Consortium project submissions

Here are general guidelines for approaching a Consortium application.

1. **Both the consortium as a whole and each individual project will be evaluated** by the Constances Scientific Committee (SC). Therefore each application should have a scientific rationale that unites each project and a discussion of the

- synergies among projects in terms of scientific merit and/or logistical or pragmatic ease of analysis (shared analytic approaches, assessments and measurement, etc.).
2. The decision of the SC will be at the level of the project. Therefore it is possible that some projects will be approved and others will not.
 3. Consortia should generally have between 3-6 projects. Larger consortia plans should be vetted to Constance PI's before submission. Consortia may also share some "cores" that will help each of the projects. For instance, analytic cores, biobank cores, or other shared resources that enable each project to be more efficient should be identified and discussed in terms of overall efficiency. It will often be helpful to have an organizational chart and "model" or framework figure that illustrates the collaborations among projects and cores.
 4. Governance and organization of the consortium should be defined, including the role and responsibilities of leading members of projects and leaders of the consortium, and the approaches to communication across projects.
 5. All members of the consortium must come from institutions with appropriate human subjects assurance (INSERM, universities, etc.).

Preliminary conversations with the Constance teams are invited.

Applications

The **overall consortium** should be described in 2-3 pages (plus references) with the overall scientific approach and aims, an explanation of how the consortium provides added value to the individual projects, as well as the organizational framework and approach to communication within the consortium.

Each project that is part of a consortium should observe the following approximate space guidelines:

- Background, justification, objectives: ½ page (plus references)
- Design, methodology, timetable: 3-5 pages
- Team description including summary of expertise, accomplishments: 1 page
- All study subjects or subset (if subset, its characteristics); list of variables needed: space as needed.