



Etude Esteban

(étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance,
l'activité physique et la nutrition)

PROTOCOLE

Version du 24/09/2012

[Lien vers le sommaire](#)

Promoteur :

Institut de Veille Sanitaire (InVS),
12 rue du Val d'Osne,
94415 Saint-Maurice Cedex,
Tél : 01 41 79 67 00 ; Fax : 01 41 79 67 68 ; www.invs.sante.fr

Investigateur principal :

Françoise Weber

Equipe projet :

Juliette Contrerès, Corinne Delamaire, Clémence Fillol, Christelle Lemoisson, Amivi Oleko, Emmanuelle Szego, (Philippe Bretin, Michel Vernay)

Groupe d'appui scientifique :

Bénédicte Berat, Marie-Laure Bidondo, Christophe Bonaldi, Katia Castetbon, Perrine de Crouy-Chanel, Marie-Christine Delmas, Clémentine Dereumeaux, Valérie Deschamps, Céline Druet, Christine de Peretti, Anne Fagot-Campagna, Claire Fuhrman, Nadine Fréry, Laurence Guldner, Joelle Le Moal, Javier Nicolau, Benoit Salanave, Abdessattar Saoudi, Stéphanie Vandentorren, Michel Vernay, Abdelkrim Zeghnoun et l'appui statistique de Gaëlle Santin et Yann le Strat

Groupe d'appui transversal :

Grégoire Deleforterie, Didier Leboeuf, Nicolas Maderay, Sophie Martinon, Arnaud Musset, Laurent Rivas, Isabelle Trema.

Partenaires :

Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS)
Centre technique d'appui et de formation des centres d'examen de santé (Cetaf)

Avec la collaboration de :

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, environnement et travail (Anses)
Institut national de la statistique et des études économiques (Insee)
Institut national pour la prévention et l'éducation à la santé (Inpes)

Conseil scientifique :

Les membres du conseil scientifique siègent *intuitu personae*

Alfred Spira (Inserm, Ined, Paris XI), Président

Catherine Sermet (Irdes), Vice-présidente

Céline Boudet (Ineris)

Ludwine Casteleyn (Cophes)

Anne-Marie Duguet (Inserm)

Gérard Lasfargues (Anses)

Robert Garnier (CAPTV Paris)

Isabelle Momas (Université Paris-Descartes)

Jean Ulrich Mullot (Laboratoire d'Analyses de Surveillance et d'Expertise de la Marine de Toulon)

Teresa Norat (Imperial College)

Jean Tichet (Irsa)

Josiane Warszawski (Inserm)

Marie Zins (Inserm)

Comité de pilotage :

Membres désignés par :

- Le Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé (Direction générale de la santé, sous direction prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation et sous direction promotion de la santé et prévention des maladies chroniques et Direction générale du travail) ;
- Le Ministère de l'Ecologie, du Développement durable, des Transports et du Logement (Direction générale de la prévention des risques)
- L'Anses

Membres invités :

- L'équipe-projet de l'Etude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe)
- Le Président du Conseil scientifique

Sigles, acronymes

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CAPi	Computer assisted personal interview
CATi	Computer assisted telephone interview
CAWI	Computer assisted web interview
Centi	Centre national de traitement informationnel
Cetaf	Centre technique d'appui et de formation des Centres d'examens de santé
CES	Centres d'examens de santé de l'Assurance maladie (CnamTS)
CMU	Couverture maladie universelle
CnamTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
Cnil	Commission nationale de l'informatique et des libertés
Cnis	Conseil national de l'information statistique
Cov	Composés organiques volatils
CPP	Comité de protection des personnes
CRB	Centre de ressources biologiques
E24	Enregistrement des 24 heures
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
Ehes	Enquête européenne avec examen de santé
Elfe	Etude longitudinale française depuis l'enfance
ENNS	Etude nationale nutrition santé
FPQ	Food Propensity Questionnaire
GerES	German environmental survey
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HAS	Haute autorité de santé
HDL	High density lipoprotein
IDE	Infirmier diplômé d'Etat
IgE	Immunoglobulines E
IMC	Indice de masse corporelle
Inca3	Etude individuelle nationale de consommation alimentaire 3
Inpes	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
InVS	Institut de veille sanitaire
LDL	Low density lipoprotein
NHANES	National health and nutrition examination survey
Nir	Numéro d'inscription au répertoire
PNNS	Programme national nutrition santé
PNSE	Plan national santé environnement
PCB	Polychlorobiphényle
R24	Rappel des 24 heures
R-paq :	Recent Physical activity questionnaire
Sniiram	Système national inter-régime de l'Assurance maladie
TSH	Thyroid stimulating hormone

Résumé

Contexte

La stratégie nationale de biosurveillance a été mise en place dans le cadre du Plan National Santé Environnement - PNSE-2 - (issu du Grenelle de l'environnement). Le volet de biosurveillance de cette nouvelle enquête permettra la description et le suivi (par répétition des enquêtes selon un pas d'environ 7 ans) des niveaux d'imprégnation de la population résidant en France, sur une centaine de substances, retenues au regard de leurs impacts présumés et/ou observés sur la santé.

Le volet surveillance nutritionnelle doit quant à lui répondre aux besoins du PNNS-3 (2011-2015), du Plan obésité 2011-2013 et de la future loi de santé publique en matière de description et de suivi des consommations alimentaires, de l'activité physique et de la sédentarité et des marqueurs de l'état nutritionnel.

Enfin, le volet surveillance des maladies chroniques doit répondre aux besoins de la future loi de santé publique et de l'enquête européenne avec examens de santé (EHES) qui devrait être mise en place dans l'ensemble des pays membres de l'Union Européenne à l'horizon 2015.

L'étude Esteban (étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) est coordonnée avec l'étude individuelle nationale de consommation alimentaire (Inca3) de l'Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail (Anses) avec pour objectif de permettre une analyse des données nutritionnelles au niveau de grandes régions, et avec l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) dans le cadre du baromètre santé nutrition.

Objectifs de l'étude Esteban

Les objectifs principaux de l'étude :

1. Estimer les niveaux d'imprégnation à des substances de l'environnement ayant un impact présumé et/ou observé sur la santé et établir des valeurs de référence,
2. Décrire les consommations alimentaires, l'activité physique, la sédentarité et l'état nutritionnel,
3. Estimer la prévalence de maladies chroniques (diabète, maladie rénale chronique, BPCO, asthme) et de facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémies) et leur part non diagnostiquée chez l'adulte,
4. Estimer la prévalence de l'atopie, de l'asthme et des maladies allergiques chez les enfants.

Population cible : population habitant en France métropolitaine (6-74 ans)

Méthodes

Il s'agit d'une étude transversale en population générale portant sur un échantillon aléatoire national d'adultes et d'enfants résidant dans des ménages ordinaires, en France métropolitaine hors Corse (4 000 adultes âgés de 18 à 74 ans et 1 000 enfants âgés de 6 à 17 ans). Le plan de sondage est à trois degrés pour limiter la dispersion géographique de l'échantillon : tirage au sort d'un échantillon stratifié de communes ou regroupements de communes, puis tirage au sort de ménages par génération aléatoire de numéros de téléphone (fixes et mobiles), puis tirage au sort d'une personne parmi l'ensemble des membres éligibles du ménage.

La durée du recueil prend en compte la période d'inclusion des participants s'échelonnant sur une durée minimale de 12 mois afin de tenir compte de la saisonnalité et de la phase de montée en charge progressive.

La collecte des données comprend deux questionnaires passés en face à face à domicile lors de 2 visites, le remplissage d'auto-questionnaires sous forme papier ou internet, la réalisation d'une enquête alimentaire

en trois rappels des 24 heures (ou enregistrements des 24 heures pour les enfants âgés de 6-11 ans) répartis aléatoirement sur une période de 3 semaines et un examen de santé avec prélèvements biologiques.

Pour un sous-échantillon comprenant 500 enfants et 1000 adultes, l'estimation de l'activité physique par questionnaire est complétée par une mesure objective réalisée à l'aide d'un accéléromètre, déposé par l'enquêteur diététicien lors de la visite de présentation et récupéré, à l'issue de la mesure, lors de la deuxième visite à domicile.

L'examen de santé a lieu dans un centre d'examen de santé (CES) de l'Assurance maladie ou à domicile. Il comprend pour les adultes des mesures anthropométriques, 3 mesures de la pression artérielle, une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) et la réalisation de prélèvements biologiques (sang, cheveux et urines). Un questionnaire portant sur les conditions pré-analytiques est également administré. Les participants reçus en CES bénéficient en outre du bilan de santé proposé dans les CES lors de l'examen périodique de santé (EPS). Dans le cas des enfants de 6-17 ans, l'examen de santé est réalisé exclusivement au domicile et limité aux mesures anthropométriques et aux prélèvements biologiques.

Le laboratoire du CES réalise l'aliquotage, les dosages immédiats et le stockage transitoire des échantillons biologiques. Les autres dosages sont réalisés en différé de façon centralisée dans les laboratoires spécialisés, et le reste de la collection biologique sera mis en conservation longue durée.

Les résultats d'analyses immédiates sont rendus aux participants par le CES, et transmis aux médecins traitants en cas de valeurs anormales et sur demande des participants, les autres résultats sont rendus par l'InVS en différé.

Des données de consommation médicale des 12 mois précédant l'inclusion sont obtenues par appariement au Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (Sniiram) à partir du numéro d'inscription au répertoire (NIR), qui est recueilli auprès des participants.

Pour la réalisation de cette étude, l'InVS fait appel à des prestataires pour la constitution de la base de sondage, la réalisation des inclusions, des visites à domicile et du monitoring, le transport des échantillons biologiques, les analyses de laboratoire et la biothèque, et le transfert des données d'appariement (NIR) à l'Assurance maladie. Un partenariat est établi avec la CnamTS pour le recueil des consommations médicamenteuses, et avec la CnamTS et le Centre technique d'appui et de formation des CES (Cetaf) pour la réalisation des examens de santé.

Calendrier

Les premières inclusions sont programmées pour le premier semestre 2013.

Sommaire

1.	Contexte et justifications	9
1.1.	Contexte de la biosurveillance.....	9
1.2.	Contexte de la surveillance nutritionnelle	10
1.3.	Contexte de la surveillance des maladies chroniques.....	11
2.	Objectifs	12
3.	Méthodes.....	12
3.1.	Type d'étude.....	12
3.2.	Population étudiée	12
3.2.1.1.	Critères d'inclusion.....	12
3.2.1.2.	Critères d'exclusion.....	13
3.3.	Plan de sondage, nombre de sujets nécessaire et taux de participation.....	13
3.4.	Déroulé de l'étude pour les participants.....	15
3.4.1.1.	Inclusion.....	15
3.4.1.2.	Visite de présentation à domicile	16
3.4.1.3.	Volet enquête par questionnaires	17
3.4.1.4.	Deuxième visite à domicile.....	17
3.4.1.5.	Examen de santé.....	17
3.4.1.6.	Rendu des résultats individuels.....	20
3.5.	Rythme d'inclusion et de collecte	21
3.6.	Données recueillies et modalités de recueil	22
3.6.1.1.	Questionnaires face à face à domicile	22
3.6.1.2.	Enquête alimentaire	22
3.6.1.6.	Auto-questionnaires.....	23
3.6.1.12.	Accélérométrie	24
3.6.1.13.	Examen de santé.....	24
3.6.1.16.	Recueil des consommations médicales	27
3.6.1.17.	Géocodage et données contextuelles	27
4.	Mise en place de l'étude.....	27
4.1.	Choix du réseau des Centres d'examens de santé.....	27
4.2.	Recrutement de prestataires.....	27
4.3.	Communication	29
4.3.1.1.	Site internet dédié.....	29
4.3.1.2.	Autres outils d'information	29
4.4.	Transferts, stockage et sécurité des informations.....	29
4.4.1.	Bases de données de l'étude.....	29
4.4.1.1.	Données centralisées par le prestataire « monitoring et recueil des données »	30
4.4.1.2.	Données centralisées à l'InVS.....	31
4.4.1.3.	Données transmises à l'InVS par le prestataire « bases téléphoniques de sondage »	31
4.4.1.4.	Données transmises à l'InVS par le prestataire « monitoring et recueil des données ».....	31
4.4.1.5.	Données transmises à l'InVS par la société MXS.....	32
4.4.1.6.	Données transmises à l'InVS par les laboratoires.....	32
4.4.1.7.	Données transmises à l'InVS par le prestataire de biothèque.....	32
4.4.1.8.	Données transmises à l'InVS par la Cnam-TS.....	33
4.4.2.	Données de géocodage.....	33
4.4.3.	Les applications spécifiques	33
4.4.3.1.	Application extranet de gestion et suivi de l'étude	33
4.4.3.2.	Application web pour la saisie des auto-questionnaires	34
4.4.3.3.	Application de saisie des questionnaires face à face.....	34
4.4.4.	Stockage et conservation des données	34
4.4.4.1.	Chez les prestataires	34

4.4.4.2.	A l'InVS	35
4.4.5.	Le NIR	35
4.5.	Aliquotage, transferts et stockage des échantillons biologiques	37
4.6.	Biothèque	39
5.	Gestion de la qualité.....	40
5.1.	Principes généraux	40
5.2.	Procédures opérationnelles standards	40
5.3.	Qualification et formation des intervenants	41
5.4.	Fourniture du matériel d'étude.....	41
5.5.	Traçabilité.....	42
5.5.1.1.	Questionnaires	42
5.5.1.2.	Mesures cliniques, paracliniques et les prélèvements biologiques	42
5.5.1.3.	Systèmes analytiques	42
5.5.1.4.	Echantillons biologiques	42
5.6.	Base de gestion et de suivi de l'étude	42
5.7.	Qualité des bases de données informatiques	43
5.7.1.1.	Développement des masques de saisie	43
5.7.1.2.	Saisie des données	43
5.7.1.3.	Validation des données.....	43
5.8.	Contrôle de qualité interne.....	44
5.9.	Contrôle de qualité externe.....	44
6.	Autorisations réglementaires.....	44
6.1.	Comité de protection des personnes (CPP).....	44
6.2.	Décret en conseil d'état (DCE) après avis de la Cnil	45
6.3.	Comité national d'information statistique (Cnis).....	45
6.4.	Biothèque.....	45
7.	Analyses statistiques	45
7.1.	Analyse descriptive de la population d'étude.....	45
7.2.	Analyses statistiques du volet « biosurveillance ».....	45
7.2.1.1.	Analyse descriptive des biomarqueurs	45
7.2.1.2.	Calcul des valeurs de référence	46
7.2.1.3.	Recherche des déterminants	46
7.3.	Analyses statistiques du volet « surveillance nutritionnelle »	46
7.3.1.1.	Analyses des données alimentaires.....	46
7.3.1.2.	Activité physique et sédentarité	46
7.3.1.3.	Etat nutritionnel.....	46
7.4.	Analyses statistiques du volet « surveillance des maladies chroniques »	47
7.4.1.1.	Chez les adultes	47
7.4.1.2.	Chez les enfants.....	47
7.5.	Logiciels utilisés.....	47
8.	Valorisation des résultats.....	47
9.	Calendrier prévisionnel	48
	Liste des annexes	52

1. Contexte et justifications

L'étude Esteban (étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) est destinée à répondre aux besoins de la surveillance sanitaire dans les domaines de la biosurveillance humaine en santé environnementale, de la surveillance nutritionnelle et de la surveillance des maladies chroniques. Ces trois thématiques impliquent la réalisation, à intervalles réguliers, d'enquêtes en population générale combinant un volet enquête par questionnaires, un recueil de données cliniques et paracliniques, des dosages biologiques et la constitution d'une banque de prélèvements biologiques. Les travaux préparatoires à l'élaboration de la stratégie nationale de biosurveillance ont montré qu'il y avait des avantages à la fois scientifiques, financiers et logistiques à aborder ces trois thématiques dans une même enquête en population générale, répétée tous les 7 ans environ. Cette logique de mutualisation avait déjà été appliquée lors de la réalisation par l'InVS en 2006-2007 de l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) réalisée dans le cadre du Programme National Nutrition Santé (PNNS), et qui incluait un volet clinique et biologique optionnel [1,2].

1.1. Contexte de la biosurveillance

La biosurveillance permet de surveiller la présence et les effets sur l'organisme de substances chimiques, notamment de polluants environnementaux. En pratique, il s'agit de mesurer dans les liquides et les tissus biologiques (sang, urine, cheveux...) des « biomarqueurs » qui peuvent être le signe d'une exposition à des substances chimiques ou de leurs effets sur l'organisme humain.

L'élaboration d'un dispositif de biosurveillance est prévue par la Loi (n°2009-967 du 3 août 2009), qui demande le lancement d'un « programme de « biosurveillance » permettant de mettre en relation la santé de la population et l'état de son environnement et d'évaluer les politiques publiques en matière de lien entre la santé et l'environnement ». Ce programme a été retenu dans la fiche n°13 du PNSE 2 (« risques émergents ») au titre de l'action 43.

Un projet de programme européen de biosurveillance est par ailleurs en cours de développement, en plus des initiatives nationales déjà structurées (en Allemagne : GerES [3] ; aux Etats-Unis : NHANES [4] ; au Canada : ECMS [5]...). Le programme français s'inscrit dans ce cadre et des collaborations sont établies avec le projet européen COPHES.

La stratégie française de biosurveillance a été préparée entre mai 2009 et mars 2010 par un Comité de pilotage mis en place et animé par l'Institut de Veille Sanitaire* et réunissant la Direction générale de la Santé (DGS), la Direction générale de la prévention des risques (DGPR), la Direction générale du Travail (DGT), l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (formant aujourd'hui l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail : Anses).

Le programme de biosurveillance repose sur deux études :

- l'analyse de biomarqueurs chez les enfants inclus dans la cohorte Elfe (Etude Longitudinale française depuis l'Enfance) qui constitue le volet périnatalité du programme de biosurveillance et
- l'étude transversale en population générale présentée dans ce protocole (étude Esteban).

Les travaux menés au cours de l'année 2010 ont permis de définir un premier périmètre de familles de substances de l'environnement prioritaires à suivre dans le cadre du Programme National de Biosurveillance, en se fondant sur des critères de faisabilité (expériences étrangères et françaises : ENNS), de pertinence (usages et principales informations sur la toxicité des substances : classification du Centre international de recherche sur le cancer, listes de perturbateurs endocriniens,...) et d'intérêt général (réglementation, priorités en terme de conséquences sur la santé ou de voies d'exposition). Une hiérarchisation des biomarqueurs à analyser a ensuite été effectuée afin de prioriser l'ordre d'analyse des substances de l'environnement pour des raisons de faisabilité logistique et budgétaire. La problématique de la hiérarchisation des biomarqueurs à analyser étant commune à la cohorte Elfe et à l'étude Esteban, la même

* Pour la réalisation du plan de développement, l'Institut de veille sanitaire a été assisté techniquement par le cabinet Ernst & Young.

méthode a été proposée pour les deux études : une méthode de consensus d'experts (méthode Delphi menée par messagerie, complétée d'une réunion avec discussion libre).

1.2. Contexte de la surveillance nutritionnelle

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence l'association entre d'une part, une alimentation déséquilibrée, une activité physique réduite et une consommation excessive d'alcool et d'autre part, le risque d'obésité, de certains cancers, de maladies cardiovasculaires et de diabète [6-8]. Le surpoids et l'obésité constituent également un facteur de risque pour les problèmes articulaires, les apnées du sommeil, l'asthme et la dépression [9]. L'existence d'un surpoids ou d'une obésité dès l'enfance est associée à l'âge adulte à une mortalité et une morbidité supérieures, ainsi qu'à un niveau socioéconomique inférieur [10]. En 2002, selon l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (Irdes), les dépenses de santé de l'Assurance maladie liées à l'obésité s'élevaient à 3,3 milliards d'euros (en incluant les indemnités journalières) [11], le coût de l'obésité étant directement proportionnel à sa prévalence. Selon l'étude ENNS réalisée en 2006-2007, 49% des adultes et 18% des enfants résidant en France métropolitaine étaient en surpoids (indice de masse corporelle – IMC - ≥ 25 kg/m²), et respectivement 17% et 3,5% étaient en situation d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) [1]. Si la prévalence de l'obésité semble marquer le pas chez les enfants [12], elle poursuit son augmentation chez les adultes [13].

La prévention du surpoids et de l'obésité, notamment grâce au maintien d'un poids stable à l'âge adulte, a été démontrée comme efficace pour prévenir les principales maladies chroniques. Une intervention précoce pour prévenir l'installation d'une obésité, chez les adultes comme chez les enfants, a été montrée comme augmentant les chances ultérieures de diminuer la morbidité associée ; la prise en charge une fois l'obésité installée étant globalement peu efficace et coûteuse [14]. La pratique adaptée d'une activité physique, conjuguée avec une alimentation équilibrée et à la pratique réduite d'activités sédentaires, constitue également un facteur de protection à l'égard des principales maladies chroniques : maladies cardiovasculaires, certains cancers, diabète, ostéoporose [15].

Une alimentation équilibrée combinée à une activité physique adaptée constitue également la base de la prise en charge des patients dyslipidémiques [16] ou hypertendus [17], avant l'instauration d'un traitement médicamenteux ou en complément de celui-ci.

Le système national de surveillance nutritionnelle, confié à l'Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (Usen), unité mixte InVS et Université Paris 13, a été mis en place dans le cadre du premier Programme National Nutrition Santé (PNNS) 2001-2005, dont l'objectif était d'améliorer l'état de santé de la population en agissant sur l'un de ses déterminants majeurs : la nutrition. Il a conduit à la réalisation en 2006-2007 de l'ENNS. Le volet « surveillance nutritionnelle » de l'étude Esteban s'inscrit dans la continuité de cette étude et constitue un ENNS-2. Ce volet nutritionnel doit répondre aux besoins du PNNS-3 (2011-2015), du Plan obésité (2011-2013) et de la future loi de santé publique en matière de description et de suivi des consommations alimentaires, de l'activité physique et de la sédentarité et des marqueurs de l'état nutritionnel (corpulence, statut en fer et en vitamines) de la population résidant en France et fournir des éléments de compréhension quant à l'atteinte des objectifs fixés par le PNNS. Sur la base des informations fournies par les ENNS, il est possible d'orienter les actions destinées à modifier les comportements individuels, notamment via l'information de la population, et sur l'offre (offre alimentaire, accessibilité physique et économique des infrastructures de déplacement et de loisirs, etc.).

L'étude Esteban est coordonnée avec l'étude individuelle nationale de consommation alimentaire (Inca-3) de l'Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail (Anses) avec pour objectifs de rendre les recueils de données alimentaires des deux études cohérents et de permettre une analyse des données nutritionnelles au niveau de grandes régions comme les zones d'études et d'aménagement du territoire (ZEAT).

De plus, l'étude Esteban est coordonnée avec l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) dans le cadre du baromètre santé nutrition [18] afin d'obtenir des données sur les comportements et les attitudes vis-à-vis de la nutrition.

1.3. Contexte de la surveillance des maladies chroniques

Le volet surveillance des maladies chroniques de l'étude s'inscrit pour partie dans le cadre du suivi de la loi de santé publique de 2004 et de la future loi de santé publique. Il cible la surveillance de facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémies), des maladies chroniques comme le diabète, la maladie rénale chronique, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'asthme ainsi que les maladies allergiques (avec une mesure de l'atopie). Il permettra également le suivi des indicateurs ayant déjà fait l'objet d'un précédent recueil lors de l'ENNS 2006-2007. Il doit répondre aux besoins de l'enquête européenne avec examens de santé (EHES) qui devrait être mise en place dans l'ensemble des pays membres de l'Union Européenne à l'horizon 2015.

Les maladies cardiovasculaires, le diabète et les maladies respiratoires chroniques, constituent en France, après les cancers et avec les traumatismes, les premières causes de morbi-mortalité. Certaines maladies chroniques sont de plus en plus fréquentes compte tenu des changements de modes de vie (alimentation, sédentarité, etc.), de l'augmentation de la fréquence de certains facteurs de risque connus (en particulier le surpoids et l'obésité), et du vieillissement de la population. La fréquence de l'insuffisance rénale chronique augmente également, en lien avec le vieillissement de la population et probablement l'augmentation de prévalence du diabète. Des données suggèrent que la fréquence des maladies allergiques (dont l'asthme) augmente. Si les maladies chroniques sont surtout fréquentes chez l'adulte, leurs prémices sont parfois identifiables chez l'enfant ou le jeune adulte, soit à partir des stades précurseurs (syndrome métabolique pour les maladies cardiovasculaires et le diabète, hyperglycémie modérée à jeun pour le diabète, élévation de la pression artérielle...), soit par l'existence de facteurs de risque (obésité, hypertension artérielle, dyslipidémie...) liés aux modes de vie (alimentation, activité physique...). Il apparaît donc important, en complément de l'étude des maladies chroniques chez les adultes, d'étudier également les facteurs de risque et les maladies chroniques (asthme et atopie) déjà fréquents chez les adultes plus jeunes et chez les enfants.

Certaines maladies chroniques et leurs déterminants nutritionnels sont mal identifiés dans les enquêtes par entretien. En effet, il existe à la fois, dans les enquêtes déclaratives, une sous-déclaration, mais aussi parfois une sur-déclaration, qui conduisent globalement à une sous-estimation de la prévalence des maladies chroniques ou de leurs déterminants. Par ailleurs, il existe pour certaines maladies chroniques un sous-diagnostic important. On estime par exemple que trois BPCO sur quatre ne sont pas diagnostiquées. Selon l'ENNS 2006-2007 qui incluait une mesure de la pression artérielle et une mesure de la glycémie à jeun, une hypertension artérielle sur deux ne serait pas diagnostiquée [19] et un cas de diabète sur cinq [20]. Peu de maladies chroniques peuvent être identifiées à partir des données de remboursement de médicaments. De plus, même lorsqu'il existe des médicaments traceurs, la prévalence ainsi estimée ne prend en compte que les cas diagnostiqués et traités. La mesure objective de certaines maladies chroniques, par la réalisation d'examen paracliniques (notamment biologiques) est donc indispensable pour mesurer la prévalence de ces maladies. Par exemple, une comparaison a été réalisée entre la déclaration et la mesure de certains facteurs de risque vasculaire lors de l'enquête décennale santé 2003. L'écart entre les estimations obtenues à partir des déclarations des personnes enquêtées et celles obtenues grâce aux mesures effectuées est important : 9,7 % versus 13,7 % pour l'obésité, 11,4 % versus 19,1 % pour l'hypertension artérielle ; et 9,6 % versus 14,4 % pour l'hypercholestérolémie. De plus, couplée à un recueil de données par questionnaire, les mesures objectives permettent, d'une part, d'estimer le sous-diagnostic de la maladie et, d'autre part, de juger du contrôle de la maladie chez les patients traités.

Les travaux menés au cours de l'année 2011 ont permis de définir une liste hiérarchisée des indicateurs et des examens de santé à réaliser dans l'étude Esteban pour les volets surveillance nutritionnelle et maladies chroniques.

2. Objectifs

Objectifs principaux :

- Estimer les niveaux d'imprégnation de la population habitant en France métropolitaine (6-74 ans) à des substances de l'environnement ayant un impact présumé et/ou observé sur la santé et établir des valeurs de référence,
- Décrire les consommations alimentaires, l'activité physique, la sédentarité et l'état nutritionnel de la population habitant en France,
- Estimer la prévalence de maladies chroniques (diabète, maladie rénale chronique, BPCO, asthme) et de facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémies) et leur part non diagnostiquée chez l'adulte,
- Estimer la prévalence de l'asthme, de l'atopie et des maladies allergiques chez les enfants.

Objectifs secondaires :

- Analyser les déterminants des imprégnations, des maladies chroniques et des comportements alimentaires,
- Suivre l'évolution des indicateurs ayant déjà fait l'objet d'un premier recueil lors de la réalisation de l'étude ENNS en 2006/2007 et débiter la surveillance d'autres champs,
- Comparer avec les données issues des enquêtes conduites à l'étranger,
- Disposer d'indicateurs nécessaires à la définition et à la compréhension du suivi des politiques de santé publique (Loi de santé publique, PNNS, Plan obésité, plans de gestion substances chimiques etc.),
- Alerter les autorités de santé en cas de phénomènes émergents.

3. Méthodes

3.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale, en population générale, qui a vocation à être répétée avec un pas de temps d'environ 7 ans.

3.2. Population étudiée

La population cible de l'étude Esteban est constituée de l'ensemble des personnes résidant en France métropolitaine âgées de 6 à 74 ans et vivant dans un ménage ordinaire sur la période d'étude¹.

3.2.1.1. Critères d'inclusion

- résider en France métropolitaine pendant la période d'étude. Pour des raisons de logistique, la Corse ne sera pas enquêtée ;
- être âgé de 6 à 74 ans révolus au moment de l'inclusion ;
- résider dans un ménage ordinaire joignable par un téléphone filaire géographique (numéro en 01 à 05) ou un téléphone mobile ;
- résider au moins 4 jours par semaine dans sa résidence habituelle² ;

¹ Selon l'Insee, un ménage, ou encore « ménage ordinaire », au sens du recensement, désigne l'ensemble des personnes qui partagent la même résidence principale sans que ces personnes soient nécessairement unies par des liens de parenté (en cas de cohabitation, par exemple). Les personnes vivant dans des habitations mobiles (y compris les marinières et les sans-abri) ou résidant en collectivité (foyers de travailleurs, maisons de retraite, résidences universitaires, maisons de détention...) sont considérées comme vivant « hors ménages ordinaires ».

² La résidence habituelle est le logement dans lequel on a l'habitude de vivre

- être en mesure de comprendre, par téléphone, les implications de la participation à l'étude (audition, compréhension de la langue française) et être en mesure de donner son consentement ;
- avoir donné son accord de participation écrit à la totalité de l'étude, c'est-à-dire avoir accepté de réaliser le volet enquête par questionnaires, incluant une visite de présentation à domicile, une enquête alimentaire, l'administration d'autoquestionnaires et une deuxième visite à domicile, et un examen de santé comprenant des prélèvements biologiques ;
- pour les enfants âgés de 6 à 17 ans : l'accord de participation écrit est donné par les 2 parents de l'enfant (ou par ses représentants légaux).

3.2.1.2. Critères d'exclusion

- être atteint d'une pathologie rendant impossible la réalisation de l'étude (pathologie impliquant une alimentation artificielle par voie entérale ou parentérale, contre-indication à un prélèvement sanguin, etc.) ;
- avoir prévu de déménager dans les 2 mois suivant l'inclusion hors des zones géographiques de l'étude ;
- être indisponible (déplacement long à l'étranger, etc.) pendant les 2 mois suivant l'inclusion.

3.3. Plan de sondage, nombre de sujets nécessaire et taux de participation

L'objectif du plan de sondage de l'étude Esteban est :

- 1) d'obtenir un échantillon de 5 000 personnes (4 000 adultes de 18-74 ans et 1 000 enfants de 6-17 ans) représentatif de la population de France métropolitaine (hors Corse) ayant réalisé l'étude dans sa totalité ;
- 2) de limiter la dispersion géographique de l'échantillon sur l'ensemble du territoire en raison des coûts d'enquête (déplacements des enquêteurs à domicile, transport des échantillons biologiques...).

Pour obtenir cet échantillon, plusieurs bases de sondage ont été explorées :

- o l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) de l'Assurance maladie ;
- o le nouvel échantillon maître de l'Insee ;
- o le Répertoire National Inter-régimes des bénéficiaires de l'Assurance Maladie (RNIAM) ;
- o l'échantillonnage par téléphone.

La comparaison des avantages et limites des différentes bases de sondage (non-exhaustivité pour l'EGB, déplacements de l'enquêteur au domicile pour obtenir un premier contact avec le RNIAM et l'échantillon maître...) et le calendrier de l'enquête (complexité des autorisations) nous ont fait choisir l'échantillonnage par téléphone pour l'étude Esteban. Cependant, ce choix rend plus complexe le calcul des probabilités d'inclusion. De plus, un numéro de téléphone filaire commençant par 01 à 05 peut être localisé géographiquement alors qu'un numéro de téléphone mobile ne contient aucune information quant à la localisation géographique de son détenteur. L'appel systématique de l'utilisateur est alors nécessaire pour obtenir la localisation de son domicile, avec un taux de déchet important puisque la probabilité est très faible que l'utilisateur habite dans une des zones géographiques concernées par l'étude.

Pour ce faire, le plan de sondage repose sur un sondage à trois degrés (un document plus détaillé, non présenté ici, a été élaboré par un groupe d'appui statistique).

Au premier degré, est tiré au sort un échantillon stratifié de communes ou regroupement de communes (unités primaires (UP) issues du Recensement général de la population de 1999). La stratification est basée d'une part sur la région, selon le découpage préexistant du territoire en huit « super-régions » et d'autre part sur le degré d'urbanisation en cinq classes (communes rurales, communes de moins de 20 000 habitants, communes de 20 000 à 100 000 habitants, communes de plus de 100 000 habitants et la ville de Paris) selon la nomenclature utilisée par l'Insee. Ce tirage au sort stratifié proportionnel à la taille des UP en nombre de résidences principales est réalisé avec la collaboration de l'Insee (Figure 1). Au total, le nombre de strates constituées est de 32 : 8 grandes régions x 3 degrés d'urbanisation (communes rurales,

communes <20 000 hab., communes entre 20 000 et 100 000 hab.) + 7 grandes régions x 1 degré d'urbanisation (commune >100 000 hab.) + Paris.

Au deuxième degré, dans chaque unité primaire tirée au sort au premier degré, on tire au sort des ménages (unités secondaires) par échantillonnage téléphonique (tirage par génération aléatoire de numéros de téléphone). Les ménages sont échantillonnés par leur ligne téléphonique. L'échantillonnage des ménages est réalisé en tirant au sort deux échantillons séparés indépendants : enfants 6-17 ans et adultes 18-74 ans. Pour chaque échantillon, deux sous-échantillons sont constitués en utilisant leurs lignes téléphoniques. Le sous-échantillon principal est composé de ménages équipés avec téléphone filaire géographique (01 à 05) représentant environ 88% de l'effectif total et le sous-échantillon complémentaire est composé de ménages équipés avec mobile exclusif (06 et 07) ou bien avec mobile et filaire non géographique (numéros en 09).

Au troisième degré, les enquêteurs appellent tous les ménages tirés au sort au deuxième degré et tirent au sort une personne adulte ou enfant parmi l'ensemble des membres éligibles (adulte ou enfant) du ménage. Le tirage au sort de cette personne est réalisé par la méthode Kish [21-24] qui consiste à lister l'ensemble des membres du ménage (recueil de la composition complète du ménage), et ensuite effectuer un tirage aléatoire de la personne à interroger parmi les membres éligibles (adulte ou enfant).

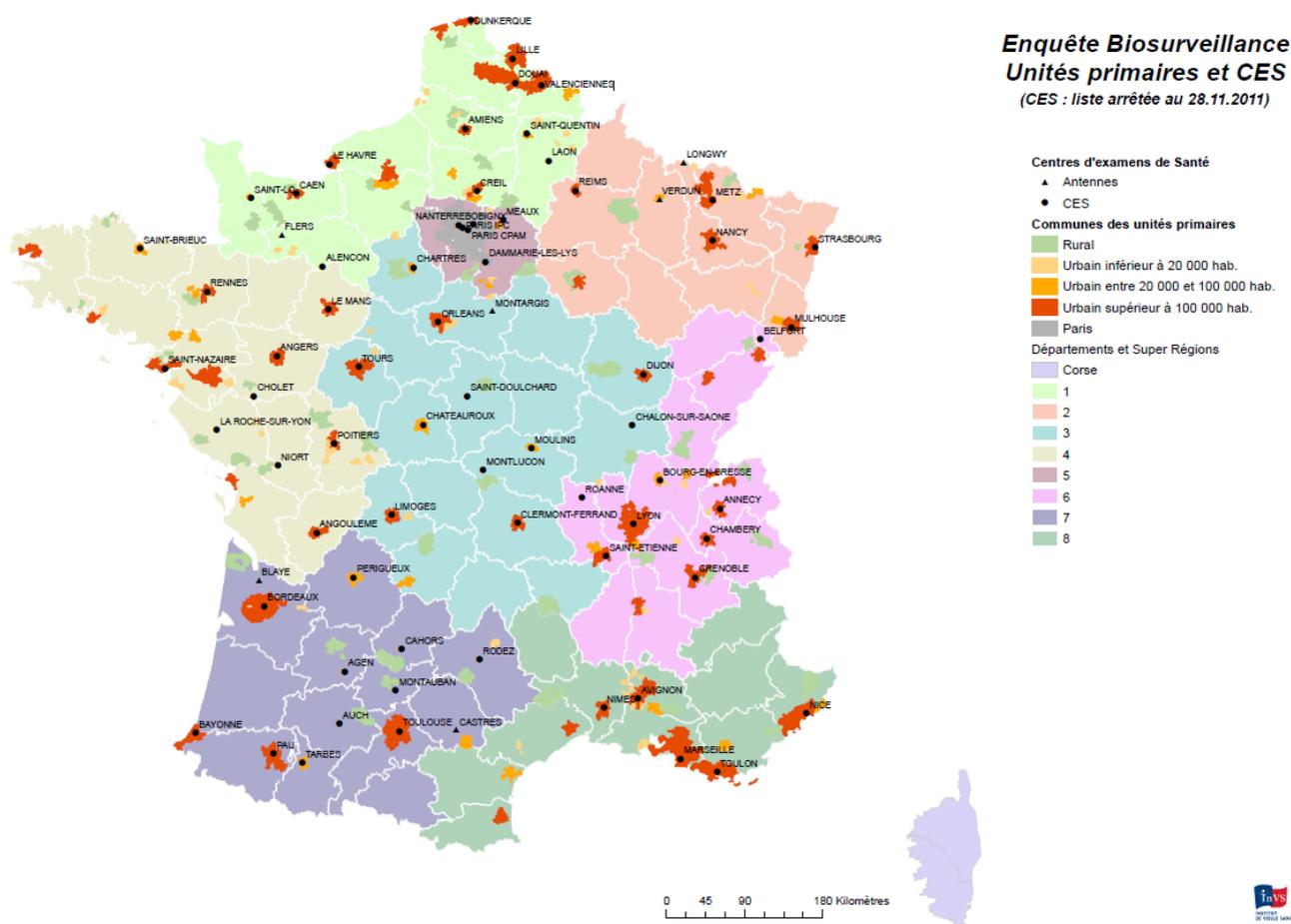


Figure 1 : Les zones d'enquête et les CES

Il a été observé que les personnes les plus jeunes, en moins bonne santé, de faible niveau socio-économique et les moins diplômées participent moins fréquemment à des études de santé. Ce biais de participation est important à quantifier.

Dans un premier temps, la comparaison entre les caractéristiques socio-démographiques des personnes participantes et celles de la population générale est réalisée grâce aux données issues du recensement de l'Insee (âge, sexe, composition du ménage, catégories socioprofessionnelles...).

La description du biais de participation est complétée par la comparaison des consommations médicales entre participants et population générale (médicaments, dosages biologiques, hospitalisations, actes médicaux, consultation dentaire et couverture médicale universelle (CMU)).

Il est donc prévu de réaliser une extraction des consommations médicales disponibles des participants dans le Sniiram (Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie) afin de les comparer aux consommations de la population générale.

La recommandation de Fehes en termes de taux de participation est de 70%.

Lors de l'étude ENNS 2006-2007, 62,3 % des personnes incluses contactées et éligibles au volet « alimentation » avaient accepté de participer. La participation au volet clinico-biologique (optionnel) était finalement de 55,3 % pour les enfants (prélèvements de cheveux) et d'environ 45% pour les adultes (prélèvements de sang, urine et cheveux).

Le taux attendu de réalisation des prélèvements sanguins dans l'étude Esteban est de 40%. Le taux de participation des enfants sera affiné au retour des résultats de l'enquête test.

3.4. Déroulé de l'étude pour les participants

La participation à l'étude se déroule selon les schémas suivants (Figure 2 et Figure 4).

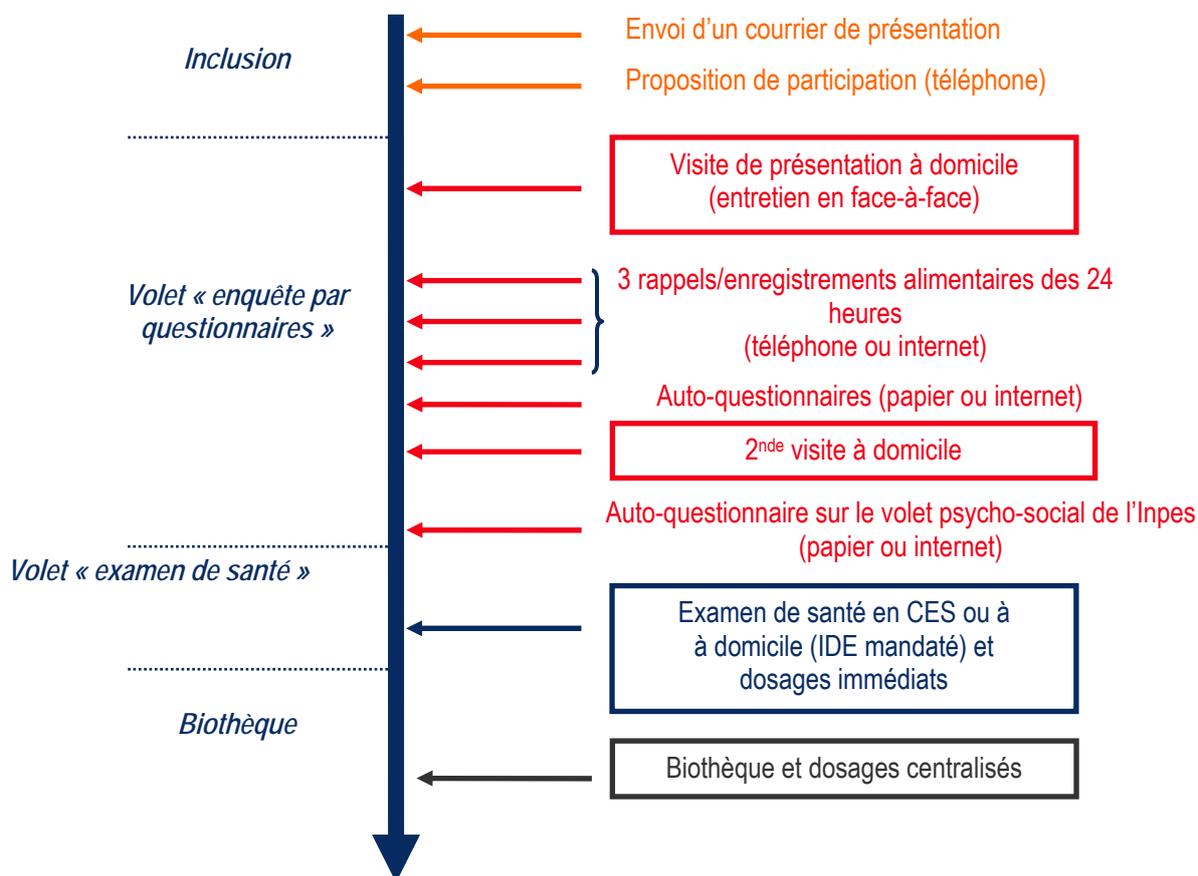


Figure 2 : Déroulé de l'étude pour les participants

3.4.1.1. Inclusion

L'accord de participation à l'étude est sollicité par téléphone, environ 5 jours après l'envoi d'une lettre d'annonce (annexe 1) et d'une brochure de présentation de l'étude (annexe 1) au domicile des ménages tirés au sort. L'adresse des ménages échantillonnés par téléphone est obtenue en utilisant l'annuaire inversé pour la liste publique et en effectuant un pré-appel de localisation géographique pour la liste non publique

et pour les numéros de téléphone mobile exclusif (Figure 3). Au cours de l'appel téléphonique, la composition du ménage est recueillie (questionnaire d'appel de proposition de participation, annexe 2), les critères d'éligibilité sont vérifiés pour chacun des membres du ménage, et un tirage au sort est réalisé parmi les membres éligibles du ménage (enfants âgés de 6 à 17 ans ou adultes âgés de 18 à 74 ans).

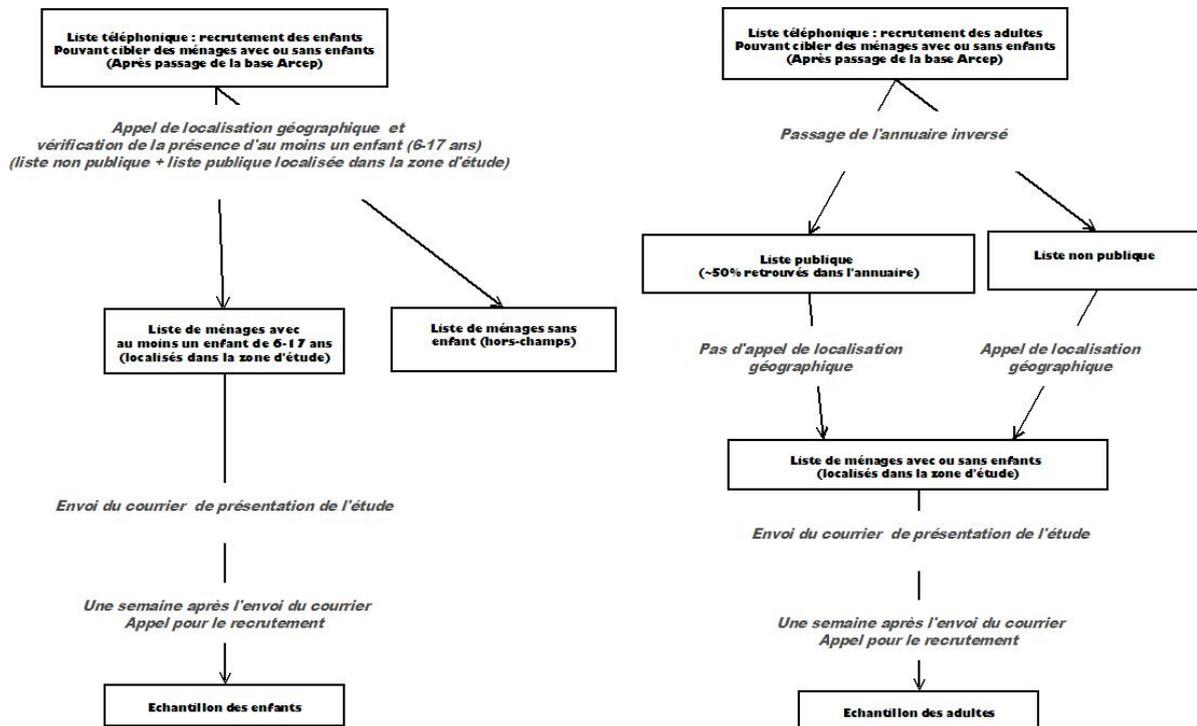


Figure 3 : Echantillonnage des ménages joignables par un téléphone filaire géographique

3.4.1.2. Visite de présentation à domicile

Après obtention de l'accord de participation, un enquêteur diététicien se présente au domicile des participants. Cette visite est destinée à :

- présenter le déroulement de l'étude de manière détaillée et remettre les documents nécessaires à la réalisation des différentes étapes de l'étude (lettres d'information, consignes de remplissage des auto-questionnaires, planning du port de l'accéléromètre pour le sous-échantillon réalisant l'accélérométrie, etc...);
- administrer en face-à-face un questionnaire portant sur les aspects socio-économiques, les caractéristiques de l'environnement et du logement, la santé perçue, la profession, les loisirs (annexe 3) ;
- recueillir les disponibilités du participant pour l'enquête alimentaire ;
- organiser l'examen de santé (choix du lieu de réalisation et remise des formulaires de consentement).

Pour les adultes de 18 à 74 ans, l'enquêteur diététicien demande à l'adulte tiré au sort de choisir la modalité de réalisation de l'examen de santé : soit dans un CES de la CnamTS le plus proche de son domicile, soit au domicile grâce au passage d'un infirmier diplômé d'état (IDE). L'enquêteur diététicien informe ensuite le prestataire de monitoring et le CES du lieu de réalisation de l'examen de santé.

Lors de cette visite, l'enquêteur diététicien propose aux participants disposant d'un accès aisé à internet et possédant une bonne maîtrise de l'outil internet, de réaliser l'enquête alimentaire et l'administration des autoquestionnaires directement via internet. L'enquêteur leur remet le lien internet et les identifiants de connexion (login et mot de passe) permettant d'accéder au site internet dédié et sécurisé.

Pour les autres participants, l'enquêteur-diététicien remet les auto-questionnaires en format papier et un guide de remplissage, ainsi que le livret-photos des portions alimentaires pour l'enquête alimentaire réalisée par téléphone.

Cette visite a une durée comprise entre 60 et 90 minutes.

3.4.1.3. Volet enquête par questionnaires

Le volet enquête par questionnaires inclut une enquête alimentaire portant sur 3 jours répartis sur une période de 3 semaines et l'administration d'auto-questionnaires.

Sont réalisés 3 rappels des 24 heures (recueil des consommations alimentaires sur une journée) par téléphone par un enquêteur diététicien ou saisis par internet par le participant. Pour les enfants âgés de 6 à 10 ans, 3 enregistrements des 24H sont réalisés (3.6.1.3et 3.6.1.4).

L'auto-questionnaire comprenant le volet « santé » (annexe 4) doit être rempli impérativement avant l'examen de santé et récupérés à la seconde visite. En effet, un objectif de l'étude consiste à mesurer la part méconnue de facteurs de risque vasculaire ou maladies chroniques (hypertension artérielle, dyslipidémies, diabète, BPCO...). Or, cet auto-questionnaire recueille l'information sur l'existence des facteurs de risque vasculaire et des maladies connus par le participant. L'examen de santé permet ensuite d'en mesurer l'existence. Les autres auto-questionnaires (annexe 5 et annexe 6) sont également remplis entre la première et la deuxième visite à domicile. Seul l'auto-questionnaire sur le volet psycho-social (annexe 7) est rempli postérieurement à l'enquête alimentaire afin de ne pas influencer les réponses de celle-ci.

3.4.1.4. Deuxième visite à domicile

Une deuxième visite au domicile des participants est réalisée par un enquêteur diététicien afin de :

- expliquer et remettre les consignes à respecter concernant le bon déroulement de l'examen para-clinique et biologique ;
- déposer le matériel nécessaire au prélèvement des premières urines du matin (pots à urine) ainsi que les consignes de recueil des urines ;
- récupérer le formulaire de consentement du participant ;
- recueillir le Numéro d'inscription au répertoire (Nir ou « Numéro de sécurité sociale ») de tous les participants ;
- administrer le questionnaire sur les repères de consommation du PNNS pour les adultes, sur l'insécurité alimentaire et les compléments alimentaires pour tous et sur le recueil des médicaments pour les adultes ayant refusé de communiquer leur Nir (annexe 8) ;
- vérifier la complétude du remplissage des auto-questionnaires et les récupérer ;
- déposer l'auto-questionnaire sur le volet psycho social de l'alimentation (annexe 7) pour ceux ayant choisi de le remplir sur papier ;
- récupérer le livret-photos lié à l'enquête alimentaire et le carnet d'enregistrement selon l'âge.

Le participant est informé par le diététicien des conditions nécessaires préalables à la réalisation de l'examen de santé. Ces instructions portant en partie sur l'alimentation, l'examen de santé est réalisé en dehors de la période d'enquête alimentaire, afin de ne pas perturber celle-ci. Il est réalisé après la récupération des auto-questionnaires, donc après la réalisation de la deuxième visite à domicile.

Pour un sous-échantillon comprenant 500 enfants (6-17 ans) et 1000 adultes (18-74 ans), l'estimation de l'activité physique par auto-questionnaire est complétée par une mesure objective réalisée à l'aide d'un accéléromètre, déposé par l'enquêteur diététicien lors de la visite de présentation et récupéré, à l'issue de la mesure, lors de la deuxième visite à domicile.

Cette deuxième visite aura une durée comprise entre 15 et 30 minutes.

3.4.1.5. Examen de santé

Une date de réalisation de l'examen de santé est convenue entre le participant à l'étude et l'infirmier ou le CES, directement entre les interlocuteurs concernés, ou selon des créneaux disponibles fournis préalablement par l'infirmier ou le CES.

Les premières urines du matin sont récupérées le jour de cet examen. Elles sont remises soit à l'IDE (examen à domicile) soit au CES. Un questionnaire « examen de santé » est administré au participant sur les conditions pré-analytiques des mesures, et sur leurs éventuelles maladies respiratoires.

Lorsque le participant réalise l'examen à son domicile, l'infirmier apporte aussitôt après au CES (ou au laboratoire) le plus proche les prélèvements biologiques accompagnés des fiches de traçabilité et de suivi des prélèvements ainsi que le questionnaire, pour que les analyses immédiates y soient effectuées et que les aliquots y soient préparés.

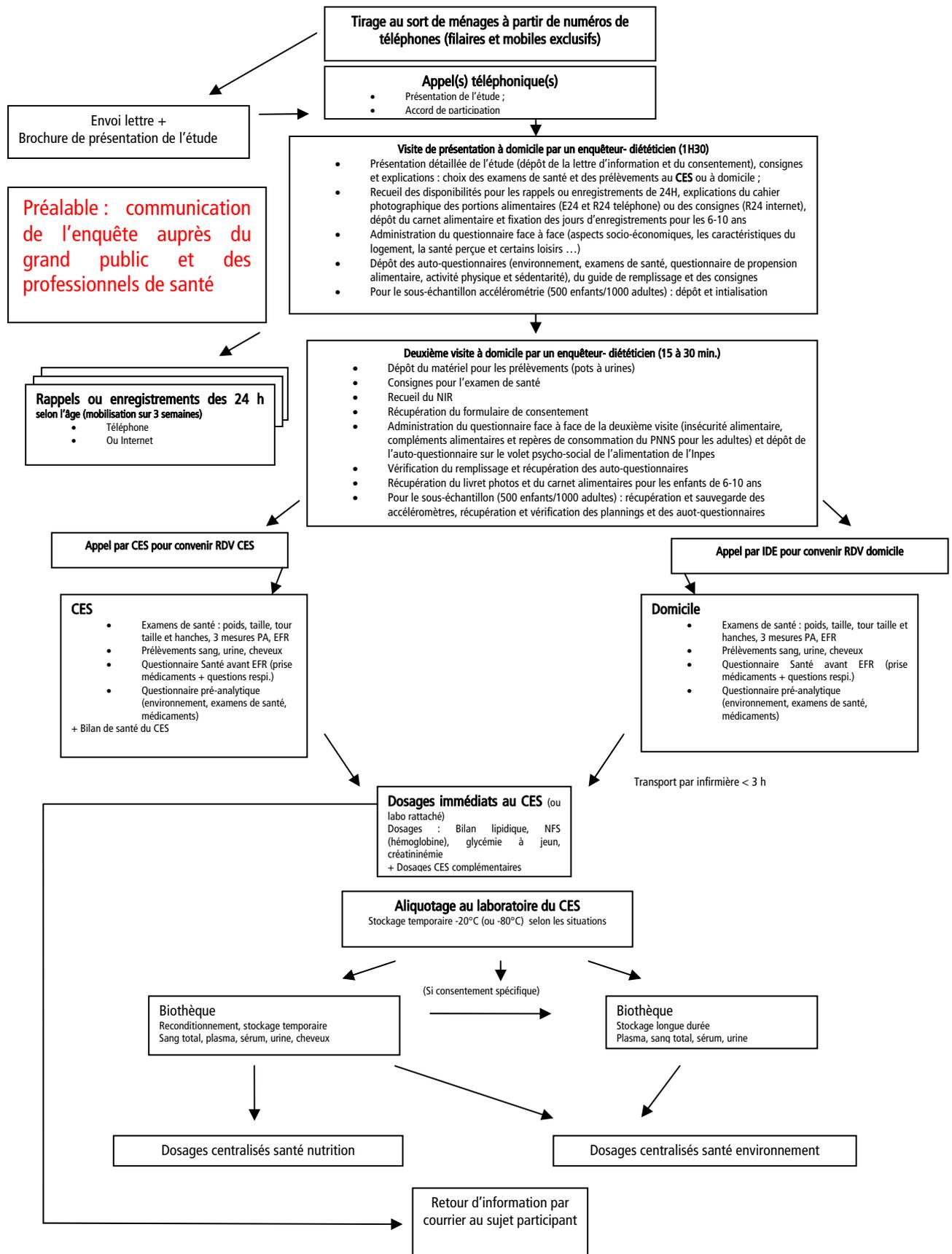


Figure 4 : Déroulé général de l'étude

3.4.1.6. Rendu des résultats individuels

Les résultats individuels des examens de santé sont personnellement adressés aux participants par courrier, ainsi qu'à leur médecin traitant en cas de valeurs anormales si les participants le souhaitent (le nom et les coordonnées du médecin traitant sont recueillis à l'occasion de la réalisation de l'examen de santé). Quant aux résultats finaux de l'étude sont présentés sous forme d'un rapport mis à disposition du public et d'une plaquette synthétique reprenant la synthèse des principaux résultats.

3.4.1.7. Rendu des résultats aux adultes

Les résultats des dosages biologiques immédiats (numération formule sanguine, créatininémie, glycémie à jeun et bilan lipidique – triglycérides, cholestérol total, cholestérol HDL et cholestérol LDL calculé² –) sont transmis par les laboratoires des CES dans un délai de deux semaines après l'examen de santé.

Lorsque l'examen de santé est réalisé dans un CES, les résultats des mesures anthropométriques, de la pression artérielle, et de la mesure de la fonction respiratoire, ainsi que les résultats des autres mesures réalisées dans le cadre de l'examen de santé de l'Assurance maladie (électro-cardiogramme, examen bucco-dentaire, examens de la vue et de l'audition...) sont également transmis avec les résultats biologiques. Lorsque l'examen de santé de l'étude est réalisé à domicile, les résultats des mesures anthropométriques et de la pression artérielle sont directement communiqués au participant par l'IDE mandaté par le prestataire en charge de l'« examen de santé à domicile », le jour de l'examen. Les résultats de la mesure de la fonction respiratoire sont rendus ultérieurement.

Les autres résultats individuels des dosages biologiques énumérés ci-dessous sont envoyés à l'issue de l'étude, une fois les dosages réalisés par les différents laboratoires prestataires :

- pour tous les adultes :
 - métaux (cadmium, mercure, arsenic, nickel, antimoine, cobalt, aluminium) ;
 - cotinine ;
 - hémoglobine glyquée
- pour les sous-groupes pour lesquels les dosages sont réalisés :
 - plomb ;
 - folates plasmatiques (femmes en âge de procréer : 18-49 ans) ;
 - ferritine et transferrine (femmes 18-49 ans) ;

Les résultats sont accompagnés de valeurs de référence permettant leur compréhension et leur interprétation. Les participants sont invités à consulter leur médecin traitant ou un médecin toxicologue d'un centre anti-poison et de toxicovigilance (CAPTV) si les résultats le nécessitent ou s'ils ont des questions à poser.

Certains résultats individuels ne sont pas transmis car les connaissances actuelles ne permettent pas d'interpréter ces résultats. Ils peuvent néanmoins être obtenus sur demande écrite du participant adressée à l'équipe projet de l'étude :

- pesticides ;
- perfluorés et polybromés ;
- dioxines, polychlorobiphényles (PCB), furanes ;
- composés organiques volatils (COVs) ;
- bisphénol A et phtalates ;
- benzène et toluène ;
- hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP).

3.4.1.8. Rendu des résultats aux enfants

² Dans la plage de validité de la formule de Friedwald.

Le résultat de la numération formule sanguine est transmise par les laboratoires des CES dans un délai de deux semaines après l'examen de santé.

Les résultats des examens de santé sont directement communiqués au participant et à ses parents ou représentants légaux par l'IDE mandaté par le prestataire en charge de l'« examen de santé à domicile », le jour de l'examen.

Comme pour les adultes, les résultats sont accompagnés de valeurs de référence permettant leur compréhension et leur interprétation. Les courriers sont envoyés aux parents de l'enfant et au médecin référent de l'enfant s'ils le souhaitent et dans la mesure où les parents ont transmis les coordonnées de ce dernier à l'équipe projet. Les parents des enfants sont invités à consulter le médecin traitant de l'enfant si les résultats des dosages biologiques le nécessitent (ou un médecin toxicologue d'un CAPTV).

Les autres résultats individuels énumérés ci-dessous sont envoyés à l'issue de l'étude, une fois les dosages réalisés par les différents laboratoires prestataires :

- pour tous les enfants :
 - métaux (cadmium, mercure, arsenic, nickel, antimoine, cobalt, aluminium) ;
 - vitamine D ;
 - 13 IgE spécifiques (pneumoallergènes et/ou allergènes alimentaires)
- pour les sous-groupes pour lesquels les dosages sont réalisés :
 - plomb ;
 - folates (adolescentes 15-17 ans) ;
 - ferritine et transferrine chez ceux ayant une hémoglobine basse.

En raison de l'absence de valeurs de référence ou de difficulté d'interprétation, les résultats individuels des analyses suivantes ne sont pas transmis. Ils peuvent néanmoins être obtenus sur demande écrite adressée à l'équipe projet de l'étude :

- pesticides ;
- perfluorés et polybromés ;
- composés organiques volatils(COVs) ;
- bisphénol A et phtalates ;
- benzène et toluène ;
- hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ;
- cotinine.

3.5. Rythme d'inclusion et de collecte

Afin de tenir compte de la saisonnalité des comportements alimentaires et de l'exposition aux substances de l'environnement, il est important que les inclusions dans l'étude se déroulent sur une durée de 12 mois. Il est prévu, de plus, une phase de montée en charge.

Pour un participant, l'ensemble des étapes de l'étude s'étale sur une période de 2 mois environ, entre l'appel de proposition de participation et la réalisation de l'examen de santé (dans un CES ou à domicile).

Les contacts avec les ménages sélectionnés sont réalisés aléatoirement en trois vagues sur une année, afin de prendre en compte la saisonnalité de l'alimentation. Le principe général est de réaliser des inclusions dans chaque unité primaire (regroupement de communes) à chacune des 3 vagues d'enquête sur l'année d'étude. Ainsi, les foyers sélectionnés sont aléatoirement distribués dans une des 3 vagues d'enquête sur 12 mois.

Les 4 premiers mois de l'étude sont consacrés à une phase de montée en charge. Le démarrage de l'enquête se fera ainsi de manière progressive jusqu'à la première vague par l'ouverture dans un premier temps de

seulement quelques centres. La durée totale du recueil des données prenant en compte cette phase de montée en charge est ainsi d'environ 16 mois.

3.6. Données recueillies et modalités de recueil

3.6.1.1. Questionnaires face à face à domicile

Lors de la visite de proposition de participation, un questionnaire en face-à-face (annexe 3) est administré aux participants (CAPI) par l'enquêteur diététicien. Ce questionnaire porte sur :

- l'environnement résidentiel (extérieur et intérieur) et professionnel,
- la santé en général,
- les modes de vie (tabagisme et activités de loisirs)
- les caractéristiques socio-économiques du ménage et de la personne tirée au sort (ou de ses représentants légaux pour les enfants).

Lors de la seconde visite à domicile, et afin de permettre l'appariement ultérieur avec les données de l'Assurance maladie, l'enquêteur saisit à part le sexe, la date de naissance et le Nir du participant.

Si le participant n'est pas l'assuré social (cas des enfants et de certains adultes), l'enquêteur saisit de plus le Nir de la personne « ouvrant-droit ». Pour les enfants qui sont bénéficiaires des 2 parents, il est demandé le Nir des 2 parents. En plus du recueil du Nir, un questionnaire est administré portant sur les repères de consommation du PNNS pour les adultes, et sur l'insécurité alimentaire et les compléments alimentaires pour tous. Le recueil des consommations médicamenteuses chez les adultes se fera uniquement pour ceux ayant refusé de communiquer leur Nir.

3.6.1.2. Enquête alimentaire

La finalité de l'enquête alimentaire est de recueillir les consommations alimentaires décrites précisément en termes de nature des aliments et de quantités consommées. Selon les recommandations européennes [25,26], elle repose sur la réalisation de rappels des 24 heures pour les participants âgés de 11 à 74 ans et d'enregistrements des 24 heures pour les enfants âgés de 6 à 10 ans.

Les données issues des rappels et enregistrements des 24 heures sont complétées, pour certains aliments ou groupes d'aliments d'intérêt pour la biosurveillance environnementale ou la surveillance nutritionnelle, par des données de fréquence de consommation issues d'un questionnaire alimentaire de propension dans un auto-questionnaire distinct (annexe 5). Ces données ont pour objectif d'estimer les niveaux de consommation chez les personnes les consommant « peu fréquemment » (i.e. moins que tous les jours), d'identifier les individus qui n'en consomment jamais et de tenir compte des variations saisonnières de consommation.

3.6.1.3. Rappel des 24 heures (R24)

Le rappel des 24 heures consiste à demander au participant de décrire de manière la plus précise possible, l'ensemble des aliments et des boissons consommés la veille de l'entretien de minuit à minuit, en détaillant la nature, la composition et les quantités consommées [25]. Peu contraignante pour le participant, cette technique d'étude permet une grande précision dans les descriptions quantitatives effectuées, et modifie peu les comportements alimentaires. En revanche, la description reste transversale et ponctuelle, de sorte que le recueil doit être répété au moins deux fois pour la surveillance nutritionnelle en population [26] (Efcosum). Elle est sujette, comme la plupart des techniques d'enquête alimentaire à l'exception des questionnaires de fréquence, à des sous-déclarations.

3.6.1.4. Enregistrements des 24 heures (E24)

L'enregistrement des 24 heures consiste à demander au participant de noter au fur et à mesure de la journée, de minuit à minuit, l'ensemble des consommations d'aliments et de boissons en détaillant la nature, la composition et les quantités consommées. Le participant reporte ses consommations sur un carnet d'enregistrement ou les autosaisit sur internet.

3.6.1.5. Modalités de recueil

L'enquête alimentaire consiste en trois enregistrements des 24 heures pour les 6-10 ans et trois rappels des 24 heures pour les 11-74 ans, répartis aléatoirement sur trois semaines. Suivant les recommandations européennes [27], les jours des rappels des 24 heures (deux jours de semaine et un jour de week-end) sont tirés au sort, les deux jours d'enquête de semaine étant distants d'au moins deux semaines. Les participants ne sont pas prévenus au préalable des jours d'enquête, afin qu'ils modifient le moins possible leur alimentation.

Il est demandé aux participants de décrire ce qu'ils ont consommé la veille de l'entretien, de minuit à minuit, en précisant, pour chaque moment de la journée (repas principaux et intervalles entre ceux-ci, y compris la nuit), la nature et les quantités des aliments et boissons consommés (dont l'eau).

Les consommations alimentaires sont saisies sur le logiciel NutriXpert© (Medical Expert Systems, Paris). Pour les participants de 11 ans et plus, les rappels sont autosaisis, éventuellement avec l'aide des parents pour les plus jeunes, sur un site internet dédié et sécurisé ou recueillis par téléphone par un enquêteur diététicien. Dans ce cas, un manuel de portions photographiques validé pour l'étude Suvimax [28] est préalablement remis au participant par l'enquêteur diététicien lors de la visite de présentation de l'étude et récupéré lors de la seconde visite à domicile. La comparabilité des données de consommations alimentaires obtenues par autosaisie internet et par interview téléphonique par un diététicien a été préalablement évaluée et jugée satisfaisante [29].

Pour les enfants de 6 à 10 ans, l'enregistrement est autosaisi par les parents sur un site internet dédié ou recueilli sur un carnet d'enregistrement récupéré à domicile par l'enquêteur diététicien à l'occasion d'une seconde visite. La qualité des carnets d'enregistrement est vérifiée en présence des parents de l'enfant, afin d'aider à compléter les données recueillies.

3.6.1.6. Auto-questionnaires

Les participants renseignent des auto-questionnaires portant sur l'environnement, la nutrition et les antécédents de maladies chroniques.

3.6.1.7. Auto-questionnaire sur l'environnement, les habitudes alimentaires et la santé (annexe 4)

La partie « environnement » porte sur les habitudes de nettoyage et certaines expositions (auto, UV,...), l'utilisation de produits de soins, ménagers et domestiques et l'usage des pesticides.

D'autres questions portent sur les modes de cuisson des aliments, l'utilisation d'aliments pré-emballés, la consommation d'aliments issus de l'agriculture biologique et l'autoconsommation, les régimes et l'histoire pondérale (11-74 ans).

La partie « santé » porte, chez les enfants (6-17 ans), sur la santé respiratoire et les allergies alimentaires (6-74 ans) et, chez les adultes (18-74 ans) sur les antécédents de maladies cardiovasculaires, de facteurs de risque vasculaire et de diabète.

3.6.1.8. Auto-questionnaire « Food Propensity Questionnaire (FPQ) » (annexe 5)

Le FPQ porte sur la fréquence de consommation habituelle (sur les 12 derniers mois) d'aliments ou de groupes d'aliments occasionnellement consommés (i.e. moins d'une fois par jour).

3.6.1.9. Auto-questionnaire sur l'activité physique et la sédentarité (annexe 6) (3.6.1.12)

3.6.1.10. Auto-questionnaire sur le volet psycho-social de la consommation de fruits et légumes (annexe 7)

Si les enquêtes nutritionnelles permettent de fixer les axes et populations prioritaires des politiques de prévention, elles ne renseignent que très peu la question des contenus stratégiques à travailler dans les actions de prévention et notamment dans les campagnes de communication.

Pour cela, il est recommandé de conduire des enquêtes qui intègrent les déterminants psychosociaux des comportements de santé tels qu'ils sont modélisés dans le champ de la psychologie sociale. Les

interventions (quelle que soit leur nature) sont plus efficaces si elles interviennent sur les déterminants du comportement visé [30].

L'Inpes propose ainsi l'intégration d'un module de questions issues des théories psycho-sociales portant spécifiquement sur la consommation de fruits et légumes.

Une revue systématique récente des déterminants psychosociaux de la consommation de fruits et légumes [31] suggère en effet que les facteurs les plus prédictifs à la fois de la consommation de fruits et légumes et de l'intention d'en consommer sont principalement des variables issues, de deux modèles de psychologie sociale : la théorie du comportement planifié[1] [32] et le modèle intégrateur [33]. Ces variables, introduites dans l'autoquestionnaire « psychosocial » sont l'intention de consommer, les attitudes vis-à-vis de cette consommation, la pression sociale, le contrôle perçu sur cette consommation [2], les habitudes alimentaires[3], les connaissances nutritionnelles et le goût (uniquement pour la consommation de légumes).

La mesure de ces facteurs psycho-sociaux dans l'étude Esteban vise à identifier ceux significativement associés à la consommation de fruits et légumes, cette dernière ne pouvant être quantifiée que par le biais d'une enquête nutritionnelle en population générale. Cela permettra d'identifier, en sus des variables socio-démographiques, les déterminants individuels ou psychologiques sur lesquels travailler en termes de prévention et de communication à destination du grand public.

3.6.1.11. Mode de recueil

Selon le choix exprimé par les participants lors de la visite de présentation à domicile (3.4.2), les auto-questionnaires sont soit auto-saisis sur un site internet dédié et sécurisé par un identifiant et un mot de passe, soit renseignés sur un questionnaire papier. Le remplissage des auto-questionnaires est vérifié lors de la seconde visite et les auto-questionnaires papier sont récupérés lors de cette visite. Seul l'auto-questionnaire sur le volet psycho-social est déposé à la seconde visite à domicile et récupéré par voie postale par des enveloppes T si le participant choisit le remplissage papier.

3.6.1.12. Accélérométrie

L'utilisation de questionnaires constitue la méthode la plus répandue et la moins coûteuse pour estimer l'activité physique dans de grandes études [34]. Toutefois, indépendamment du questionnaire utilisé, cette méthode comporte un certain nombre de limites, notamment en termes d'estimation par le participant de la fréquence et de la durée de l'activité physique [35], conduisant généralement à une sur-estimation du niveau d'activité physique. Par ailleurs, chez les enfants, les questionnaires parviennent difficilement à appréhender les séquences courtes et répétées d'activité physique intense. Pour estimer des facteurs de correction des données issues des questionnaires, une mesure objective de l'activité physique est réalisée sur un sous-échantillon de 1 500 participants (500 enfants 6-17 ans et 1 000 adultes 18-74 ans) durant 7 jours continus à l'aide d'un accéléromètre.

L'activité physique et la sédentarité sont recueillis par le R-paq (auto-questionnaire : annexe 6) et pour le sous-échantillon participant à l'accélérométrie, le R-paq est joint au planning de port de l'accéléromètre de façon à ce que le remplissage de l'auto-questionnaire « activité physique » se fasse à l'issue de la semaine de port de l'accéléromètre. L'accéléromètre est récupéré lors de la seconde visite à domicile.

3.6.1.13. Examen de santé

3.6.1.14. Déroulé de l'examen de santé pour les adultes âgés de 18 à 74 ans

^aLa théorie du comportement planifié (TCP) a démontré sa capacité à prédire de nombreux comportements de santé tels que le port du préservatif, la consommation de drogue, de tabac, d'alcool, de fruit et légumes ou encore la pratique d'une activité physique (cf. Ravis & Sheeran, 2003) et fait régulièrement l'objet de revues de littérature ou de méta-analyses (pour la plus récente voir Rise, Sheeran & Hukkelberg, 2010). De façon synthétique, principalement quatre déterminants sont impliqués dans le modèle TCP : le comportement est prédit par l'intention de réaliser ce comportement, intention elle-même déterminée par trois facteurs : les attitudes, la norme sociale et le contrôle comportemental perçu.

^b Ces 4 déterminants sont issus de la théorie du comportement planifié (Ajzen, 1985).

^c Ce déterminant est issu du modèle intégrateur de Godin (Godin, 2002).

Selon le choix du participant exprimé lors de la visite de présentation à domicile et la proximité géographique d'un CES, l'examen de santé est réalisé soit dans le cadre d'un examen périodique de santé dans un CES de l'Assurance maladie, soit à domicile par un IDE mandaté par le prestataire « examen de santé à domicile ».

Il est demandé aux participants d'être à jeun depuis 12 heures (dosage des triglycérides et de la glycémie) et si ce n'est pas le cas, de noter les prises alimentaires, y compris les boissons, consommées dans l'intervalle (annexe 9). Pour les analyses à visée environnementale, il leur est également demandé de ne pas consommer de poissons et de fruits de mer dans les 72 heures précédant l'examen, et de se laver les cheveux avec un shampoing doux la veille de l'examen.

Celui-ci comprend :

- des mesures anthropométriques : poids, taille, tour de taille, tour de hanches ;
- une série de trois mesures de la pression artérielle ;
- une exploration de la fonction respiratoire par spirométrie ;
- des prélèvements biologiques de sang (88 ml), d'urines (200 ml des premières urines du matin) et de cheveux (environ 50 mg ou 2-3 mm d'épaisseur).
- l'administration d'un questionnaire en face-à-face (annexe 10) portant sur le nom et les coordonnées postales du médecin traitant, l'état de santé (maladies respiratoires, anémie, histoire génésique...), l'exposition environnementale récente, les conditions de réalisation des mesures et des prélèvements biologiques, et le relevé des mesures effectuées (anthropométrie, pression artérielle, EFR) ;
- des dosages immédiats (réalisés dans les laboratoires des CES) comprenant une numération formule sanguine (dont hémoglobine), un bilan lipidique (cholestérol total, HDL, LDL calculé³, triglycérides à jeun), glycémie à jeun et créatininémie ;

Dans un second temps, des dosages centralisés sont réalisés dans des laboratoires habilités :

- ferritine et transferrine (femmes 18-49 ans),
- hémoglobine glyquée ;
- folates plasmatiques (femmes en âge de procréer : 18-49 ans) ;
- biomarqueurs environnementaux priorisés en A et appartenant aux groupes suivants :
 1. PCB-Dioxines-Furanes
 2. Métaux
 3. Benzène
 4. Cotinine
 5. Phtalates
 6. Bisphénol A (libre et total)
 7. Perfluorés
 8. COVs (Composés organiques volatils)
 9. PCB non dioxin like
 10. Polybromés
 11. Pesticides
 12. HAP (Hydrocarbures aromatiques polycycliques)

Une partie des prélèvements biologiques est conservée pour constituer une bibliothèque, afin de disposer de matériel biologique permettant notamment de réaliser des dosages différés dans le temps :

- marqueurs thyroïdiens : TSH + T4 libre et autoanticorps anti-thyroperoxydase dans le sérum
- vitamine D (60-74 ans et un sous-échantillon des 18-59 ans)
- caroténoïdes, rétinol, alpha-tocophérol
- 13 IgE spécifiques d'allergènes respiratoires et/ou alimentaires (18-44 ans)
- biomarqueurs environnementaux priorisés en B et appartenant aux groupes suivants :

³ Calculé selon la formule de Friedwald, en fonction des taux de cholestérol total, cholestérol HDL et de triglycérides (si ceux-ci sont inférieurs à 4 g/l).

- Métaux
- Perfluorés
- COVs
- Pesticides
- HAP (Hydrocarbures aromatiques polycycliques)
- Ethers de glycol
- Dérivés organoétains
- Parabènes
- Mycotoxines

3.6.1.15. Déroulé de l'examen de santé pour les enfants âgés de 6 à 17 ans

L'examen de santé est réalisé au domicile par un infirmier diplômé d'état (IDE) mandaté par le prestataire « examen de santé à domicile ». Il ne nécessite pas de jeûne. Il est demandé aux participants de ne pas avoir consommé dans les 72 heures précédant l'examen, des aliments (poissons et produits de la mer) pouvant interférer avec les dosages environnementaux (annexe 9).

Il inclut :

- des mesures anthropométriques : poids et taille ;
- des prélèvements biologiques de sang (26 ml chez les 6-11 ans, 36 ml chez les 12-17 ans), d'urine (totalité des premières urines du matin) et de cheveux (environ 50 mg ou 2-3 mm d'épaisseur) ;
- l'administration d'un questionnaire en face-à-face précisant des informations sur le médecin traitant, l'état de santé actuel en relation notamment avec les mesures environnementales, la symptomatologie respiratoire, les conditions dans lesquelles les mesures et prélèvements ont été réalisés, et le relevé des mesures anthropométriques ;
- des dosages immédiats (réalisés au laboratoire du CES) comprenant :
 - Une numération formule sanguine (dont hémoglobine) ;

Dans un second temps, des dosages centralisés sont réalisés dans des laboratoires habilités :

- ferritine et transferrine chez ceux ayant une hémoglobine basse ;
- folates plasmatiques (femmes en âge de procréer : 15-17 ans) ;
- vitamine D ;
- 13 IgE spécifiques d'allergènes respiratoires et/ou alimentaires ;
- biomarqueurs environnementaux priorisés en A et appartenant aux groupes suivants :
 1. PCB-Dioxines-Furanes
 2. Métaux
 3. Benzène
 4. Cotinine
 5. Phtalates
 6. Bisphénol A (libre et total)
 7. Perfluorés
 8. COVs (Composés organiques volatils)
 9. PCB non dioxin like
 10. Polybromés
 11. Pesticides
 12. HAP (Hydrocarbures aromatiques polycycliques)

Une partie des prélèvements biologiques est conservée pour constituer une biothèque, afin de disposer de matériel biologique permettant notamment de réaliser des dosages différés dans le temps (jugés non prioritaires):

- marqueurs thyroïdiens : TSH + T4 libre et autoanticorps anti-thyroperoxydase
- caroténoïdes, rétinol, alpha-tocophérol
- biomarqueurs environnementaux priorisés en B et appartenant aux groupes suivants :
 - Métaux
 - Perfluorés

- COVs
- Pesticides
- HAP (Hydrocarbures aromatiques polycycliques)
- Ethers de glycol
- Dérivés organoétains
- Parabènes
- Mycotoxines

3.6.1.16. Recueil des consommations médicales

Un appariement avec les données du Sniiram est réalisé pour recueillir les consommations médicales des participants.

Cette extraction est réalisée à l'aide du Nir et de la date de naissance des participants, recueillis lors de la seconde visite à domicile.

L'extraction du Sniiram porte sur l'ensemble des consommations médicales dans les 12 mois précédant l'examen de santé. Pour des raisons logistiques, les données sont extraites sur des années civiles, c'est-à-dire sur 20 mois précédant l'enquête additionnée à la période de recueil (16 mois), soit un total de 36 mois. Les procédures visant à garantir la confidentialité de ces données sont décrites au paragraphe 4.4.4 ci-dessous.

Pour les participants refusant la transmission des données provenant des caisses d'Assurance Maladie, le recueil des traitements médicamenteux est réalisé lors de la visite à domicile.

3.6.1.17. Géocodage et données contextuelles

L'étude ne comportant pas d'échantillonnage des milieux (air, eau, sols), les seules données utilisées sont celles recueillies par questionnaire. Les caractéristiques de l'exposition aux sources d'émissions polluantes (installations industrielles, émissions liées au trafic routier, etc.), au quartier d'habitation, à la qualité de l'eau ou de l'air, sont complétées à partir de bases de données existantes (localisation des sites industriels à l'adresse, données du trafic routier, mesures de la qualité de l'air disponibles en X et Y, données sur l'habitat à la zone cadastrale, etc).

Pour confronter de manière satisfaisante les données recueillies aux bases de données précises, il convient de disposer de l'adresse complète des participants.

4. Mise en place de l'étude

4.1. Choix du réseau des Centres d'examens de santé

La réalisation des examens de santé dans les centres d'examens de santé, d'une partie des examens de santé à domicile, la réalisation des dosages biologiques immédiats, la préparation des échantillons biologiques en vue de leur conservation en bibliothèque et le rendu des résultats des dosages biologiques immédiats aux participants sont confiés aux centres d'examens de santé de la CnamTS, dans le cadre d'une convention de partenariat InVS / CnamTS / Cetaf. Le choix s'est porté sur les centres d'examens de santé car ils sont présents sur toute la France et ils réalisent habituellement les examens périodiques de santé, qui recourent une bonne partie du protocole de l'étude (annexe 11).

4.2. Recrutement de prestataires

Pour la mise en œuvre de l'étude, il est fait appel à différentes prestations de service :

- Prestation « constitution des bases téléphoniques de sondage » : mise en place de deux bases de sondage constituées respectivement de ménages joignables par téléphone et résidant dans les

zones d'enquête et de ménages joignables par téléphone, résidant dans les zones d'enquête et avec au moins un enfant âgé de 6 à 17 ans.

- Prestation « communication » : orientations stratégiques, nom, logo et identité visuelle.
- Prestation « adaptation du logiciel de recueil des consommations alimentaires » : adaptation (développement d'un module de recueil des recettes, d'un module de recueil du sel ajouté au moment de la préparation et de la consommation) du logiciel NutriXpert© (société MXS, Paris).
- Prestation « développement informatique d'un outil de monitoring » : outil destiné à assurer un suivi des inclusions et de l'avancement de l'étude pour chaque participant (rendez-vous pour les enquêteurs diététiciens, planification des R24 / E24, retour des auto-questionnaires, réalisation de l'examen de santé, etc.).
- Prestation « achat, conditionnement et acheminement du matériel » : cette prestation recouvre l'achat du matériel nécessaire à la mise en œuvre du recueil des données (matériel de mesure, consommables de prélèvements : tubes de prélèvement, cryotubes, étiquettes, etc.), son conditionnement et son acheminement aux enquêteurs de terrain, aux CES et à leurs laboratoires.
- Prestation « monitoring et recueil de données » pour gérer et assurer :
 - le développement des masques de saisie des différents questionnaires,
 - le recrutement et la formation des enquêteurs diététiciens chargés des visites à domicile et de la plateforme téléphonique (appels de proposition de participation et R24 par téléphone),
 - la réalisation des appels de proposition de participation,
 - la réalisation des visites à domicile :
 - administration des questionnaires en face-à-face,
 - remise puis récupération des documents afférents à l'étude (consentements, consignes, autoquestionnaires, etc.).
 - la réalisation de l'enquête alimentaire,
 - la réalisation de l'accélérométrie sur un sous-échantillon,
 - la saisie informatique des données (auto-questionnaires format papier, carnets d'enregistrement de 24 heures pour les enfants 6-17 ans),
 - le suivi quotidien de la base de gestion et de suivi de l'étude,
 - la validation des données (contrôle de cohérence des questionnaires, qualité des données de consommations alimentaires),
 - la liaison avec les partenaires et prestataires chargés de : la constitution des bases téléphoniques de sondage, l'examen de santé en CES et les dosages biologiques immédiats, l'examen de santé à domicile, le transport d'échantillons biologiques,
 - le transfert sécurisé des données recueillies vers l'InVS,
 - le transfert sécurisé des données relatives au NIR crypté à la CnamTS.
- Prestation « examen de santé à domicile » (dans les zones où les CES ne souhaitent pas assurer leur réalisation)
- Prestation « transport d'échantillons biologiques » chargé de réaliser et assurer :
 - le transfert des échantillons des laboratoires des CES vers la biothèque,
 - le transfert des échantillons entre la biothèque et les laboratoires spécialisés chargés des dosages centralisés.
- Prestation « biothèque »
- Prestations « dosages centralisés » :
 - dosages nutritionnels : vitamine B9, vitamine D, rétinol (vitamine A), alpha-tocophérol (vitamine E), caroténoïdes, transferrine et ferritine,
 - sensibilisation aux allergènes respiratoires et alimentaires (IgE spécifiques),
 - dosage des biomarqueurs environnementaux.

Tous les prestataires sont désignés à l'issue de procédures d'appels d'offres organisées par l'InVS et travaillent selon des cahiers des charges rédigés par l'InVS.

4.3. Communication

Plusieurs cibles de communication ont été identifiées :

- grand public et associations,
- participants,
- partenaires,
- décideurs,
- scientifiques,
- professionnels de santé (médecins, infirmiers...).

Outre les documents déjà décrits auparavant : lettre d'information, brochure, formulaire de consentement, un certain nombre d'outils sont mis en place pour assurer la communication de l'étude.

4.3.1.1. Site internet dédié

Cet outil de communication, stratégique sur la durée de l'étude participe à sa médiatisation et assure la transparence avec l'ensemble des parties prenantes. Sont publiés sur ce site des informations sur l'état d'avancement de l'étude (taux de recrutement des participants, retour sur le déroulement...), des bulletins périodiques d'information, des actualités. Il comprend une rubrique « nous contacter ». Par ailleurs, l'ensemble des documents de l'étude (lettres d'information, consentements...) est téléchargeable à partir de ce site internet.

Il est mis en place en amont du démarrage de l'étude.

4.3.1.2. Autres outils d'information

- Travail de relation avec la presse (en amont avec identification des services de presse/journaux/journalistes appropriés), communiqués de presse, événement de presse annonçant la période de recrutement pour assurer la publicité et le démarrage de l'étude.
- Outils d'information (brochures, affiches).
- Affiches ou posters pour les scientifiques.
- Articles dans des revues spécialisées pour les professionnels de santé.
- Matériel pour les CES et les sociétés de service.
- Information spécifique à destination des enfants (consentement adapté).
- Interventions scientifiques dans diverses conférences et colloques précédant l'étude avec présentations disponibles sur le site web.
- Communication à destination des décideurs et du public :

La communication aux décideurs politiques et au public sera organisée au niveau national d'une manière coordonnée. Les résultats de l'étude feront l'objet d'une large diffusion qui sera pour la plupart gratuite, en français, facile à trouver et en langage non technique. Il s'agira essentiellement de communiqués et dossiers de presse, de publication d'articles dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire et d'autres revues et de colloques destinés aux professionnels et associatifs.

Ils seront simultanément rendus disponibles sur le site web dédié.

4.4. Transferts, stockage et sécurité des informations

4.4.1. Bases de données de l'étude

Le numéro d'identification Esteban comprendra 1 lettre et 4 chiffres : 1 lettre représentant la classe d'âge du participant : adulte (A) ou enfant (E), 1 chiffre représentant la super-région enquêtée, et 3 chiffres propres à l'étude.

4.4.1.1. Données centralisées par le prestataire « monitoring et recueil des données »

Ce paragraphe présente les données qui seront centralisées par le prestataire « monitoring et recueil des données ». Le prestataire dans le cadre de l'étude doit sauvegarder toutes les données recueillies dans un système de même niveau de sécurité que celui requis pour obtenir l'agrément « hébergeur de données de santé ».

- Les bases téléphoniques de « sondage – adresses » : réalisées et hébergées par le prestataire de bases téléphoniques de « sondage – adresses » puis transmises par l'InVS au prestataire « monitoring et recueil des données ». Ces bases seront utilisées par le prestataire « monitoring et recueil des données » pour contacter les personnes afin de leur demander leur accord de participation à l'étude.
- Les fichiers créés par le prestataire « monitoring et recueil des données » :
 - Les fichiers comportant des données identifiantes

A : Fichier « identifiant » qui fait le lien entre les données identifiantes (nom, prénom, adresse, numéros de téléphone, e-mail) et le numéro d'identification Esteban.

B : Fichier qui fait le lien entre le numéro d'identification Esteban et le login et le mot de passe du participant pour le remplissage des auto-questionnaires par internet.

C : Fichier qui fait le lien entre le numéro d'identification Esteban et le numéro d'examen de santé à 5 chiffres et 1 lettre : numéro du CES à 2 chiffres dont dépend le participant, un numéro séquentiel à 3 chiffres et une lettre pour la classe d'âge de l'enquêté : adulte (A) ou enfant (E).

D : Fichier qui fait le lien entre le numéro d'identification Esteban et les coordonnées du médecin traitant lorsque le participant demande que les résultats lui soient transmis, et comprenant le numéro d'examen de santé (pas de données directement nominatives hormis celles du médecin traitant).

E : Fichier pour l'appariement au Sniiram. Le fichier comprend le numéro d'identification Esteban ainsi que le Nir crypté au moment de la saisie. Si le participant n'est pas la personne « ouvrant-droit » à la couverture sociale de l'Assurance maladie (cas des enfants et de quelques adultes), il communique de plus le Nir de la personne « ouvrant-droit ». Pour les enfants qui sont bénéficiaires des 2 parents, le fichier comprend le Nir crypté de chacun des 2 parents. Il comprend également le sexe et la date de naissance du participant. Ce fichier est créé par le prestataire de monitoring puis transféré de façon sécurisée uniquement à la CNAM-TS, en fin d'enquête. Le NIR sera crypté à la saisie, à l'aide d'une clé de chiffrement asymétrique (GPG) fournie par le service Moise (Maîtrise d'Ouvrage Informatique de la Stratégie et des Etudes) de la Direction de la Stratégie, des Etudes et des Statistiques de la CnamTS. Avant chiffrement, un contrôle sur la clef matriculaire, les 2 derniers chiffres du Nir, permettra de vérifier la bonne saisie de celui-ci.

- La base de gestion et suivi de l'étude

Les informations contenues dans les fichiers de cette base sont : les nom, prénom, numéros de téléphone, adresse, e-mail, numéro d'identification Esteban, numéro d'examen de santé du participant, l'identification de l'enquêteur, le suivi des inclusions tel que : les dates des rendez-vous pris pour les deux visites à domicile, le tirage au sort des jours de l'enquête alimentaire, le retour des auto-questionnaires, les dates de réalisation des enquêtes alimentaires, le retour du formulaire de consentement, le lieu de réalisation de l'examen de santé, la date de rendez-vous pour l'examen de santé... Cette base sera accessible aux différents acteurs de l'étude par le biais d'une application extranet. Chaque acteur aura un profil spécifique donnant des droits d'accès restreints, décrits au 4.4.3.1 (Administrateur informatique, Administrateur fonctionnel, Utilisateur InVS, Prestataire « monitoring et recueil des données », Enquêteur-diététicien, Médecin/Référent CES, Directeur/Référent laboratoire).

- Les données de l'étude issues du recueil des questionnaires

F : Données de l'étude issues du recueil des questionnaires face à face lors des deux visites à domicile (recueillies par CAPI), comprenant des variables sur la résidence et l'environnement (environnement, logement, chauffage et ventilation), la santé générale (uniquement pour les adultes : santé perçue, carte des maladies, antécédents médicaux), la consommation de tabac, les loisirs et les caractéristiques socio-économiques et démographiques (dont la profession et le niveau de vie), et le numéro d'identification Esteban (pas de données directement nominatives).

G : Données de l'étude issues du recueil du questionnaire en face à face « examen de santé » (questionnaire papier (PAPI), administré lors de l'examen de santé réalisé au CES ou à domicile puis saisi par le prestataire « monitoring et recueil des données ») comprenant des variables sur la santé actuelle, l'exposition environnementale récente, les conditions de mesure, les mesures anthropométriques et cliniques, la santé respiratoire, et comprenant le numéro d'examen de santé (pas de données directement nominatives).

H : Données de l'étude issues du recueil des auto-questionnaires (sur l'environnement, la nutrition et la santé, sur le questionnaire de propension alimentaire, sur l'activité physique et la sédentarité et sur le volet psycho-social de l'alimentation) recueillies par internet (CAWI) ou par questionnaire papier (PAPI) puis saisies par le prestataire de monitoring et recueil des données, comprenant le numéro d'identification Esteban (pas de données directement nominatives).

4.4.1.2. Données centralisées à l'InVS

Les données d'identification (à l'exception du Nir), des bases téléphoniques de sondage-adresses, de gestion et suivi de l'étude, des questionnaires, des dosages biologiques immédiats seront transmises en cours et en fin d'enquête à l'InVS. Les données des dosages biologiques centralisés, de gestion de la bibliothèque et de consommation médicale seront transmises après l'enquête terrain à l'InVS. Afin de garantir la sécurité des données au cours de leur transmission, les fichiers seront cryptés avec une clé de chiffrement asymétrique et seront déposés sur une porte d'entrée du serveur de l'InVS par un protocole FTP.

4.4.1.3. Données transmises à l'InVS par le prestataire « bases téléphoniques de sondage »

Les bases téléphoniques de « sondage – adresses » : réalisées et hébergées par le prestataire de bases téléphoniques de « sondage – adresses » puis transmises par l'InVS au prestataire « monitoring et recueil des données ».

4.4.1.4. Données transmises à l'InVS par le prestataire « monitoring et recueil des données »

Les données d'enquête et les données identifiantes seront transmises à l'InVS dans des fichiers séparés :

- Les fichiers comportant des données identifiantes

J : Fichier de suivi des appels comprenant les 31 000 ménages (bases adultes/enfants) issus des bases téléphoniques de sondage avec le nombre d'appels et le statut de chaque ménage : injoignable, refus, acceptant... Ce fichier sera transféré à l'InVS en fin d'étude.

A : Fichier « identifiant » qui fait le lien entre les données identifiantes (nom, prénom, adresse, numéros de téléphone, e-mail) et le numéro d'identification Esteban. Ce fichier sera transféré à l'InVS en fin d'étude et stocké séparément des autres fichiers de l'étude selon le schéma de Shamir.

C : Fichier qui fait le lien entre le numéro d'identification Esteban et le numéro d'examen de santé à 5 chiffres et 1 lettre. Ce fichier sera transféré à l'InVS en fin d'étude.

D : Fichier qui fait le lien entre le numéro d'identification Esteban et les coordonnées du médecin traitant lorsque le participant demande que les résultats lui soient transmis, et comprenant le numéro d'examen de santé (pas de données directement nominatives hormis celles du médecin traitant).

Ces données seront transmises en fin d'enquête à l'InVS. Les coordonnées du médecin traitant, conservées séparément des données d'enquête, seront utilisées par l'InVS pour transmettre les résultats des analyses biologiques centralisées.

- Les fichiers issus de la base de gestion et suivi de l'étude

Leurs données seront issues de la base de données de gestion et suivi de l'étude sans données nominatives et transmises tous les 3 mois pendant l'enquête terrain.

- Les données de l'étude issues du recueil des questionnaires

F : Données de l'étude issues du recueil des questionnaires en face à face (par CAPI), transmises toutes les semaines pendant la phase de montée en charge (4 premiers mois de l'enquête terrain) puis bimensuellement à l'InVS.

G : Données de l'étude issues du recueil du questionnaire en face à face « examen de santé » (questionnaire papier (PAPI), administré lors de l'examen de santé réalisé au CES ou à domicile puis saisi par le prestataire « monitoring et recueil des données »), transmises toutes les semaines pendant la phase de montée en charge puis bimensuellement à l'InVS.

H : Données de l'étude issues du recueil des auto-questionnaires. Ces données seront transmises toutes les semaines pendant la phase de montée en charge puis bimensuellement à l'InVS.

4.4.1.5. Données transmises à l'InVS par la société MXS

I : Fichiers des données alimentaires, hébergés par la Société MXS qui a mis au point l'application MXS-épidémiologie permettant de collecter les données issues de l'enquête alimentaire téléphonique : rappels des 24 heures et enregistrements des 24 heures, et transmis quotidiennement à l'InVS, comprenant le numéro d'identification Esteban.

4.4.1.6. Données transmises à l'InVS par les laboratoires

K : Fichiers des mesures biologiques comprenant les résultats des dosages biologiques immédiats effectués par les laboratoires des centres d'examen de santé à la suite de l'examen de santé et comprenant le numéro d'examen de santé. Ces données anonymes seront transmises par les laboratoires des centres d'examen de santé à l'InVS.

K' : Fichiers des mesures biologiques comprenant les résultats des dosages biologiques centralisés effectués par les laboratoires, après la réalisation de l'enquête et comprenant le numéro d'examen de santé. Les données anonymes seront transmises par les laboratoires à l'InVS.

Si la démarche de cryptage s'avère compliquée pour les laboratoires (qui ne transmettront que des données complètement anonymisées), le dépôt pourra se faire par un protocole https ou par l'envoi d'un courriel sécurisé (crypté).

4.4.1.7. Données transmises à l'InVS par le prestataire de biothèque

L : Fichiers des collections biologiques comprenant les volumes de prélèvements, les volumes stockés en biothèque et le numéro d'examen de santé. Ces fichiers seront créés par le prestataire de biothèque et transmis mensuellement à l'InVS.

4.4.1.8. Données transmises à l'InVS par la Cnam-TS

M : Données de consommation médicale transférées par la Cnam-TS à l'InVS comprenant le numéro d'identification Esteban du participant.

4.4.2. Données de géocodage

L'adresse des participants sera géocodée en coordonnées X, Y lambert étendu afin de confronter ces données aux bases de données existantes sur la localisation des sites industriels, les données du trafic routier, les mesures de la qualité de l'air disponibles, les données sur l'habitat à la zone cadastrale.

4.4.3. Les applications spécifiques

4.4.3.1. Application extranet de gestion et suivi de l'étude

L'accès aux données nécessaires à la gestion et au suivi du « terrain » de l'étude se fera par le biais d'une « application de gestion et suivi de l'étude », selon des droits particuliers accordés en fonction du profil de l'utilisateur.

L'équipe projet de l'InVS, les CES et leurs laboratoires, les infirmiers diplômés d'Etat (IDE), ainsi que le prestataire « monitoring et recueil des données », incluant les enquêteurs (plateforme téléphonique et terrain), auront accès à cette application.

Cette application, accessible par internet, sera soumise à des mesures de sécurité visant à garantir son intégrité et sa confidentialité via un login et un mot de passe sécurisé (8 caractères minimum avec au moins une majuscule, un chiffre, une minuscule et un caractère de ponctuation) attribués à chaque utilisateur.

Les login/mots de passe seront fournis aux utilisateurs de l'application par l'administrateur du prestataire qui aura développé l'application. Chaque utilisateur aura la possibilité de changer à tout moment son mot de passe.

Les groupes d'utilisateurs suivants seront définis :

- Administrateur informatique
- Administrateur fonctionnel
- Utilisateur InVS (comprenant l'équipe projet et les statisticiens du projet Esteban)
- Prestataire monitoring et recueil des données
- Enquêteur (enquêteurs-diététiciens du prestataire monitoring et recueil des données)
- IDE (infirmiers diplômés d'état réalisant l'examen de santé à domicile)
- Médecin/Référent des CES (médecin responsable et référent du CES)
- Directeur/Référent Laboratoire des CES (directeur du laboratoire et personne chargée de la mise en place de l'étude dans le laboratoire rattaché au CES).

Chaque groupe accédant aux données de gestion et suivi de l'étude via cette application extranet dispose d'un ensemble de droits (exemple : zone géographique, données du CES (date de l'examen, examen réalisé, reporté...), données questionnaires (date de remplissage, version papier ou internet)...) définis par l'équipe projet Esteban de l'InVS :

- le groupe « Utilisateur InVS » aura accès à toutes les données sauf les nom, prénom, adresse (mis à part le code postal);
- le groupe « Prestataire de monitoring et recueil de données » aura accès à toutes les données ;
- le groupe « Enquêteur » aura accès aux données des participants de leur zone géographique ;
- le groupe « IDE » aura accès aux données des participants de leur zone géographique ;

- le groupe « Médecin/Référent CES » aura accès à toutes les données régionales de la zone géographique que couvre leur CES ;
- le groupe « Directeur/Référent Laboratoire du CES » aura accès à toutes les données régionales de la zone géographique que couvre le CES auquel il est rattaché.

Chaque groupe sera ainsi limité à ses données géographiques, techniques et/ou thématiques. Ce paramétrage se fera par l'administrateur fonctionnel du prestataire qui développera l'application, en accord avec l'équipe projet Esteban.

4.4.3.2. Application web pour la saisie des auto-questionnaires

Pour les auto-questionnaires, la saisie des données pourra être réalisée via des questionnaires web accessibles aux participants par un login et un mot de passe, à partir de l'espace participant du site web de communication de l'étude. Les fonctionnalités de ces auto-questionnaires web devront permettre au participant d'accéder plusieurs fois à son questionnaire si nécessaire pour la saisie. Le participant ne pourra accéder qu'à son seul questionnaire.

Lorsque le participant choisira de remplir le questionnaire sur papier, celui-ci sera saisi, dans l'application, par le prestataire « monitoring et recueil des données ».

4.4.3.3. Application de saisie des questionnaires face à face

Pour les questionnaires en face à face, la saisie des données sera réalisée sous questionnaires CAPI accessibles sur les ordinateurs PC des enquêteurs. L'accès à ces données sera sécurisé par un login et un mot de passe attribués à chaque enquêteur. Les données saisies seront transférées tous les soirs sur le serveur de la société prestataire de « monitoring et recueil des données », via un transfert sécurisé de type FTP.

4.4.4. Stockage et conservation des données

4.4.4.1. Chez les prestataires

Les données stockées chez les prestataires seront sur le serveur :

- de la société prestataire « bases téléphoniques de sondage - adresses » pour les bases téléphoniques de sondage-adresses
- de la société prestataire « monitoring et recueil des données » pour :
 - o les bases téléphoniques de sondage-adresses (J)
 - o les fichiers identifiants (A, B, C, D)
 - o la base de données de gestion et suivi de l'étude
 - o les données issues du recueil des questionnaires (D, F, G, H)
 - o le fichier de données pour l'appariement au Sniiram (E)

La destruction, mentionnée dans le cahier des clauses techniques et particulières du prestataire, de tous les fichiers et bases de données sera faite avec l'accord de l'InVS au maximum un an après la fin de l'enquête terrain (automne 2015).

- des laboratoires pour les données des dosages biologiques immédiats (K) et centralisés (K')
- du prestataire biothèque pour la base de données des collections biologiques (L)

Il sera exigé des prestataires le même niveau de sécurité que celui en vigueur à l'InVS (serveur de base de données sécurisé, protection des accès aux locaux des serveurs, etc.).

4.4.4.2. A l'InVS

Les différents fichiers seront stockés sur un serveur de l'InVS, après leur transfert sécurisé.

Au sein de l'InVS, les données seront stockées dans un répertoire avec un accès limité aux seules personnes devant traiter les données.

Les données sources, non identifiantes, seront accessibles en lecture seule uniquement, de manière à garantir leur intégrité. Elles seront stockées sur un répertoire indépendant et sécurisé à l'InVS, auquel seuls les membres de l'équipe projet, les statisticiens et les scientifiques référents thématiques de l'étude auront l'accès par un mot de passe (référents en biosurveillance, en surveillance des maladies respiratoires, des maladies cardiovasculaires, du diabète ou en surveillance nutritionnelle).

L'InVS séparera également physiquement les données issues des fichiers identifiants (**A, C, D**) des autres données. Elles ne seront pas conservées en base et seront stockées selon le schéma de Shamir.

La connexion entre les données identifiantes et les autres données ne sera réalisée que pour adresser aux individus enquêtés les résultats des dosages biologiques centralisés, et répondre à des besoins précis comme de permettre aux participants (et/ou à leurs représentants légaux dans le cas des mineurs) d'exercer leur droit d'accès, de rectification ou d'opposition, notamment en ce qui concerne la participation à la bibliothèque.

Les nom, prénom et adresse des personnes enquêtées, ainsi que les nom, prénom et adresse des médecins traitants, seront conservés pendant 5 ans après la fin de l'enquête terrain afin de permettre, d'une part l'envoi aux personnes enquêtées des résultats des analyses réalisées après la fin de collecte des données et, d'autre part, la sollicitation éventuelle de leur consentement à l'utilisation de leurs échantillons biologiques stockés en bibliothèque pour toute nouvelle étude en dehors des thématiques de l'étude Esteban.

Les autres données individuelles non identifiantes seront conservées 30 ans après la fin de la collecte sauf les données de géolocalisation issues du fichier des adresses des enquêtés qui seront conservées 20 ans.

4.4.5. Le NIR

Le NIR sera crypté à la saisie, à l'aide d'une clé de chiffrement asymétrique (GPG) fournie par le service Moise (Maîtrise d'Ouvrage Informatique de la Stratégie et des Etudes) de la Direction de la Stratégie, des Etudes et des Statistiques de la CnamTS. Seule la CnamTS pourra déchiffrer cette information.

Le NIR crypté, la date de naissance et le sexe du participant seront conservés par le prestataire. A la fin de l'enquête, ils seront transmis à la CnamTS, avec le numéro d'identification Esteban du participant, selon un protocole sécurisé, pour permettre l'extraction des données de consommation médicale depuis le Sniiram. Le service Moise de la CnamTS réalisera la première anonymisation permettant de reconstruire le numéro anoSniir1. Ce service transmettra au Centi (Centre national de traitement informationnel) d'Evreux de la CnamTS le numéro anoSniir1 et le numéro d'identification Esteban. Le Centi d'Evreux réalisera la deuxième anonymisation permettant d'obtenir anoSniir2. Il extraira alors du Sniiram les données de consommation médicale (actes médicaux, actes biologiques, consommations médicamenteuses, coût des soins), les données de prise en charge pour Affection de longue durée (ALD) et les données hospitalières du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Ces données seront alors transmises par le Centi d'Evreux à l'InVS, accompagnées seulement du numéro d'identification Esteban du participant.

Le circuit des données est présenté dans le schéma suivant (Figure 5).

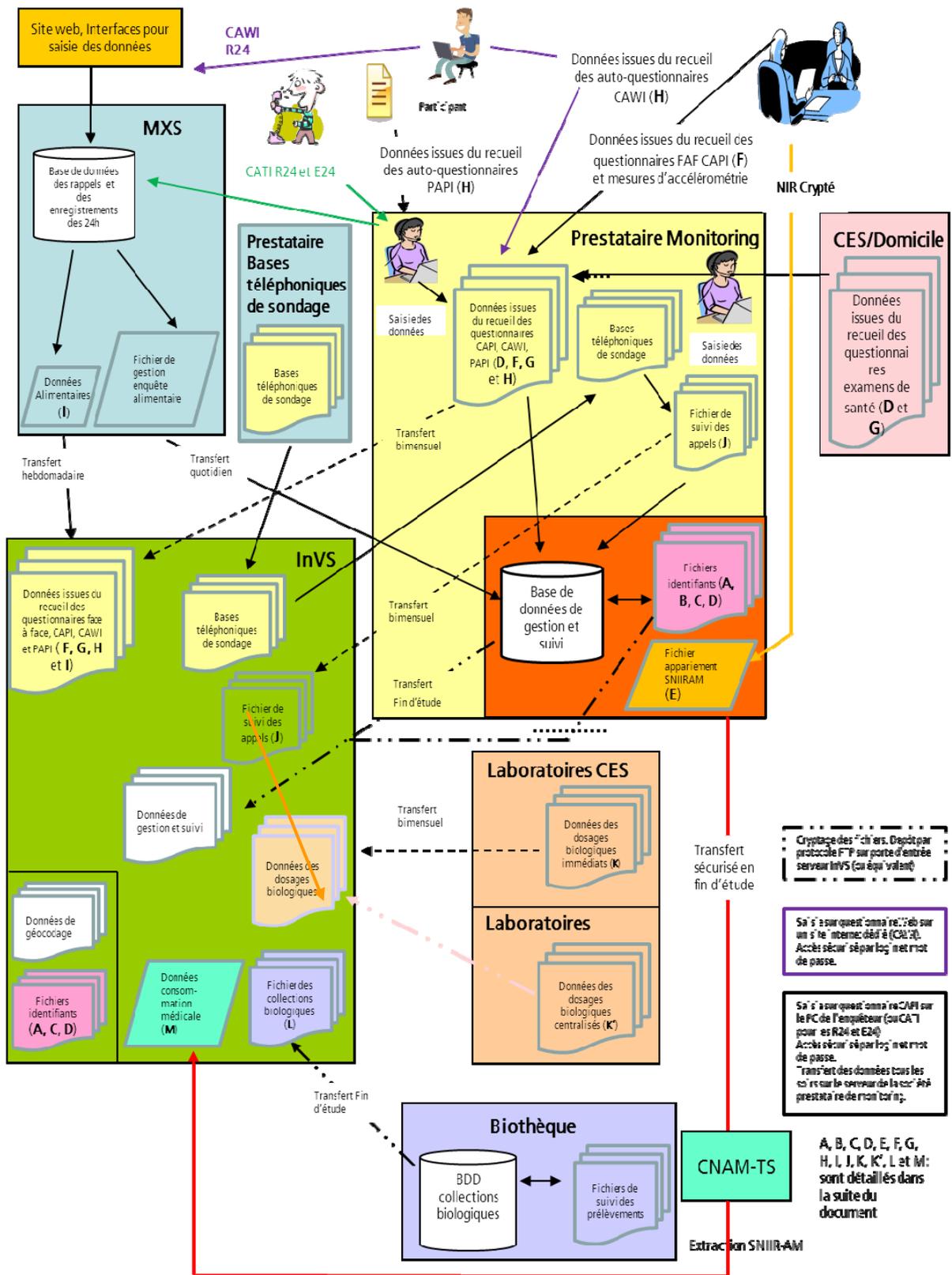


Figure 5 : schéma de circuit des données

4.5. Aliquotage, transferts et stockage des échantillons biologiques

Pour les prélèvements réalisés à domicile : les prélèvements biologiques (sang, urines, cheveux) sont transportés entre +4 et +10°C vers le laboratoire du CES le plus proche par l'IDE mandatée par le prestataire.

Pour les prélèvements réalisés au CES : ils sont directement acheminés vers le laboratoire du CES ou le laboratoire de ville prestataire du CES pour y être traités.

Dans les 2 cas, les conditions de transport (abri de la lumière, entre +4°C et + 10°C) doivent être respectées. Le délai de transport entre le lieu de prélèvement et le laboratoire doit être court de manière à permettre l'aliquotage des prélèvements dans les meilleurs délais (le temps entre le prélèvement sanguin et l'aliquotage doit être inférieur à 3 heures).

A réception des prélèvements, les laboratoires effectuent un contrôle afin de vérifier la conformité et l'intégrité des prélèvements. Ils vérifient en particulier la concordance entre le nombre de prélèvements/tubes, leur étiquetage et le numéro de l'examen clinique et biologique qui figure sur la fiche de suivi des prélèvements. La personne réceptionnant les prélèvements complète les « fiches de suivi » en notant les dates et heures de réception des prélèvements.

Etude Esteban (étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition)									
SCHEMA D'ALIQUOTAGE SANG ADULTES V=88 mL				Effectif N=4400					
Type de tube	Nb tube	Vol attendu (mL)	Matrice/vol	Analyses faites au CES	Nb tubes x Vol	Nb aliquots	Analyses centralisées et différées	Type d'utilisation	Type insert / bouchon
Tube EDTA (vol selon CES)	1	4	Sang total : 2 ml	NFS, Hb	2x0,5 ml	2	HbA1c	Nutrition	Rose
Selon pratique habituelle du CES									
EDTA trace élément (6 ml)	1	6	Sang total : 1 ml		2x0,5 ml	2	Pb	Biosurveillance	Bleu
Ref : 368381			Plasma : 2 ml		4x0,5 ml	4		Biothèque	Jaune 2 ml plasma
Tube antiglycolytique (5 ml)	1	3	Plasma : 1-2 ml	Glycémie pour TOUS	2x0,5 ml	2		Biothèque	Gris 1 ml plasma
NaF + Na-citrate + Acide Citrique + EDTA									
Ref : 2VF053SFC									
Tube sec (5 ml)	1	5		Triglycérides, Cholestérol total HDL cholestérol, créatinine					
Selon pratique habituelle du CES									
				Sérum 2 ml					
					3x5 ml	3	PCB, dioxines, furanes, OC spécifiques	Biosurveillance	Bouchon vert
					2x0,2 ml	2	Vitamines D, folates	Nutrition	Rouge
Tube sec (10 ml)	7	70	Sérum : 30-40 ml		4x0,5 ml	4	trans-antagonistes, caroténoïdes, α tocophérol, rétinol, ferritine	Nutrition	Orange
					2x0,5ml	2	Hormones thyroïdes & Ac	Biothèque	Blanc 1 ml sérum
					3x0,5 ml	3	IgE Spécifiques	Maladies chroniques	Maron
					5x2 ml	5	Perfluorés, polybromés ou COVs	Biosurveillance	Bouchon bleu
					6x1 ml	6	OC spécifiques + biothèque	Biosurveillance	vert 2 ml sérum
Volume prélevé (mL)	11	88				33			
Quantité total sang	88	Nb cryotubes 1 ml							
Nb tubes prélèvement	11	Nb cryotubes 2 ml							
Nb aliquots	32	Nb cryotubes 5 ml							

Figure 6 : Schéma d'aliquotage pour la matrice sang chez les adultes

Etude Esteban (étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition)									
SCHEMA D'ALIQUOTAGE SANG ENFANTS 12-17 ANS V=36mL				Effectif N=550					
Type de tube	Nb tube	Vol attendu	Matrice/vol	Dosages immédiats	Nb tubes x Vol	Nb aliqots	Dosages centralisés et différés	Type d'utilisation	Type insert / bouchon
EDTA trace élément (6 ml)	1	6	Sang total : 2 ml	NFS Hb	2x0,5 ml	2	Pb	Biosurveillance	Bleu
			Plasma : 1,5 - 2 ml		4x0,5 ml	4		Biothèque	Jaune
Sec (10 ml)	3	30	Sérum : 15-17 ml		2x5 ml	2	OC spécifiques ou perfluorés polybromés	Biosurveillance	Bouchon vert
					1x0,2 ml	1		Vitamines D	Nutrition
					2x0,5 ml	2	Ferritine, Transferrine	Nutrition	Orange
					3x0,5 ml	3	IgE spécifiques	Maladies chroniques	Maron
					3x1 ml	3	COVs ou perfluorés polybromés	Biosurveillance	vert
2x0,5 ml	2	Horm thyroïdes & Ac	Biothèque	Blanc	1 ml sérum				
Volume prélevé (mL)	4	36				19			
			Nb cryotubes 1 ml						
			Nb cryotubes 2 ml						
			Nb cryotubes 5 ml						
SCHEMA D'ALIQUOTAGE SANG ENFANTS 6-11 ANS V=26mL				Effectif N=550					
Type de tube	Nb tube	Vol attendu	Matrice/vol	Analyses faites au CES	Nb tubes x Vol	Nb aliqots	Analyses différées	Type d'utilisation	Type insert / bouchon
EDTA trace élément (6ml)	1	6	Sang total : 2 ml	NFS Hb	2x0,5 ml	2	Pb	Biosurveillance	Bleu
			Plasma : 2 ml		4x0,5 ml	4	Biothèque	Biothèque	Jaune
Sec (10 ml)	2	20	Sérum : 10-12 ml		1x5 ml	1	OC spécifiques ou perfluorés polybromés ou COVs	Biosurveillance	Bouchon vert
					1x0,2 ml	1		Vitamines D	Nutrition
					2x0,5 ml	2	Ferritine, Transferrine	Nutrition	Orange
					3x0,5 ml	3	Ig E spécifiques	Maladies chroniques	Maron
					2x1 ml	2	perfluorés polybromés ou COVs	Biosurveillance	vert
2x0,5 ml	2	Horm thyroïdes & Ac	Biothèque	Blanc	1 ml sérum				
Volume prélevé (mL)	3	26				17			
			Nb cryotubes 1 ml						
			Nb cryotubes 2 ml						
			Nb cryotubes 5 ml						

Figure 7 : Schéma d'aliquotage pour la matrice sang chez les enfants

Etude Esteban (étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition)							
SCHEMA D'ALIQUOTAGE URINES ADULTES & ENFANTS 12-17 ANS							
Flacon prélèvement	Volume prélevé		Nb aliquots	Type de cryotube	Nb tubes / Vol	Volume (mL)	Type insert / bouchon
Flacon à urines (V=250 mL)	180 - 200 mL	→	1	20 mL	1x20 mL	20	rouge
			8	2 mL	8x2 mL	16	jaune
			4	1 mL	4x1 mL	4	rose
			12	10 mL	12x10 mL	120	vert
			8	5 mL	8x5 mL	40	bleu
			33			200	
SCHEMA D'ALIQUOTAGE URINES ENFANTS 6-11 ANS							
Flacon prélèvement	Volume prélevé		Nb aliquots	Type de cryotube	Nb tubes / Vol	Volume (mL)	Type insert / bouchon
Flacon à urines (V=250 mL)	150 mL	→	1	20 mL	1x20 mL	20	rouge
			3	2 mL	3x2 mL	6	jaune
			4	1 mL	4x1 mL	4	rose
			10	10 mL	10x10 mL	100	vert
			4	5 mL	4x5 mL	20	bleu
			22			150	

Figure 8 : Schéma d'aliquotage pour la matrice urine chez les adultes et les enfants

Les prélèvements de sang et d'urines traités et aliquotés en cryotubes (figures 6, 7 et 8) sont transitoirement stockés à -20°C ou -80°C selon les possibilités du laboratoire, dans l'attente d'un transfert vers une biothèque où ils sont tous conservés à -80°C. Le délai de conservation transitoire dans les laboratoires des CES est compris entre 1 et 2 mois. La température de conservation transitoire est consignée dans la fiche de suivi des prélèvements.

Les échantillons sont transportés des laboratoires vers la biothèque par une société prestataire spécialisée dans le transport des échantillons biologiques. Etant donné leur nature, les prélèvements biologiques sont traités comme des spécimens diagnostiques et leur transport obéit à la législation en vigueur et aux recommandations des bonnes pratiques de transport [36-38] (carboglace, Poolbox® avec insert, Diagnobag®). La durée de ce transport est de 24 heures et ne doit pas, dans tous les cas, dépasser 48 heures.

Le prestataire doit notifier à l'InVS tous les incidents survenus lors de ce transport (retard de livraison, rupture de la chaîne du froid, mauvais étiquetage...). Un bordereau de transport accompagne tous les échantillons biologiques transportés.

4.6. Biothèque

Le terme « biothèque » désigne une collection d'échantillons biologiques. Le terme « biobanque » (ou CRB - Centres de ressources biologiques) décrit un mode d'organisation et de gestion d'un ensemble de collections d'échantillons biologiques ou biothèques.

La biothèque doit permettre de :

- A terme rapproché :
 - Collecter de façon centralisée les prélèvements pour le dosage ultérieur des biomarqueurs,

- refaire des analyses ne satisfaisant pas aux critères de qualité,
- vérifier des résultats dépassant un seuil sanitaire ou médico-légal.
- A terme plus éloigné :
 - doser des polluants émergents non connus ou non dosables au moment de l'étude,
 - doser des substances biologiques non retenues initialement (pertinence réévaluée, nouvelles méthodes analytiques ou méthodes existantes améliorées entraînant une diminution des coûts et une réduction des volumes nécessaires, nouveaux financements etc.),
 - doser des substances pertinentes suite à l'amélioration des connaissances et des techniques (biomarqueurs d'effets spécifiques d'expositions...),
 - vérifier la stabilité dans le temps des échantillons,
 - répondre à des saisines des tutelles, notamment en cas d'événement sanitaire exceptionnel,
 - réaliser des études ad-hoc et de recherche, en ouvrant la biothèque aux partenaires et équipes de recherche extérieures.

La participation à la « biothèque long terme » - la partie de la collection biologique pour laquelle aucun dosage n'est prévu dans le protocole - est proposée aux participants de façon séparée. Le restant de la collection biologique est conservé dans une biobanque pour constituer une biothèque, afin de disposer de matériel biologique pour répondre aux problèmes de santé publique émergents. Un consentement spécifique est demandé à cet effet.

5. Gestion de la qualité

5.1. Principes généraux

Compte tenu du schéma multicentrique de l'étude, faisant intervenir le réseau des centres d'examen de santé de l'Assurance maladie et plusieurs prestataires (chapitre 4), des procédures qualité sont mises en place afin d'assurer, dans l'espace et pendant toute la durée de l'étude, l'homogénéité, la reproductibilité et la cohérence du recueil des données. Ces procédures portent sur :

- la rédaction de procédures opérationnelles standards,
- la rédaction de guide pour les enquêteurs
- la qualification et la formation des intervenants,
- la fourniture et l'entretien du matériel d'étude,
- la traçabilité du recueil des données (questionnaires, mesures cliniques et paracliniques, prélèvements biologiques, dosages biologiques immédiats et centralisés), des systèmes analytiques (matériels de mesure et de dosages biologiques), des échantillons biologiques (transferts et stockage en biothèque),
- la mise en place d'un outil de gestion des inclusions,
- la qualité, l'intégrité et la sécurité des bases de données informatiques,
- les contrôles interne et externe de la qualité.

Les obligations en matière de qualité sont mentionnées dans les conventions signées avec les partenaires et les cahiers des charges des prestataires. L'InVS s'assure du respect de ces obligations en contrôlant les livrables, en s'assurant de la qualité des bases de données informatiques et en réalisant des audits sur site.

5.2. Procédures opérationnelles standards

Pour chacune des étapes de l'étude (appel de proposition de participation, passation des questionnaires, enquête alimentaire, mesures cliniques et paracliniques, prélèvements et dosages biologiques), des procédures opérationnelles standards fixent les préconisations à respecter. Elles fixent également les consignes d'entretien du matériel (désinfection, calibrage régulier), les conditions pré-analytiques pour les prélèvements et les dosages biologiques et les conditions de validité des dosages biologiques immédiats et centralisés. Les procédures opérationnelles standards reposent sur les recommandations internationales

(Organisation mondiale de la santé pour l'anthropométrie, EHES, EFSA, IATA, etc.). Ces procédures sont finalisées avec les prestataires et les partenaires de l'étude et harmonisées avec celles de la cohorte Constances.

5.3. Qualification et formation des intervenants

Les enquêteurs chargés des appels de proposition de participation, des deux visites à domicile et des enquêtes alimentaires par téléphone sont titulaires d'un diplôme de diététicien. Les examens de santé au CES sont réalisés par les personnels habilités du centre d'examen de santé.

Les examens de santé à domicile sont réalisés par des infirmiers diplômés d'état (IDE).

La biothèque est placée sous la responsabilité d'un médecin biologiste ou d'un ingénieur en qualité spécialisé dans la gestion des CRB.

Les exigences en matière de qualification et de formation des enquêteurs et des infirmiers sont mentionnées dans les conventions signées par les partenaires et dans les cahiers des charges des prestataires.

Avant le démarrage de l'étude, et à chaque changement en cours d'étude, les intervenants sont formés sur les procédures opérationnelles standards. Ces formations sont réalisées par l'équipe-projet InVS, en collaboration avec les prestataires ou les partenaires concernés. Elles concernent :

- les enquêteurs des plateformes téléphoniques destinées d'une part, à la constitution des bases téléphoniques de sondage et d'autre part, aux appels de propositions de participation et à la réalisation des enquêtes alimentaires par téléphone. Ces formations sont centralisées et incluent une formation à l'utilisation des outils de recueil (notamment au logiciel NutriXpert©) et une mise en situation sous forme de jeux de rôle.
- les enquêteurs chargés de la réalisation des visites à domicile (présentation des procédures d'enquête, passation des questionnaires en face-à-face, remise des consentements éclairés, etc.). La formation est centralisée et comprend une sensibilisation des enquêteurs aux thématiques et aux enjeux de l'étude, ainsi qu'une mise en situation.
- les personnels médicaux, paramédicaux et administratifs des CES et de leurs laboratoires impliqués dans l'étude. Ces formations sont décentralisées dans les 8 réseaux de CES et impliquent les correspondants qualité des CES, ainsi que le Cetaf.

Les IDE chargés des examens de santé à domicile sont formés aux procédures opérationnelles standards, selon un cahier des charges défini par l'équipe projet InVS, par les personnels des CES et de leurs laboratoires, impliqués dans l'étude et précédemment formés par l'équipe-projet InVS. De plus, ils recevront une formation spécifique sur la réalisation de la spirométrie à domicile, en lien avec l'équipe projet InVS.

5.4. Fourniture du matériel d'étude

Le matériel de l'étude, de mesures (pèse-personne, toise, mètre-ruban, tensiomètre, spiromètre portatif), de prélèvement (tube antiglycolytique pour le dosage de la glycémie, tube EDTA spécial oligo-élément, tube sec, aiguilles de prélèvement, pot de recueil urinaire, kit de prélèvement des cheveux, glacière, blocs réfrigérants, etc.) et d'aliquotage (cryotubes, cryoboites, pipette de transfert des urines, etc.) est fourni par l'InVS à l'ensemble des intervenants (enquêteurs de terrain, CES, IDE, laboratoires). En CES, l'exploration fonctionnelle respiratoire est réalisée avec le spiromètre du centre. Dans ce cas, les caractéristiques techniques des spiromètres utilisés sont préalablement recueillies.

Le matériel de mesure (balance, toise) fait l'objet d'un tarage préalable avec des poids tares standards avant son envoi vers les structures ou personnes utilisatrices de ce matériel (IDE). Tout changement de matériel de mesure ou de méthode de dosage biologique au cours de l'étude est signalé à l'équipe-projet InVS (4.4.5.5.). L'InVS s'engage à remplacer tout matériel de mesure défectueux.

5.5. Traçabilité

5.5.1.1. Questionnaires

Les questionnaires sont identifiés par un numéro d'identification. Des variables complémentaires (sexe, date de naissance) permettent de vérifier la cohérence entre le numéro d'identification à l'inclusion saisi et l'identité du participant (ou la cohérence entre le couple identifiant / mot de passe et l'identité du participant pour les autosaisies internet).

5.5.1.2. Mesures cliniques, paracliniques et les prélèvements biologiques

Le questionnaire de l'examen de santé de l'étude, les tubes de prélèvement biologique, les cryotubes destinés à la conservation des échantillons en biothèque, les enveloppes contenant les prélèvements de cheveux et l'exemplaire du consentement éclairé destiné à l'investigateur principal, sont identifiés avec une série d'étiquettes autocollantes pré-identifiées comportant le numéro d'identification du participant au moment de la réalisation de l'examen de santé (à 6 chiffres) et un code barre.

La fiche de suivi des prélèvements biologiques avec le numéro d'identification du participant au moment de l'examen de santé, renseigne entre autre le lieu de réalisation (CES/domicile), le sexe, la date de naissance, l'identité des intervenants (préleveur et laboratoire), la date et l'heure des différentes étapes (prélèvement, acheminement, techniquage et congélation), ainsi que les conditions de réalisation (phase pré-analytique, incidents constatés). Ces données font l'objet d'une informatisation anonymisée.

5.5.1.3. Systèmes analytiques

Préalablement au démarrage de l'étude, l'équipe-projet InVS recueille par l'intermédiaire d'un questionnaire les spécifications techniques des matériels utilisés (spiromètres fixes, automates de dosages, congélateurs, etc.), type de matériel de prélèvement sanguin ainsi que les procédures de contrôle de qualité interne mises en place. Tous les changements de matériel au cours de l'étude sont signalés à l'équipe-projet InVS. Un plan de contrôle de qualité interne concernant les matériels fournis par l'InVS (fréquence de calibrage avec un retour d'information) est défini.

5.5.1.4. Echantillons biologiques

La traçabilité des échantillons biologiques est assurée par :

- les bordereaux de transport des échantillons,
- les fiches d'autorisation de sortie des échantillons de la biothèque centrale vers les laboratoires de dosages,
- un code barre pouvant permettre une lecture optique des identifiants à l'arrivée des échantillons à la biothèque centrale,
- la base de données informatique de la collection biologique.

5.6. Base de gestion et de suivi de l'étude

Une base de gestion et de suivi de l'étude est mise en place sous la forme d'un extranet sécurisé pour suivre, pour chaque participant, l'avancement de l'étude. Pour une zone d'enquête définie, les intervenants de l'étude (plateforme téléphonique, enquêteur à domicile, CES, IDE à domicile et laboratoire) renseignent les actions en cours ou réalisées. Une extraction des données logistiques est réalisée régulièrement pour contrôler le bon déroulement de l'étude (délais de réalisation des différentes étapes, retour des données, complétude des données).

Les règles de sécurité relatives à l'outil de gestion et de suivi de l'étude (conditions d'accès, définition des droits, etc.) sont détaillées dans le paragraphe **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

5.7. Qualité des bases de données informatiques

La qualité des bases de données s'applique aux différents outils informatiques : Cati de l'appel téléphonique de proposition de participation, Capi de la visite de présentation à domicile, Cawi/masque de saisie de l'autoquestionnaire, Cati/Cawi de l'enquête alimentaire.

5.7.1.1. Développement des masques de saisie

Le développement des masques de saisie est réalisé par le prestataire en charge du « monitoring et recueil des données » selon les cahiers des charges préparés par l'équipe projet de l'InVS. Les masques de saisie intègrent des contrôles sur les données manquantes, les valeurs aberrantes et les incohérences entre variables. Cette étape fait l'objet d'un suivi et d'une validation par l'équipe-projet InVS.

Un dictionnaire des variables est également rédigé par l'InVS. Il indique pour chaque variable le nom, le libellé, le type, la longueur, le format, ainsi que les contrôles à mettre en place (bornes pour les données numériques, sauts conditionnels, message pour les incohérences, indication des données non renseignées lors de l'enregistrement du questionnaire, codage des données manquantes, modalités de non réponse).

Une étape de recette est réalisée de manière à valider la qualité des masques de saisie.

5.7.1.2. Saisie des données

Pour le questionnaire examen de santé et les auto-questionnaires papier, il est prévu une double saisie.

Pour la saisie des questionnaires Capi et pour la saisie des questionnaires Web (auto-questionnaire et R24), la qualité de la saisie est garantie par les contrôles prévus au niveau des masques de saisie (5.7.1.1) et par une aide en ligne.

Un contrôle pré-défini portant sur la clef matriculaire (2 derniers chiffres du Nir) permet de vérifier la bonne saisie de celui-ci.

5.7.1.3. Validation des données

Une fois la saisie informatique achevée, les bases de données générées font l'objet de contrôles portant sur :

- l'effectif des sujets inclus et la présence d'éventuels doublons ;
- le respect des critères d'inclusion ;
- les données manquantes, aberrantes et les incohérences. Ce contrôle est réalisé en deux temps : détection des données douteuses par des statistiques descriptives et description détaillée des données manquantes, aberrantes et des incohérences par des programmes de contrôles.

Les corrections sont proposées par l'InVS et intégrées dans la base de données par le prestataire.

Un cahier des charges des contrôles détaillés est rédigé par l'équipe-projet InVS en collaboration avec la société prestataire. Pour le contrôle des données manquantes, aberrantes ou incohérentes, les anomalies constatées sont consignées dans un tableau (nom et label de la variable, descriptif de l'anomalie, message d'erreur, méthode de correction à appliquer). Ce tableau est validé avec la société prestataire de monitoring et recueil des données. Il est intégré dans le document de synthèse rédigé par le prestataire et comprenant un descriptif :

- des données ;
- de la qualité du remplissage des questionnaires :
 - o taux de données manquantes, valeurs aberrantes et incohérences pour chaque variable ;
 - o un détail des anomalies détectées et les corrections proposées ;
 - o un descriptif des problèmes rencontrés.

5.8. Contrôle de qualité interne

L'équipe-projet InVS s'appuie sur les procédures de contrôle qualité interne existant au niveau des prestataires, des CES et des laboratoires (laboratoires intégrés ou conventionnés des CES, laboratoires en charge des dosages centralisés). Le détail de ces procédures est transmis à l'équipe projet InVS.

La qualité de la collection biologique est régie par un respect strict de l'ensemble des procédures internes des laboratoires des CES et des procédures de l'InVS conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques et de Laboratoires et à la déclaration d'Helsinki.

Le contrôle qualité est effectué par les prestataires, tout au long de l'étude, sous la responsabilité de l'équipe-projet InVS et porte sur :

- les consentements des participants ;
- le circuit des prélèvements et des échantillons biologiques ;
- les données liées aux prélèvements (questionnaire examen de santé, fiche de suivi et de traçabilité des prélèvements et formulaires de destructions des échantillons ou de sorties vers les laboratoires spécialisés).

5.9. Contrôle de qualité externe

Les contrôles de qualité externe comprennent notamment :

- o l'écoute des contacts téléphoniques ;
- o des audits chez les prestataires et les partenaires (notamment en termes de respect de la charte de confidentialité) ;
- o la communication des relevés des températures de conservation et de transport des échantillons ;
- o le relevé des délais d'acheminement des échantillons ;
- o la vérification des conditions imposées aux laboratoires (communication des résultats des contrôles internes et externes, acceptation des analyses en fonction des résultats des contrôles, vérification des valeurs élevées, conditions de stockage...) ;
- o les conditions de stockage en bibliothèque.

6. Autorisations réglementaires

6.1. Comité de protection des personnes (CPP)

L'enquête doit respecter les obligations imposées aux recherches biomédicales (articles L1121-1 à L1126-7 du code de la santé publique). Le protocole doit recueillir l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes « Ile de France IX ».

L'enquêteur, lors de la visite de présentation au domicile, explique au participant les enjeux de l'étude et de sa participation à l'examen de santé, lui remet la lettre d'information et le formulaire de consentement à signer (annexe 12) en 3 exemplaires et l'informe de la possibilité d'appeler un numéro vert tout au long du recueil des données pour s'entretenir avec un médecin. En dehors des heures ouvrées, une boîte vocale permet au participant d'être rappelé rapidement.

Le participant, après avoir pris connaissance de ces informations et posé les éventuelles questions suite aux informations reçues, signe les 3 exemplaires du consentement.

Le participant conserve un exemplaire du consentement éclairé, remet un autre exemplaire à l'enquêteur diététicien lors de la seconde visite à domicile et enfin remet le troisième exemplaire soit au CES lors de la réalisation de l'examen de santé, soit à l'IDE lors de son passage à domicile. Les CES conservent une copie de cet exemplaire et transmettent l'original au prestataire chargé du monitoring. Le participant indique dans le consentement son accord quant à la conservation d'une partie des échantillons biologiques en bibliothèque et quant à l'appariement avec les données du Sniiram.

Les parents des enfants inclus sont informés de façon identique par l'enquêteur. Le consentement des deux parents est recueilli et l'enfant participant à l'étude est également informé et son consentement recueilli.

6.2. Décret en conseil d'état (DCE) après avis de la Cnil

Les données d'enquête sont croisées avec une base médico-administrative (Sniiram) afin de recueillir les consommations médicales des participants (3.6.1.16). Celles-ci permettent d'une part de juger des biais de participation à l'enquête relatifs à l'état de santé, et d'autre part de disposer des traitements médicamenteux afin de connaître la part méconnue des maladies chroniques. Pour réaliser cet appariement, il est nécessaire de disposer du Nir des participants (ou des personnes ouvrant-droit aux prestations de l'Assurance maladie). Un décret en Conseil d'état, spécifique à cette enquête, est sollicité pour obtenir l'autorisation de recueillir le Nir. Préalablement un avis au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé est demandé.

6.3. Comité national d'information statistique (Cnis)

L'avis du Conseil national de l'information statistique (Cnis) est sollicité bien qu'il n'y ait pas d'obligation (absence de recours direct aux données issues du recensement) pour cette étude. L'avis favorable d'opportunité n°128/D030, assurant que l'étude correspond à la demande publique a été obtenu le 13 septembre 2011. Pour vérifier l'adéquation des moyens utilisés, l'avis de conformité est demandé.

6.4. Biothèque

Une autorisation pour la biothèque est demandée au ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche.

7. Analyses statistiques

Les analyses statistiques prennent en compte les caractéristiques du plan de sondage complexe (stratification, pondérations...). Cette partie est issue d'un plan d'analyse plus détaillé mais non présenté dans ce protocole.

7.1. Analyse descriptive de la population d'étude

La description de la population d'étude est présentée en fonction des caractéristiques démographiques (sexe, âge, régions, pays de naissance...) et socio-économiques (niveau d'études, catégories socioprofessionnelles, revenus du foyer...). D'autres variables pourront être utilisées selon le volet de l'étude (Indice de masse corporelle, perte récente de poids, ostéoporose, statut tabagique, consommations alimentaires...). Les résultats seront présentés sous forme d'effectifs dans l'échantillon et de pourcentages pondérés avec leurs précisions.

7.2. Analyses statistiques du volet « biosurveillance »

7.2.1.1. Analyse descriptive des biomarqueurs

L'analyse descriptive des biomarqueurs environnementaux comprendra une description de leur distribution (histogramme et différents percentiles). La médiane et/ou la moyenne géométrique et leur intervalle de confiance à 95% seront préférées à la moyenne arithmétique car elles sont peu sensibles aux valeurs extrêmes. Ces résultats seront présentés pour l'ensemble de la population, par classe d'âge, sexe et selon les facteurs de risque connus pour le biomarqueur analysé. Les pourcentages de valeurs non quantifiées et non détectées seront également présentés. Les données censurées à gauche (<LOQ ou <LOD) seront prises en compte dans les calculs.

7.2.1.2. Calcul des valeurs de référence

Pour chaque biomarqueur, la valeur de référence correspond à la valeur arrondie de la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du percentile 95. Cette valeur sera calculée en utilisant les concentrations brutes du biomarqueur. Elle sera déclinée sur l'ensemble de la population et par sous groupes construits en fonction de l'âge, du sexe et des facteurs de risque significatifs.

7.2.1.3. Recherche des déterminants

Les facteurs associés à l'imprégnation en toxiques seront déterminés en utilisant un modèle de régression dans lequel le biomarqueur ou une transformation de celui-ci (log, par exemple) est la variable dépendante et les variables issues des questionnaires sont les variables explicatives. L'imputation multiple ou le modèle Tobit [39-41,41-45] seront utilisés pour prendre en compte les données censurées à gauche.

7.3. Analyses statistiques du volet « surveillance nutritionnelle »

Les analyses statistiques du volet « surveillance nutritionnelle » seront présentées en 3 parties :

7.3.1.1. Analyses des données alimentaires

Une analyse descriptive des apports alimentaires (consommation de fruits et légumes, calcium, apports lipidiques, glucides, alcool, viandes, volaille, produits de la pêche et œufs, sel...) selon les indicateurs d'objectifs du PNNS sera réalisée en fonction de l'âge et du sexe. Pour chaque aliment, les indicateurs utilisés seront des pourcentages d'individus en adéquation avec l'indicateur d'objectif (i.e., consommant au-dessous du seuil défini).

7.3.1.2. Activité physique et sédentarité

Une description des indicateurs d'objectif du PNNS sera réalisée : pourcentage d'individus de 15 ans et plus au-dessus du seuil d'équivalent-métaboliques – MET – correspondant à 30 minutes de marche rapide par jour ; pourcentage d'individus de 15 ans et plus au-dessus du seuil de MET correspondant à 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée par jour, cinq jours par semaine ou au moins dans la classe de niveau modéré de l'IPAQ ; pourcentage d'adultes passant trois heures ou plus devant la télévision, un ordinateur ou des jeux vidéo par jour ; pourcentage d'enfants de 11 à 14 ans dont le temps minimum hebdomadaire d'activité physique modérée est ≥ 210 minutes ; pourcentage d'enfants de 3 à 17 ans passant trois heures ou plus devant la télévision, un ordinateur ou des jeux vidéo par jour...

7.3.1.3. Etat nutritionnel

L'analyse comportera une description des indicateurs utilisés pour la définition des objectifs du PNNS. Ces indicateurs seront présentés en fonction de certaines variables sociodémographiques (âge, sexe, taille du ménage, situation matrimoniale...).

Les principaux indicateurs utilisés seront les pourcentages d'adultes ($IMC > 25,0 \text{ kg/m}^2$) ou d'enfants ($IMC \geq$ centile 25 IOTF (International Obesity Task Force)) en surpoids ou obèses. Des indicateurs complémentaires seront utilisés : répartition des adultes selon l'indice de masse corporelle, répartition des enfants selon les références françaises et de l'Organisation mondiale de la santé de surpoids, tour de taille, distributions observées des indicateurs anthropométriques...

Une analyse descriptive des résultats biologiques (statut en fer, folates, vitamine D...) sera également réalisée pour certains groupes de populations.

7.4. Analyses statistiques du volet « surveillance des maladies chroniques »

7.4.1.1. Chez les adultes

Les prévalences des maladies chroniques et leurs intervalles de confiance à 95 % seront présentés selon l'âge, le sexe et les déterminants sociodémographiques recueillis dans les questionnaires (catégories socioprofessionnelles, niveau d'études...). Certaines pathologies sont diagnostiquées au moyen de seuils de quantités mesurées (Volume expiratoire maximal seconde (VEMS), pressions artérielles...) ou de dosages biologiques (glycémie à jeun, créatinine...). La distribution de ces valeurs sera également présentée.

Les associations entre certaines pathologies chroniques et des déterminants sociodémographiques ou des facteurs de risque seront quantifiées en utilisant un modèle de régression logistique ajusté sur les facteurs de confusion et les autres facteurs de risque connus.

Des analyses descriptives et multivariées seront également réalisées sur certains groupes de population. Ainsi, dans la population atteinte d'hypertension artérielle, il sera estimé la proportion d'hypertendus connus ou traités ; dans la population traitée pour hypercholestérolémie, il sera estimé la proportion qui atteint les valeurs cibles de cholestérol LDL recommandées par l'Afssaps pour le contrôle du risque vasculaire ; dans la population atteinte de diabète, il sera estimé la proportion d'adultes ayant un diabète diagnostiqué, et qui atteignent les valeurs cibles recommandées par l'HAS pour le contrôle des facteurs de risque vasculaire.

7.4.1.2. Chez les enfants

Les prévalences d'asthme, de rhinite allergique, d'eczéma, d'atopie (taux d'IgE > 0,35 KU/l) et d'allergie alimentaire seront estimées dans la population des enfants âgés de 6 à 17 ans. Ces prévalences seront présentées selon l'âge et le sexe.

7.5. Logiciels utilisés

La prise en compte du plan de sondage lors de l'analyse et la présence de données censurées rendent l'analyse statistique complexe. Pour analyser ce type de données, plusieurs logiciels statistiques pourront être utilisés : R (package (SURVEY), qui permet l'analyse de données issues d'un plan de sondage complexe), SAS, qui propose plusieurs procédures, permettant d'analyser les données provenant d'échantillons d'enquêtes avec plan de sondage (procédures SURVEYREG par exemple) et Stata, qui possède une procédure (Intreg) qui traite les données censurées issus d'un plan de sondage complexe.

8. Valorisation des résultats

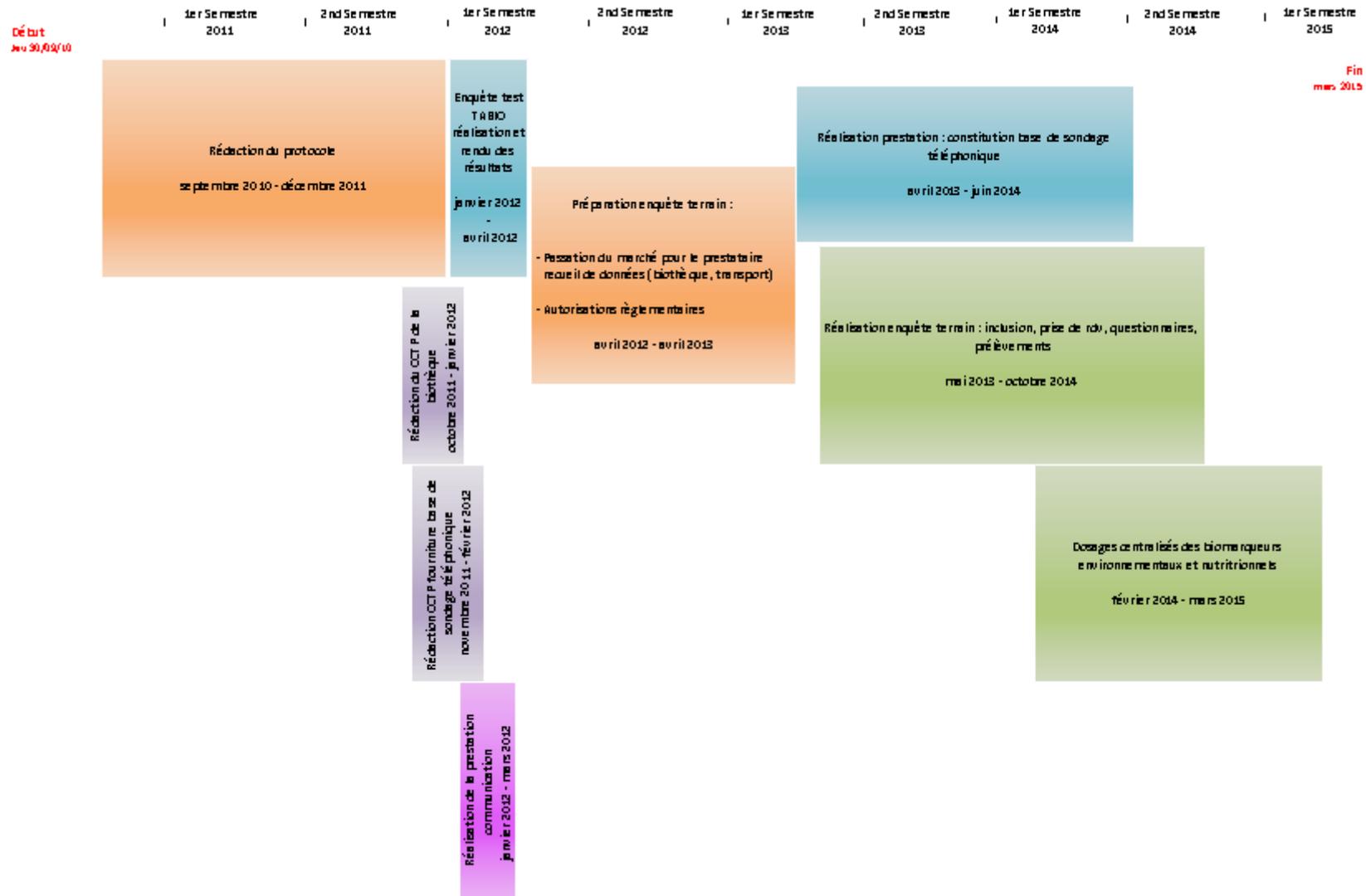
La communication à destination des décideurs politiques et du public est organisée au niveau national d'une manière coordonnée. Les résultats de l'étude feront l'objet d'une large diffusion sous forme de communiqués et dossiers de presse, de publication d'articles dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire et d'autres revues et de colloques destinés aux professionnels de santé et associatifs.

Ils seront simultanément rendus disponibles sur le site web dédié.

Les résultats seront valorisés sous formes d'articles ou de communications scientifiques à l'international.

Certaines données pourront faire l'objet d'une transmission à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) dans le cadre de la coordination avec Inca 3 et à l'Inpes, ainsi que, sous certaines conditions, aux organismes de recherche et les partenaires européens. Les données individuelles pourront être transmises à la communauté de la recherche selon les procédures d'ouverture des bases de données en vigueur à l'InVS.

9. Calendrier prévisionnel



Bibliographie

- [1] Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (Usen). Etude nationale nutrition santé (ENNS, 2006). Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). Insitut de veille sanitaire, Université de Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers, 2007, 74p. 2011.
- [2] Fréry N SAGRZAFG. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2011.151 p. 2011.
- [3] Seifert B, Becker K, Helm D, Krause C, Schulz C, Seiwert M. The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): reference concentrations of selected environmental pollutants in blood, urine, hair, house dust, drinking water and indoor air. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000 10(6 Pt 1):552-565.
- [4] Department of Health and Human Services Centers for Disease control and Prevention. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. 2009.
<http://www.cdc.gov/exposurereport/>.
- [5] Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009). Ottawa: Santé Canda;2010.300p.
- [6] WCRF. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer. A global perspective.
- [7] Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002 288(20):2569-2578.
- [8] Mozaffarian D, Appel LJ, Van HL. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation* 2011 123(24):2870-2891.
- [9] Haute autorité de santé (HAS). Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. 2011. Paris. 133p.
- [10] Brisbois TD, Farmer AP, McCargar LJ. Early markers of adult obesity: a review. *Obes Rev* 2011
- [11] Emery C, Dinet J, Lafuma A, Sermet C, Khoshnood B, Fagnani F. [Cost of obesity in France]. *Presse Med* 2007 36(6 Pt 1):832-840.
- [12] Salanave B, Peneau S, Rolland-Cachera MF, Hercberg S, Castetbon K. Stabilization of overweight prevalence in French children between 2000 and 2007. *Int J Pediatr Obes* 2009 4(2):66-72.
- [13] Charles MA, Eschwege E, Basdevant A. Monitoring the obesity epidemic in France: the Obepi surveys 1997-2006. *Obesity (Silver Spring)* 2008 16(9):2182-2186.
- [14] Lemmens VE, Oenema A, Klepp KI, Henriksen HB, Brug J. A systematic review of the evidence regarding efficacy of obesity prevention interventions among adults. *Obes Rev* 2008 9(5):446-455.
- [15] Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007 39(8):1423-1434.
- [16] Afssaps. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Recommandations. 2005, 11p.

- [17] HAS. Prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle. Actualisation 2005. Recommandations. 2005, 29p.
- [18] Escalon H, Bossard C, Beck F. Baromètre santé nutrition 2008. Saint Denis, coll. Baromètres santé 2009 : 424 p.
- [19] Godet-Mardirossian H, Girerd X, Vernay M, Chamontin B, Castetbon K, de PC. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006-2007). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2011
- [20] Bonaldi C, Vernay M, Roudier C, Salanave B, Oleko A, Malon A, et al. A first national prevalence estimate of diagnosed and undiagnosed diabetes in France in 18- to 74-year-old individuals: the French Nutrition and Health Survey 2006/2007. Diabet Med 2011 28(5):583-589.
- [21] KISH L. Survey sampling, New-York, Wiley. 1965.
- [22] Berthier C, Caron N, Neros B. "le Kish : les problèmes de réalisation du tirage et de son extrapolation", série Méthodologie Statistique, n°9810, Insee, FRANCE. 1998.
- [23] Caron N. "Perte de précision liée au tirage d'un ou plusieurs individus Kish", série Méthodologie Statistique, n°9901, Insee, FRANCE. 1999.
- [24] KISH L. SAMPLING ORGANIZATIONS AND GROUPS OF UNEQUAL SIZES. Am Sociol Rev 1965 30:564-572.
- [25] Biro G, Hulshof KF, Ovesen L, morim Cruz JA. Selection of methodology to assess food intake. Eur J Clin Nutr 2002 56 Suppl 2S25-S32.
- [26] European Food Safety Authority. General principles for the collection of national food consumption data in the view of a pan-European dietary survey. EFSA Journal 2009 ; 7(12):1435. [51 pp]. Available online : www.efsa.europa.eu. 2011.
- [27] European Food Safety Authority. General principles for the collection of national food consumption data in the view of a pan-European dietary survey. EFSA Journal 2009 ; 7(12):1435. [51 pp]. Available online : www.efsa.europa.eu. 2009.
- [28] Le Moullec N, Deheeger M, Preziosi P, et al. Validation du manuel-photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX. Cah Nutr Diet 1996; 31:158-64.
- [29] Touvier M, Kesse-Guyot E, Mejean C, Pollet C, Malon A, Castetbon K, et al. Comparison between an interactive web-based self-administered 24 h dietary record and an interview by a dietitian for large-scale epidemiological studies. Br J Nutr 2011 105(7):1055-1064.
- [30] Michie S JMFJHWEM. From theory to intervention: mapping theoretically derived behavioural determinants to behaviour change techniques. Applied Psychology [57(4)], 660-680. 2008.
- [31] Guillaumie L, Godin G, Vezina-Im LA. Psychosocial determinants of fruit and vegetable intake in adult population: a systematic review. Int J Behav Nutr Phys Act 2010 7:12-
- [32] Ajzen I. From intentions to actions: a theory of planned behaviour. In Kulh, J. & Beckmann. Action control: from cognition to behaviour, Heidelberg, springer, 1985, 11-39. 2012.
- [33] Godin G. Le changement des comportements de santé. In Fisher (Ed.), Traité de psychologie de la santé. Paris: Dunod. 375-88. 2002.

- [34] Warren JM, Ekelund U, Besson H, Mezzani A, Geladas N, Vanhees L. Assessment of physical activity - a review of methodologies with reference to epidemiological research: a report of the exercise physiology section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010 17(2):127-139.
- [35] Shepard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med.* 2003 37:197-206.
- [36] IATA. ou Association du Transport Aérien International : Réglementation pour le transport des marchandises dangereuses, 40ème édition, entrée en vigueur le 1 janvier 1999. <http://www1.iata.org/index.htm>. 2011.
- [37] ADR. Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route ; en vigueur le 1er janvier 2003. <http://www.unece.org/trans/danger/publi/adr/adr2003/ContentsF.html>. 2011.
- [38] Loi n°92-1477 du 31 décembre 1992 relative aux produits soumis à certaines restrictions de circulation et à la complémentarité entre les services de police, de gendarmerie et de douane.
- [39] Caudill SP, Wong LY, Turner WE, Lee R, Henderson A, Patterson DG, Jr. Percentile estimation using variable censored data. *Chemosphere* 2007 68(1):169-180.
- [40] Baccarelli A, Pfeiffer R, Consonni D, Pesatori AC, Bonzini M, Patterson DG, Jr., et al. Handling of dioxin measurement data in the presence of non-detectable values: overview of available methods and their application in the Seveso chloracne study. *Chemosphere* 2005 60(7):898-906.
- [41] Lubin JH, Colt JS, Camann D, Davis S, Cerhan JR, Severson RK, et al. Epidemiologic evaluation of measurement data in the presence of detection limits. *Environ Health Perspect* 2004 112(17):1691-1696.
- [42] Little R, Rubin D. *Statistical Analysis with Missing Data*. New York:John Wiley & Sons. 1987.
- [43] Tobin J. Estimation of relationships for limited dependent variables. *Econometrica*. 1958;26:24–36.
- [44] Persson T, Rootzen H. Simple and highly efficient estimators for a type I censored normal sample. *Biometrika*. 1977 ; 64 : 123–128.
- [45] Gilbert R. *Statistical Methods for Environmental Pollution Monitoring*. New York:Van Nostrand Reinhold. 1987.

Liste des annexes

annexe 1 : Lettre d'annonce et brochures de présentation de l'étude (en cours d'élaboration)

annexe 2 : Questionnaire d'appel de proposition de participation

annexe 3 : Questionnaire face-à-face administré lors de la visite de présentation

annexe 4 : Autoquestionnaire sur l'environnement, les habitudes alimentaires et la santé

annexe 5 : Autoquestionnaire « food propensity questionnaire »

annexe 6 : Autoquestionnaire sur l'activité physique et la sédentarité

annexe 7 : Autoquestionnaire sur le volet psycho-social

annexe 8 : Questionnaire face à face administré lors de la seconde visite

annexe 9 : Consignes pour la réalisation de l'examen de santé

annexe 10 : Questionnaire examen de santé

annexe 11 : Liste des CES pressentis

annexe 12 : Lettres d'information et formulaires de consentement