



Ined
Inserm
Invs
Insee
DGS
DGPR
Drees
Cnaf

Résumé du protocole de l'étude ELFE (Etude longitudinale française depuis l'enfance) pour l'enquête nationale en maternité et à 6-8 semaines

1. Etat de la question et objectif de la recherche

Dès la conception et jusqu'à l'adolescence, les enfants traversent divers stades de développement, qui sont des périodes particulières de vulnérabilité et qui influencent leur devenir. La période prénatale et les premières années de vie sont, dans cette perspective, particulièrement critiques. Les facteurs à prendre en compte sont nombreux, et concernent aussi bien l'environnement familial, social, économique de l'enfant que ceux qui déterminent sa santé, au travers des comportements de prévention et de soins ainsi que de multiples expositions environnementales. Seul le suivi d'une cohorte permet d'étudier convenablement le développement de l'enfant sous ses multiples dimensions et d'étudier l'impact des différents facteurs en interaction. Or aucune cohorte d'enfants de taille conséquente et aux objectifs multiples (développement moteur et cognitif, santé, éducation, environnement familial et social...) n'a jamais été lancée en France. La nécessité d'une telle étude s'impose de plus en plus, en raison notamment de la complexité des enchaînements de causes et de situations, des évolutions récentes de nombreux aspects de l'environnement des enfants, et des spécificités du contexte français.

L'objectif général de l'étude ELFE est de mieux comprendre comment l'environnement dans ses différentes dimensions affecte, de la période intra-utérine à l'adolescence, le développement, la santé et la socialisation de l'être en devenir. Plus précisément, **les facteurs de l'environnement** qui seront étudiés peuvent se regrouper en plusieurs grands domaines : l'environnement prénatal appréhendé par les expositions et marqueurs biologiques recueillis à la naissance; l'environnement social et économique de la famille; l'environnement familial (composition de la famille, mode de vie, comportement des parents incluant la façon dont ils alimentent leur enfants); l'environnement offert par les différents lieux de vie de l'enfant, incluant les caractéristiques obtenues à partir des systèmes d'information géographique, la proximité de certaines facilités, de sites industriels...; l'environnement physicochimique subi au domicile et à l'extérieur du domicile. Le projet Elfe intégrera tous ces aspects dans une approche multidisciplinaire.

Le suivi de la cohorte permettra d'étudier l'impact de ces différents facteurs et de leurs interactions sur **les principaux aspects du devenir des enfants**. Cela comprend le développement cognitif, moteur ou sensoriel, la croissance, la puberté; la socialisation de l'enfant; le parcours et les acquisitions scolaires (lecture, écriture.); la santé et particulièrement certaines pathologies fréquentes de l'enfant et de l'adolescent: surpoids et obésité (syndrome métabolique), asthme et autres manifestations atopiques, les accidents, les troubles mentaux et du comportement; le recours aux soins pour l'enfant; la qualité de vie.

La constitution de collections biologiques, qui permettra l'évaluation d'un certain nombre d'expositions précoces, de marqueurs de l'état de santé et la prise en compte de la prédisposition génétique est un des objectifs spécifiques du projet. La plupart des prélèvements réalisés à la naissance seront non invasifs et porteront essentiellement sur des déchets biologiques (urines, selles, sang du cordon..). Le contexte médicalisé de la naissance permet néanmoins également d'envisager un prélèvement veineux maternel de faible quantité lors de la pose d'une voie d'abord. La constitution de la bibliothèque Elfe fait l'objet d'une **évaluation du dossier par l'Inserm en vue d'une demande d'autorisation de collection biologique associée à la demande d'un avis d'opportunité auprès d'un Comité de Protection des Personnes**.

2. Population concernée

Le recrutement s'effectuera à la naissance en maternité au cours de 4 périodes de 6 jours réparties sur l'année 2011 (mars-avril, juin-juillet, septembre-octobre, mi-décembre 2011). Seront exclues les naissances avant 33 semaines d'aménorrhée, les naissances multiples de plus de deux enfants et les naissances de parents mineurs ou n'étant pas en mesure de donner un consentement éclairé

L'objectif de Elfe est de constituer une cohorte de 20 000 enfants soit 1/40^{ème} des naissances françaises attendues en 2011 à partir d'un échantillon de 344 maternités tirées au sort parmi les 539 maternités publiques et privées de France métropolitaine. Pour des raisons de coût et d'organisation, les prélèvements biologiques seront réalisés sur seulement la moitié des couples mères-enfants participants.

3. Méthodes d'investigation retenues

Enquête en maternité

Elle est réalisée par des sages-femmes enquêtrices, spécialement formées pour l'étude, qui contactent les mères dans les jours qui suivent leur accouchement. Une fois le consentement de la mère obtenu, l'enquêtrice saisira sur un ordinateur portable ultra-léger, les réponses de la mère à un questionnaire (situation socio-démographique de la famille, suivi de la grossesse, prise de médicaments, alcool, tabac, accouchement et organisation du suivi médical de l'enfant) ainsi qu'une sélection d'informations médicales extraites du dossier de maternité (grossesses et pathologies antérieures, suivi de la grossesse, accouchement, état de l'enfant à la naissance).

L'enquêtrice proposera également à la mère de remplir un auto-questionnaire portant sur ses habitudes alimentaires, l'usage de cosmétiques, l'utilisation de produits ménagers ainsi que sur ses activités et ses loisirs pendant la grossesse.

Les prélèvements biologiques seront recueillis par la sage-femme de garde en salle de naissance puis par la sage-femme enquêtrice Elfe dans les jours suivant l'accouchement. La collecte des prélèvements pour le projet Elfe, leur préparation et leur stockage fait l'objet d'un partenariat avec l'Etablissement Français du Sang. Un transport secondaire des centres de traitement ESF vers des centres de stockage définitifs est ensuite prévu. La biobanque Elfe sera conservée pour partie en congélateur à -80°C et pour partie en paillettes à -196°C sur au moins deux sites pour des raisons de sécurité.

Enquête à 6-8 semaines

Les données recueillies concernent essentiellement les caractéristiques sociodémographiques de la famille de l'enfant (ou des familles dans lesquelles il vit quand les parents ne vivent pas ensemble), la place qu'y occupe ce dernier, l'activité professionnelle des parents, les revenus du ménage et les conditions de vie, le mode de garde envisagé pour l'enfant, sa santé, son développement, son alimentation, son habitat et son environnement. Le recueil des données reposera sur différents questionnaires posés au cours d'entretiens téléphoniques (CATI) menés par un enquêteur de l'Institut de sondages choisi pour la réalisation de l'enquête.¹

Dans le mois qui suivra la sortie de la maternité, des lingettes électrostatiques en tissus synthétique non tissé, appelés « pièges à poussières », seront envoyées au domicile des enfants dont la mère aura accepté les prélèvements biologiques. Les enquêteurs qui réaliseront l'enquête téléphonique à 6-8 semaines seront chargés de s'enquérir auprès des familles si le piège a été bien reçu et s'il a été effectivement mis en place. Au bout de 3 mois, les familles devront renvoyer le piège par courrier, dans une enveloppe pré-affranchie, à un laboratoire de référence qui réalisera des analyses microbiologiques et chimiques.

4. Origine et nature des données nominatives recueillies – justification

Seule la 'fiche contact' remplie au moment de l'inclusion en maternité contient des données directement nominatives (nom et prénom de l'enfant et de ses parents, adresse de résidence de l'enfant, numéros de téléphone et adresse courriel des parents). Ces données sont indispensables pour pouvoir assurer le suivi de l'enfant et la continuité des observations.

5. Mode de circulation des données

Le système d'information de gestion des données est conçu par l'équipe d'informaticiens du projet en relation avec des sociétés sous-traitantes. Ce système sera un système atomique de différentes entités de services, où il sera techniquement et physiquement impossible de constituer ou reconstituer une

¹ Questionnaire 'parent référent' (posé à la mère de l'enfant si elle vit avec le père ou si elle ne vit pas avec lui mais a la garde de l'enfant ou si l'enfant est en garde alternée ; posé au père s'il a la garde l'enfant), questionnaire 'parent cohabitant' (toujours posé au père de l'enfant si il vit avec la mère), questionnaire 'parent non cohabitant' (posé au parent qui n'est pas le parent référent s'il ne vit pas avec l'autre parent), 'questionnaire allégé' (questionnaire posé à la mère et :ou au père quand ni l'un ni l'autre ne vivent avec l'enfant)

« mégabase unique ». Les données recueillies à la naissance puis lors des phases de suivi seront totalement anonymisées. Le système d'anonymisation utilisé est réversible et fonctionne par atomisation des données, ce qui signifie que chaque donnée dispose d'un identifiant spécifique. Les liaisons s'effectuent entre les identifiants de chaque donnée et un identifiant unique propre à chaque individu. Il n'existe aucune liaison entre les données d'un même individu/famille au sein d'un même fichier (ainsi, le nom d'une famille ne peut y être associé avec son adresse par exemple) à l'exception des fichiers construits lors de chaque phase pour les besoins du suivi. Les liaisons entre toutes les données sont gérées indépendamment. Les données nominatives, les données et les liaisons font chacune l'objet d'une entité spécifique. Les échanges avec ces entités seront fortement contractualisés et contrôlés. Le système d'information de l'étude Elfe sera hébergé soit par l'Inserm, soit chez un sous-traitant. Dans les 2 cas il s'agira d'un hébergement « sec ». Les précautions nécessaires de sauvegarde des fichiers seront prises pour assurer la survie des données en cas de problème technique. Toutes ces procédures feront l'objet d'une expertise indépendante par des spécialistes de la sécurité informatique et d'audits réguliers dans le cadre de la certification du système de management de la sécurité de l'information ISO 27001.

Les données rassemblées dans le cadre du projet Elfe doivent pouvoir être accessibles à toutes les équipes de recherche, publiques ou privées, françaises ou étrangères. Toute équipe de recherche – celles travaillant actuellement sur le projet comme les autres – et désirant utiliser les données devra soumettre une demande d'accès à une instance *ad hoc* dénommée CADE (Comité d'Accès aux Données Elfe). Le CADE sera composé des responsables du projet Elfe, de responsables scientifiques, de la communication, de la collecte biologique, et des responsables informatiques pour évaluer la recevabilité technique. Il sera présidé par une personne extérieure à l'équipe Elfe et se réunira mensuellement.

6. Durée et modalités d'organisation de la recherche

Une unité mixte Ined-Inserm a été créée en mars 2010 pour servir de support à la mise en œuvre de l'étude Elfe. L'unité mixte est placée sous la responsabilité d'un comité de pilotage où sont représentés les différents partenaires du projet : l'Ined, l'Inserm, l'InVS, l'Insee, la Cnaf, la DGS, la Dress, la Direction de la prévention des risques du Ministère de l'écologie, de l'Énergie et du développement durable.

La faisabilité du projet est évaluée au moyen d'une cohorte pilote de 300 familles qui a été recrutée en 2007 dans deux régions/départements français et qui est toujours suivie.

L'étude Elfe prévoit un suivi prolongé des enfants jusqu'à l'âge de 20 ans. Les fichiers informatiques de données seront conservés pendant une durée initiale de 10 ans qui pourra être reconduite par une nouvelle demande à la CNIL.

7. Méthode d'analyse des données

L'analyse des données Elfe sera sous la responsabilité des équipes soumettant une demande d'accès aux données Elfe (CADE). Les méthodes d'analyse envisagées et la puissance statistique seront à inclure dans

le formulaire de soumission des projets. Le CADE inclura des épidémiologistes qui vérifieront que la méthodologie et la puissance statistique seront adéquates pour répondre à la question posée.

8. Justification du nombre de sujets – analyse de puissance

L'objectif de Elfe est de constituer une cohorte de taille suffisante pour permettre d'aborder la complexité des interactions entre les différents facteurs influençant le devenir des enfants tout en tenant compte de l'attrition inévitable au cours du suivi d'une cohorte sur une très longue période. Sur la base de calculs d'effets minimums détectable détaillés dans la demande, l'effectif de 20 000 apparaît raisonnable, d'autant que le coût et la faisabilité nécessitent de réduire encore de moitié l'effectif des sujets pour lesquels la collecte d'échantillons biologiques sera réalisable.

Paris, le 25 octobre 2010