

Ouverture de la collection biologique Elfe

Appel à manifestation d'intérêt pour des projets portant sur les échantillons recueillis en maternité

Mai 2019

Objectifs

Cet appel a pour objectif d'identifier les projets reposant sur les données de la cohorte Elfe nécessitant l'accès à des échantillons biologiques et ce, avant la phase de recherche de financement.

Les projets identifiés seront présentés par l'équipe de coordination d'Elfe au groupe « Biologie » du conseil scientifique et au comité de pilotage de l'unité Elfe **pour recevoir un avis d'opportunité**.

Sur la base de cet avis d'opportunité, les porteurs de projets pourront rechercher les financements nécessaires en 2019-2020.

Contexte et objectifs généraux de Elfe

L'Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance a débuté en 2011 par l'inclusion de plus de 18 000 enfants sur l'ensemble du territoire métropolitain.

Le changement des conditions de vie dans lesquelles les enfants grandissent rend en effet nécessaires des recherches pour mieux comprendre l'impact de l'environnement précoce sur leur développement, leur santé, leur socialisation. Ce type de recherche est particulièrement complexe en raison du grand nombre de facteurs en jeu et de leurs multiples interactions. La méthode la plus adaptée pour saisir de manière fine les trajectoires des enfants est le suivi de cohorte, c'est-à-dire la constitution d'un large échantillon d'enfants suivis tout au long de leur développement, si possible jusqu'à l'âge adulte. L'enquête Elfe, lancée sur le terrain en avril 2011, vise à contribuer à ce champ de recherche avec une approche multidisciplinaire. Elle est le résultat à la fois de questions posées par les chercheurs et de préoccupations manifestées par diverses instances publiques.

Les axes de recherche prioritaires développés par Elfe concernent plus particulièrement :

- 1) les aspects de l'environnement des enfants qui ont subi les modifications les plus marquantes : modifications de l'alimentation, diminution de l'activité physique, exposition à de nouveaux polluants, recompositions familiales, augmentation du salariat féminin et précarisation de l'emploi, utilisation de nouvelles technologies... ;
- 2) leurs relations avec le développement physique, les compétences cognitives et socio-affectives, les parcours scolaires, les modes d'intégration sociale ;
- 3) l'étude des interactions complexes entre facteurs biologiques, comportementaux et sociaux ;
- 4) les pathologies fréquentes des enfants et le recours aux soins, avec une attention particulière accordée aux inégalités sociales de santé.

Population étudiée

La cohorte Elfe est constituée d'un échantillon représentatif des naissances survenues après 33 semaines d'aménorrhée¹, au cours de l'année 2011, en France métropolitaine et qui sera suivi sur 20 ans. Les naissances multiples de plus de 2 enfants et les naissances de parents mineurs ou n'étant pas en mesure de donner un consentement éclairé ont été exclues. L'inclusion des enfants s'est effectuée en quatre vagues de 4 à 8 jours réparties sur l'année (début avril, fin juin-début juillet, fin septembre-début octobre, fin novembre-début décembre) pour prendre en compte les variations saisonnières éventuelles, et a concerné toutes les naissances survenues pendant les « jours Elfe » dans plus de 320 maternités tirées au sort parmi les 540 maternités françaises.

Une famille contactée sur deux a accepté, en maternité, le principe d'un suivi de la naissance à 20 ans, ce qui porte l'effectif initial de la cohorte à 18 329 enfants dont 289 paires de jumeaux (578 enfants) et un peu moins de 1 000 enfants nés entre 33 et 37 SA.

Information collectée en maternité et lors du suivi des familles

Lors de l'inclusion en maternité, un entretien en face-à-face et un relevé du dossier médical de la mère et du nouveau-né ont été réalisés par une sage-femme ou une infirmière enquêtrice. Un auto-questionnaire rempli par la mère portant sur l'alimentation dans les 3 derniers mois de la grossesse et l'utilisation de différents types de produits au domicile a été récupéré par les enquêtrices avant la sortie de la maternité.

Aux deux mois, un an, deux ans et trois ans et demi de l'enfant, des entretiens téléphoniques auprès de la mère et du père ont été réalisés. Entre deux mois et un an, une série de questionnaires internet ou papier a permis de suivre l'évolution de l'alimentation du nourrisson. A deux ans, les parents ont remis à leur médecin traitant un questionnaire médical qu'ils devaient renvoyer après que le médecin l'a rempli. À trois ans et demi, sur un sous-groupe de familles, une visite à domicile a eu lieu durant laquelle l'enfant a réalisé des jeux-tests.

Les premières étapes de suivi ...



A deux mois, un an, deux ans et trois ans et demi, des informations ont respectivement été recueillies auprès de 90 %, 80 %, 74 % et 66 % des familles recrutées en maternité. Des informations sur l'alimentation du nourrisson à au moins un temps entre 2 et 10 mois sont disponibles pour 67 % des enfants recrutés. Le questionnaire médecin traitant a été retourné par 43 % des familles.

Les données jusqu'à 2 ans sont ouvertes à l'ensemble des équipes de recherche. Celles de l'enquête 3,5 ans sont réservées aux chercheurs des groupes thématiques Elfe (période d'exclusivité en cours).

Pour obtenir des informations détaillées sur l'ensemble des données recueillies lors de ces différents contacts et actuellement disponibles pour analyse, consulter la plateforme d'accès aux données Elfe : <https://pandora.vif.inserm.fr/public/>.

¹ L'étude Epipage 2 qui a recruté également en 2011 cible les enfants nés avant 33 semaines d'aménorrhée.

Collecte biologique

À la naissance des enfants, des prélèvements biologiques ont été recueillis dans un sous-groupe de 154 maternités :

Lors de l'accouchement	Mère : urines, sang veineux Enfants : sang du cordon ombilical, fragment de cordon
Pendant le séjour en maternité	Mère : lait maternel, cheveux Enfants : méconium, selles

Les prélèvements étaient conservés au réfrigérateur jusqu'au passage d'un transporteur le matin et en début d'après-midi les jours de semaine pour les acheminer dans une des 15 biothèques EFS qui ont servi de centre de traitement des prélèvements et de stockage des échantillons.

Les types d'échantillons disponibles pour les produits sanguins sont listés ci-dessous :

Mère	Enfant
Sérum	Sérum
Plasma	Plasma
Sang total	Sang total
ADN	ADN
	Globules rouges
	Sang total sur tube Paxgene (pour ARN)

Les conditions de recueil, de transport, de traitement et de conservation des prélèvements seront transmises sur simple demande.

Le nombre d'échantillons disponibles dans la collection pour utilisation immédiate dans le cadre de cet appel à manifestation d'intérêt sont présentés en annexe 1 en fin de document.

Des échantillons biologiques ont également été recueillis lors de l'enquête pilote de 2007 sur environ 250 familles et peuvent être accessibles pour des projets méthodologiques. Il s'agit d'urine, de cheveux et lait maternels et de sang de cordon (sérum, plasma, sang total, globules rouges, globules blancs). D'autres prélèvements ont également été collectés lors de l'enquête pilote aux 3 ans (urine et cheveux des enfants) et aux 10 ans des enfants (urine, cheveux, salive, sérum, plasma et sang total).

Accès aux données biologiques

Le présent appel pour l'accès à la collection biologique Elfe concerne les équipes de recherche publiques ou privées, dans le cadre d'un partenariat avec des équipes publiques. La réponse à cet appel se fait via le document fourni en annexe 2 en fin de document.

Les ressources biologiques étant par nature consomptibles, l'avis d'opportunité relatif à un projet de recherche demandant accès à ces données sera transmis par l'équipe de coordination Elfe après consultation des deux instances suivantes :

- le groupe « Biologie » constitué de représentants du conseil scientifique Elfe et de l'unité mixte Elfe² ;
- le comité de pilotage institutionnel Elfe.

Les éléments pris en compte pour émettre cet avis d'opportunité sont :

- la qualité scientifique et l'adéquation du projet aux objectifs scientifiques Elfe et en particulier l'importance pour le projet d'un recueil d'information longitudinal ;

² L'UMS ELFE (Ined-Inserm-EFS) est composée d'une vingtaine de professionnels, médecins, coordinateurs, informaticiens, spécialistes de la communication et personnels administratifs, sous la direction de Marie-Aline Charles (Inserm) et Bertrand Geay (Université de Picardie-Jules Verne-CNRS).

- le volume de la matrice biologique nécessaire pour les dosages, avec une préférence pour les méthodes peu consommatrices ;
- les perspectives de collaborations internationales ;
- le potentiel d'utilisation des résultats biologiques pour d'autres projets de recherche ;
- la qualité reconnue des méthodes de dosage et des laboratoires les réalisant et leur adéquation avec les conditions pré-analytiques de traitement et de stockage des échantillons ;
- les échantillons d'ADN ne seront délivrés que pour des analyses « génome entier ».

Muni de l'avis d'opportunité, le porteur de projet pourra rechercher les financements nécessaires à la réalisation de son projet. Une fois les financements obtenus, il pourra demander l'accès aux échantillons et aux données numériques associées au Comité d'Accès aux Données Elfe (cf. ci-dessous).

Les échantillons seront réservés au porteur de projet pendant sa recherche de financement pour une période de deux ans éventuellement reconductible.

Accès aux données numériques

Les données numériques rassemblées dans le cadre du projet Elfe sont accessibles via un site internet dédié. Les équipes de recherche désirant utiliser les données doivent soumettre une demande d'accès à une instance *ad hoc* dénommée CADE (Comité d'Accès aux Données Elfe). Le site internet permet une sélection précise des variables nécessaires au projet. L'ensemble des dispositions concernant la mise à disposition des données peut être consulté dans la charte d'accès aux données accessible sur la plateforme : <https://pandora.vjf.inserm.fr/public/>.

En cas de projet associant données numériques et biologiques ayant déjà reçu un avis d'opportunité favorable, un fichier détaillant précisément les échantillons biologiques nécessaires au projet sera associé à la demande. Le CADE veillera à ce que la demande des données numériques soit bien en rapport avec le projet présenté et jugera du caractère identifiant ou non des données demandées. **La transmission de données numériques ou biologiques directement ou indirectement identifiantes nécessite l'accord préalable de la CNIL.**

Après acceptation de la demande de données par le CADE et signature d'une convention et d'un « Material Transfer Agreement » (MTA), les échantillons biologiques seront livrés au laboratoire sélectionné par le porteur de projet. Après validation des résultats biologiques par l'équipe porteuse du projet, les résultats des analyses devront être transmis à l'unité Elfe qui procédera à leur appariement avec les données d'enquête sélectionnées pour le projet. Le fichier complet sera restitué à l'équipe porteuse du projet qui disposera **d'une période d'exclusivité qui sera fixée par convention. Passé ce délai, les données biologiques seront mises à disposition sous condition de collaboration avec l'équipe qui les a produites pendant une durée à déterminer puis sans condition à l'ensemble de la communauté scientifique** selon les procédures générales de mise à disposition des données Elfe.

Accès aux données de dosages

Dans le cadre du Volet périnatal du programme national de biosurveillance conduit par Santé Publique France, de nombreux dosages ont été effectués sur un sous-groupe d'échantillons. Il s'agit de dosages des éléments suivants :

- Métaux ;
- Bisphénol A ;
- Phtalates ;
- Herbicides, insecticides et pesticides ;
- Dioxines ;
- Furanes ;
- PCBs ;
- Retardateurs de flamme bromés ;
- Composés perfluorés.

Les méthodes et résultats de ces dosages sont décrits dans l'article suivant : Dereumeaux, C., A. Saoudi, et al. (2016). "Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011." Environ Int 97: 56-67.

Les équipes de recherche désirant utiliser les résultats de ces dosages doivent le préciser dans leur demande d'accès aux données. Au même titre que les données numériques, le CADE évaluera que cette demande soit bien en rapport avec le projet présenté.

Dispositions financières et règles de propriété des résultats issus de la recherche

Une convention propre à chaque projet déterminera les conditions d'exécution du projet par les Parties à cet Accord, et notamment les conditions financières, la répartition des droits de propriété intellectuelle et des droits d'exploitation desdits droits de propriété intellectuelle, ainsi que les conditions de publication.

Le coût de sortie des échantillons et le coût de transport jusqu'au laboratoire seront à la charge de l'équipe demandeuse ainsi que, le cas échéant, le coût de l'aliquotage nécessaire pour fournir strictement la quantité de matrice indispensable à la réalisation de l'analyse. Ils seront facturés directement par l'EFS qui gère la collection biologique Elfe.

- coût de sortie : 1,22 € TTC / échantillon (tarif 2018) ;
- coût d'aliquotage si nécessaire: un devis sera adressé par l'EFS.

Un droit d'accès aux échantillons sera perçu par Elfe : 4 € HT par échantillon sorti pour les équipes de recherche publique associées au projet ou 7 € HT par échantillon sorti pour les équipes de recherche publique hors projet Elfe.

Un droit d'accès aux données numériques sera également perçu pour permettre de financer le suivi de la cohorte Elfe. Le montant dépendra de la durée du projet et du statut de l'équipe demandeuse. Pour une équipe de recherche publique, il pourra varier de 1 000 € à 25 000 €.

En cas de projet associant une équipe de recherche privée ou une source de financement privée, les droits d'accès feront l'objet d'une négociation.

Annexe 1

Echantillons mis à disposition dans le cadre de l'appel à manifestation d'intérêt Biologie Elfe - mai 2019

MERES Elfe					Distribution du nombre d'aliquots		
Enquête	Echantillons	Conditionnement	Total (nb de sujets)	Nombre total mis à disposition (nb de sujet)	P10	Médiane	P90
Maternité	Cheveux maternels	Enveloppe	-	-			
	Lait	Cryotube 1 mL	1 578	1 327	1	4	10
	Sérum maternel	Cryotube 2 mL	657	588	2	3	5
		Paillette 0,5 mL	1 720	1 695	3	6	8
	ADN mère – 10 µg/échantillon	Cryotube 2 mL	2 517	2 517	1	2	2
	Plasma maternel	Paillette 0,5 mL	2 743	2 648	2	3	4
	Sang total maternel	Paillette 0,5 mL	2 809	2 798	1	1	1

Distribution du volume							
Enquête	Echantillons	Mères	Volume total mL (contenant)	Nombre total mis à disposition (nb de sujet)	P10	Médiane	P90
Maternité	Urine	1 935	23 500	781	11	18,5	29,5

ENFANTS Elfe					Distribution du nombre d'aliquots		
Enquête	Echantillons	Conditionnement	Total (nb de sujets)	Nombre total mis à disposition (nb de sujet)	P10	Médiane	P90
Maternité	Méconium	Pot coprologie 40 mL	627	314			
	Selles	Pot coprologie 40 mL	-	-			
	Tissu de cordon	Cryotube 2 mL	1 014	981	2	2	2
	ADN cordon - 10 µg/échantillon	Cryotube 2 mL	2 350	2 350	1	1	1
	Globules rouges cordon	Cryotube 1 mL	1 736	1 360	1	4	7
	Plasma cordon	Paillette 0,5 mL	2 588	2 400	2	5	8
	Sang de cordon sur tube Paxgene	Paxgene 6 mL	572	286			
	Sang total cordon	Paillette 0,5 mL	2 560	2 549	1	1	3
	Sérum cordon	Paillette 0,5 mL	2 769	2 400	1	5	13

Annexe 2

Cohorte Elfe **Projet biologie et santé - Échantillons recueillis en maternité**

Titre du projet :

Laboratoire de recherche :

Intitulé complet, numéro d'unité, rattachements institutionnels

Porteur principal du projet :

Nom, prénom, qualité (titre, fonction) et coordonnées (postales, mél et tél)

Descriptif du projet de recherche

Décrivez le projet en 2 à 5 pages maxi et en suivant le plan proposé (questions 1 à 7 ci-dessous)

1/ Quelle est la question de recherche ?

Résumez en quelques lignes les objectifs du projet

2/ Pourquoi cette question est-elle importante ?

Développez la problématique, les enjeux et l'état de l'art.

Donnez si possible des éléments chiffrés sur la fréquence, les conséquences, etc. ainsi que quelques références clés (une dizaine maxi).

3/ Quels sont les objectifs précis du travail et les hypothèses de recherche ?

Par hypothèses de recherche, on entend le sens attendu des relations, les mécanismes d'action supposés, etc.

4/ Quel est l'intérêt d'étudier la question dans une cohorte longitudinale à large échelle comme Elfe ?

Précisez les atouts de la cohorte Elfe pour répondre à la question posée. Eventuellement, discutez des avantages de la cohorte Elfe par rapport à d'autres études. Détaillez éventuellement ici le calcul du nombre de sujets nécessaires.

5/ Quelles sont les informations déjà recueillies dans la cohorte Elfe qui seront nécessaires à votre projet ?

Indiquez parmi les données disponibles, les modules de questions qui seront nécessaires à la réalisation de votre projet (informations disponibles sur la plateforme <https://pandora.vjf.inserm.fr/public/>).

6/ Quels sont les échantillons biologiques nécessaires à votre projet ?

Indiquez le type d'échantillon, le volume nécessaire et justifiez le nombre de sujets pour lesquels ces échantillons sont requis.

7/ Quelles sont les méthodes de dosage prévues ?

Si la méthode et le laboratoire sont déjà identifiés, indiquez-les. Dans le cas contraire, indiquez les pistes potentielles et les caractéristiques que vous exigerez de la méthode et du laboratoire retenus.

Les projets doivent être renvoyés avant le 7 juin 2019 à l'adresse suivante :

UM Elfe – AAP Biologie 2019

INED, 133 boulevard Davout

75980 Paris Cedex

Ou en pdf à l'adresse mail suivante : cecile.zaros@ined.fr avec pour objet « AAP Biologie 2019 »