

***English version following the French version.***

**TITRE DU PROJET : Composante radiologique de l'exposome, multi-expositions, risques de cancers et d'autres pathologies chroniques dans la cohorte Constances (CORALE)**

**RESPONSABLE :** Olivier Laurent, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) – Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants (LEPID), Fontenay-aux-Roses

## **RÉSUMÉ**

### **Contexte**

L'ensemble de la population est exposé tout au long de sa vie aux rayonnements ionisants (RIs) à des niveaux variables, via de multiples sources naturelles et artificielles, que ce soit dans le cadre de l'environnement résidentiel, de différentes activités (professionnelles ou autres comme lors de voyages en avion) ou pour des raisons médicales (procédures diagnostiques ou thérapeutiques). Les effets cancérigènes des RIs sont bien documentés pour des niveaux de doses de 100 milliGrays (mGy) ou plus. Des controverses subsistent sur la forme de la relation entre exposition et risque de cancer à des doses inférieures, dites « faibles doses ». Par ailleurs, la quantification des effets de multi-expositions aux RIs et à d'autres facteurs de risque de cancer est peu documentée, à l'exception de l'interaction entre tabac et radon sur le risque de cancer du poumon. De même, les relations entre expositions aux RIs à différents stades de la vie (ex : durant l'enfance, la puberté...) et effets sanitaires tardifs restent trop mal caractérisées. Les associations potentielles entre faibles doses de RIs et pathologies chroniques non cancéreuses demandent également à être mieux documentées.

### **Objectifs**

Le projet CORALE (COMposante RAdioLogique de l'Exposome, multi-expositions, risques de cancers et d'autres pathologies chroniques dans la cohorte Constances) vise tout d'abord à réaliser la reconstitution la plus exhaustive possible des doses de RIs d'origines environnementales (radon, rayonnements telluriques et cosmiques, alimentation, installations nucléaires et autres sources artificielles), médicales (procédures diagnostiques et thérapeutiques) et professionnelles (travailleurs du secteur nucléaire mais aussi d'autres industries utilisant des sources radioactives, professionnels de santé...) reçues par les participants de la cohorte Constances depuis leur naissance, dans la logique de l'exposome (pour ce qui concerne sa composante radiologique). Dans un deuxième temps, l'objectif sera d'estimer les risques de cancers et d'autres pathologies chroniques potentiellement associés aux doses cumulées reçues (à partir de plusieurs sources de RIs et en fonction du temps) en prenant en compte l'influence potentielle du contexte de multi-expositions à d'autres facteurs de risque.

### **Méthodes**

Afin de reconstituer les doses annuelles dues à la radioactivité d'origines naturelle et artificielle reçues par chacun des membres de la cohorte Constances depuis leur naissance, un grand nombre de sources de radioactivité doit être considéré. Les reconstitutions liées aux expositions environnementales, médicales et professionnelles seront effectuées par différentes unités de l'IRSN, en lien avec l'équipe de la cohorte Constances. Pour cela, un questionnaire sera envoyé par voie électronique aux membres de la cohorte ayant déjà renseigné leurs historiques résidentiels. Les analyses statistiques (ex : modèles

de Cox avec covariables dépendantes du temps) seront réalisées au laboratoire d'épidémiologie de l'IRSN et bénéficieront des compétences d'experts en radiobiologie, en support aux explorations d'hypothèses spécifiques et aux interprétations. L'emploi de méthodes innovantes de régressions sur profils d'expositions sera exploré en collaboration avec l'Université de Paris.

### **Perspectives**

CORALE s'inscrit dans un programme de recherche plus large à long terme, qui inclura les effets d'autres multi-expositions (ex : RIs et autres expositions environnementales) et l'étude de biomarqueurs de risque grâce à la biobanque de Constances, complétant encore davantage l'application du concept d'exposome *via* l'étude des régulations du milieu intérieur consécutives aux expositions. Ce programme contribuera ainsi à améliorer la caractérisation de l'exposome et de ses liens avec les pathologies chroniques dans la cohorte Constances.

**TITLE OF THE PROJECT: Ionizing radiation of the exposome, multi-exposures, cancers risks and of other chronic diseases in the Constances cohort (CORALE)**

**HEAD OF THE TEAM:** Olivier Laurent, Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety (IRSN) – Ionizing Radiation Epidemiology Laboratory (LEPID), Fontenay-aux-Roses (France)

**SUMMARY**

**Context**

The whole population is exposed throughout its life to ionizing radiation (IR) at varying levels, via multiple natural and artificial sources, whether in the context of the residential environment, various activities (professional or other such as air travel) or for medical reasons (diagnostic or therapeutic procedures). The carcinogenic effects of IR are well documented at dose levels of 100 milliGrays (mGy) or higher. There is still controversy about the shape of the relationships between exposure and cancer risks at lower doses, called “low doses”. In addition, quantification of the effects of multi-exposure to IR and other cancer risk factors is poorly documented, with the exception of the interaction between tobacco and radon on lung cancer risk. Similarly, the relationships between exposures to IR at different stages of life (e.g., during childhood, puberty, etc.) and late health effects remain poorly characterized. Potential associations between low doses of IR and non-cancer chronic diseases also require better characterization.

**Objectives**

The first objective of the CORALE project is to carry out the broadest possible reconstruction of doses of IR from environmental sources (radon, terrestrial and cosmic radiation, food, nuclear installations and other artificial sources), medical (diagnostic and therapeutic procedures) and occupational (nuclear workers but also other industries using radioactive sources, health professionals... ) received by participants in the Constances cohort since birth, following the logic of the exposome concept (for its radiological component). The second objective will be to estimate the risks of cancers and other chronic diseases potentially associated with the cumulative doses received (from several sources of IR and over time) taking into account the potential influence of the context of multi-exposures to other risk factors.

**Methods**

In order to reconstruct the annual doses due to radioactivity of natural and artificial origin received by each member of the Constances cohort since their birth, a large number of sources of radioactivity must be considered. Reconstructions related to environmental, medical and occupational exposures will be performed by different units of the IRSN in collaboration with the Constances cohort team. To do this, a questionnaire will be sent electronically to cohort members who have already provided their residential histories. The statistical analyses (e.g., Cox models with time-dependent covariates) will be carried out at the IRSN epidemiology laboratory and will benefit from the expertise of radiobiologists, supporting the exploration of specific hypotheses and interpretations. The use of innovative regression methods on exposure profiles will be explored in collaboration with the University of Paris.

## **Perspectives**

CORALE is part of a broader long-term research programme, which will include the effects of other multi-exposures (e.g., IR and other environmental exposures) and the study of risk and exposure biomarkers through the Constances biobank, further complementing the application of the exposome concept through the study of within-body regulations following exposures. This program will help improve the characterization of the exposome and its relation with chronic diseases in the Constances cohort.