



# Les 10 ans de Constances

## L'essentiel de la journée scientifique

### Bilan et perspectives

#### Préambule

« Les cohortes sont nos télescopes, notre LHC<sup>1</sup> ! lance Arnaud de Guerra, directeur adjoint de l'Institut de santé publique (Inserm), lors du discours d'ouverture de la journée célébrant les 10 ans de Constances. Ce sont des outils d'observation massive incomparables, exigeant un très haut degré de sophistication, mais aussi des financements lourds, continus et donnés sur un très long terme. » Et si l'on pousse l'analogie, de toutes les cohortes, Constances est sans doute la version la plus audacieuse, l'équivalent du télescope James-Webb pour l'astronomie, une méga-cohorte de 220 000 participants.

« On ne le dit jamais assez, mais ce sont des hommes et des femmes qui construisent ces cohortes, insiste Matthieu Resche-Rigon, vice-doyen de l'université Paris-Cité. Ce sont des équipes, des chercheurs, qui portent dans la durée des outils permettant les recherches d'aujourd'hui et de demain. » Et dans le cas de Constances, ce sont deux chercheurs d'exception de l'Inserm, Marie Zins et Marcel Goldberg, qui ont porté ce projet pharaonique depuis sa genèse.

À ce jour, 161 équipes françaises et internationales ont bénéficié des données de Constances, et, depuis 2019, des partenariats avec le privé



ont débuté dans le respect de la confidentialité des données récoltées. C'est d'ailleurs le grand enjeu de Constances, comme l'explique Arnaud de Guerra : « Réussir à ouvrir les données pour plus de valorisation scientifique tout en protégeant les informations. » Le tout en assurant la pérennité financière des suivis. « Il est évident que ces cohortes ne peuvent être entièrement financées par le privé, insiste un auditeur. Il s'agit d'un bien commun. Elles appartiennent à tout le monde, donc à personne, donc à tout le monde. »

Voilà qui résume bien la raison d'être de la plus importante cohorte de France.

#### ➤ Sommaire

- P. 1 : Préambule
- P. 2-3 : Qu'est-ce que Constances ?
- P. 4-5 : 10 ans de résultats
- P. 6-7 : Les projets structurants pour demain
- P. 8 : L'association des volontaires

<sup>1</sup>LHC : Large Hadron Collider ou grand collisionneur de hadrons - il s'agit du plus grand accélérateur de particules au monde.

## Qu'est-ce que Constances ?

« L'ambition de Constances était de doter la France d'une infrastructure d'importance nationale : une cohorte à portée généraliste qui pourrait servir de plateforme polyvalente pour la recherche en santé, dans le sens le plus holistique du terme, se souvient Marie Zins, médecin épidémiologiste enseignante-chercheuse à l'université Paris-Cité. Il s'agissait de pouvoir étudier toutes les maladies et tous les facteurs environnementaux possibles. Mais aussi d'effectuer de la surveillance épidémiologique, d'identifier les marqueurs précoces de maladies, l'impact des trajectoires de soins ou encore les effets indésirables des médicaments. »

Il y a 10 ans tout juste, ce projet est devenu réalité, grâce au financement du Programme d'investissements d'avenir et à l'implication – unique à ce jour – de la Sécurité sociale, qui a mis à disposition le personnel de 21 centres d'exams de santé pour l'inclusion et le suivi des volontaires : des centaines de milliers de personnes, âgées de 18 à 69 ans, vivant dans les départements des centres d'exams de santé et dépendant du régime général (c'est-à-dire tous les assurés sauf les agriculteurs et les indépendants), ont été tirées au sort dans les bases de données de l'Assurance maladie. Contactées, elles ont, ou non, accepté d'intégrer la cohorte. En parallèle, 400 000 personnes ont été tirées au sort pour former la cohorte de référence, représentative de la population éligible à Constances : elles sont suivies dans les bases de l'Assurance maladie et de l'Assurance vieillesse pour permettre d'éventuels redressements statistiques.

Les volontaires de Constances ont, quant à eux, passé des exams de santé, remplis des questionnaires et, pour certains, donné des échantillons biologiques (sang et urine). Parallèlement, les données de Constances sont appariées avec celles de l'Assurance maladie

et de l'Assurance vieillesse pour permettre des analyses à la fois socioprofessionnelles et sanitaires. Suite à l'inclusion, les volontaires sont revus pour des exams de santé tous les 4 ans. Entre-temps, ils reçoivent des questionnaires de suivi annuels et peuvent être contactés ponctuellement pour des études ciblées.

« Constances est la cohorte des cohortes, elle fait partie des 10 plus importantes du monde. Mais elle est aussi l'une des plus complètes puisqu'elle cumule plus de 5 sources de données : questionnaires (inclusion et suivi), échantillons biologiques, mesures physiques, bases de données, exams médicaux et mesures cognitives », insiste Jack Siemiatycki, professeur d'épidémiologie à l'université de Montréal et président du conseil scientifique international de Constances. Composé de 14 scientifiques français et étrangers, ce conseil scientifique suit et évalue le fonctionnement de la cohorte. C'est aussi lui qui sélectionne et améliore les projets de recherche qui pourront, ou non, utiliser les données de Constances. Sur les 169 projets déposés, 143 ont été acceptés, souvent après des modifications suggérées par le conseil scientifique.

« Par volontaire, nous collectons jusqu'à 5 000 données, dont les plus sensibles sont stockées au Centre d'accès sécurisé aux données (CASD), explique Marie Zins, ce qui n'empêche pas la collaboration avec des organismes publics (Santé publique France, Anses, HAS ou la mission interministérielle de lutte contre les conduites addictives), des consortiums internationaux ou des partenariats privés. » MSD, AstraZeneca, L'Oréal, Lundbeck ou Incyte, pour le moment.



## Pourquoi Constances est-elle unique ?

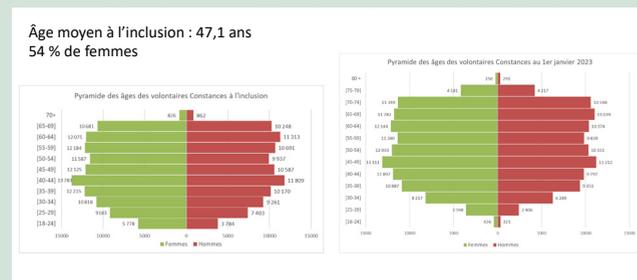
- Elle a un conseil scientifique.
- Elle constitue un très grand échantillon quasi représentatif de la population française.
- Elle a un accès aux grandes bases de données nationales.
- Elle fait passer des exams médicaux.
- Elle a un contact fréquent avec les volontaires au travers de questionnaires.
- Elle est généraliste mais possède des domaines de données approfondis (travail, environnement, cognition, social, Covid-19).
- Elle est adossée à une cohorte de référence de 400 000 personnes, représentative de la population et suivie dans les bases de données administratives.
- Elle offre des opportunités pour les chercheurs extérieurs.

## Anatomie et analyse de la cohorte

Au total, 219 144 volontaires ont été inclus dans Constances. « L'âge moyen est de 47,1 ans à l'inclusion, décrit Marie Zins. En 10 ans, la cohorte a vieilli : de nouvelles classes d'âge sont apparues, d'autres ont disparu, ce qui pose la question, non tranchée à ce jour, de réinclure des jeunes dans Constances pour maintenir un effectif représentatif de la population française. » 80 % des volontaires ont complété au moins un questionnaire et 57 % répondent à chaque sollicitation. « Aucune recherche ou analyse de données n'est effectuée sans que les volontaires aient un droit d'opposition », assure Marie Zins.

« L'appariement des données des bases administratives permet de maintenir une certaine continuité, poursuit Marie Zins. Mais c'est un travail extrêmement coûteux et difficile, car ces bases n'ont pas du tout été conçues pour la recherche. » Aussi, des outils et des algorithmes spécifiques ont été développés pour exploiter les informations et donner, par exemple, une idée des diagnostics. Un travail spécifique a en outre démarré sur la base de l'Assurance vieillesse. La première extraction pour Constances aura lieu en 2023.

### Des volontaires né(e)s entre 1941 et 2000



## Vers une biobanque mutualisée

Dans un esprit de mutualisation et de partage des données à grande échelle, Gianluca Severi, chercheur du Centre de recherche en épidémiologie et santé humaine, a présenté le projet BioCF dont il est responsable avec Marie Zins. Son objet est de créer une infrastructure nationale pour conserver des collections biologiques de cinq cohortes françaises. Parmi elles, Constances et Gazel (20 000 volontaires suivis depuis 33 ans).

« L'idée est de les centraliser à la Fondation Jean Dausset à Paris », explique Gianluca Severi. Pour Constances, une biobanque, dite « miroir », sera conservée pour des raisons de sécurité

dans son lieu d'origine au Luxembourg, BioCF gérant la biobanque dite « de travail », accessible aux chercheurs. Ce regroupement faciliterait les études menées sur plusieurs cohortes ; il permettrait en outre de génotyper l'ADN de 200 000 personnes et de créer une grande base de données génétiques de la population française. Mais ces collections n'ont de sens qu'adossées aux informations des cohortes, comme le rappellera en coulisse Katy Beaumont, de la biobanque IBBL, qui héberge les collections biologiques de Constances : « Un échantillon seul a une valeur limitée. Plus il est associé à des données, plus il prend de la valeur. »



↳ En coulisse

### Les centres d'examens de santé

Devant les posters exposés dans une cour du campus des Cordeliers qui accueille la rencontre des 10 ans de Constances, un petit groupe de femmes s'amuse et commente les résultats. Elles sont médecins et infirmières, elles travaillent au centre d'examens de santé de Paris-Amelot. Et depuis 10 ans, elles font passer des bilans de santé ou remplissent les questionnaires aux volontaires de Constances.

Chaque centre voit passer en moyenne 10 volontaires par jour, ce qui est énorme. « *Tout le personnel impliqué est formé au moins une fois par an aux procédures de Constances par un service dédié*, explique Caroline Lagrange, médecin et référente au centre d'examens de santé Amelot. *Cette formation continue et cette rigueur sont primordiales pour que les données soient comparables d'un centre d'examens de santé à l'autre.* »

À noter que Constances ne comporte que des volontaires appartenant au régime général de sécurité sociale. Les agriculteurs et les indépendants sont suivis par deux cohortes complémentaires mises en place par Santé publique France : COSET MSA et COSET RSI.

### UMS 11

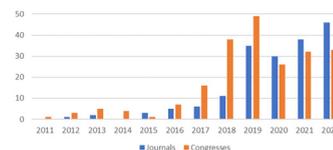
Ce sigle désigne l'unité mixte de service de l'Inserm qui assure la gestion scientifique et technique de cohortes épidémiologiques en population (Gazel et Constances), et le développement d'outils pour l'utilisation des bases de données médico-administratives nationales. La mixité est représentée par trois universités : Paris-Cité, Paris-Saclay, UVSQ.



# 10 ans de recherches et de résultats



« La valeur d'une cohorte augmente avec le temps et le nombre d'événements », souligne Jack Siemiatycki, président du conseil scientifique. Constances n'en est qu'au début de son histoire. Pourtant, elle a d'ores et déjà permis nombre d'avancées, toutes en résonance avec notre temps.



## Covid-19

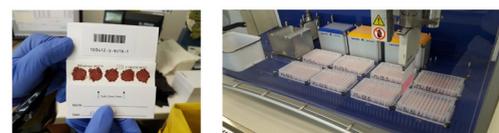
Constances a été un puissant outil pour étudier en temps réel l'épidémie de Covid-19 : « Nous avons réuni des représentants de cohortes dès le premier jour de confinement », explique Fabrice Carrat de l'Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique. Il s'agissait alors de voir comment les suivis de population pouvaient éclairer les enjeux épidémiologiques, sociaux et comportementaux du Covid-19. « Les cohortes nous permettaient d'avoir à disposition des populations bien caractérisées, avec des biobanques pré-pandémiques et un savoir-faire pour analyser les données ou gérer le cadre éthique et réglementaire. » Ainsi, 450 000 personnes appartenant à quatre cohortes généralistes – Constances, E3N-E4N, Nutri-Net-Santé, ELFE-Epipage – ont été suivies. Quatre questionnaires à remplir sur Internet et trois campagnes de prélèvement de sang sur buvard ont été réalisées auprès d'un nombre variable de volontaires, dans le cadre de l'étude SAPRIS-SERO dirigée par Fabrice Carrat.



De quoi montrer plusieurs choses : d'abord que le confinement avait permis la diminution de l'incidence de la maladie, mais aussi qu'il avait augmenté les inégalités sociales (notamment avec les contraintes de certains métiers) ; ensuite qu'il existait des facteurs de risque, notamment l'âge, l'obésité ou le tabagisme, que la méthode de détection par prélèvement nasal n'identifiait que 50 % des cas, et que les sujets infectés puis vaccinés étaient les mieux protégés. Plus étonnant, l'étude des échantillons de sang prélevés sur les volontaires Constances avant la pandémie a permis de montrer que le Covid-19 était arrivé sur le territoire dès novembre 2019, et non janvier 2020 comme on le croyait. Des études se poursuivent aujourd'hui pour mieux cerner les facteurs associés à la persistance des symptômes ou suivre l'impact de la pandémie sur la santé mentale des enfants.

## Sérologie sur buvard

- Prélèvement de sang capillaire sur buvard : organisé avec le soutien de Santé publique France.
- Centralisation : au CEPH (Fondation Jean Dausset) - « punchage ».
- Analyse : Unité des virus émergents (UMR IRD 190, Inserm 1207, Xavier de Lamballerie).



L'étude des échantillons de sang prélevés sur les volontaires Constances avant la pandémie a permis de montrer que le Covid-19 était arrivé sur le territoire dès novembre 2019, et non janvier 2020 comme on le croyait. Ici, le périple en Chine de l'un de ces cas positifs qui pourtant n'est jamais passé par Wuhan.

## Santé environnementale

La pollution de l'air engendre 48 000 morts prématurées en France. Or, ce résultat, très médiatisé, découle directement des études menées sur Constances et Gazel : « En milieu résidentiel, les expositions et donc les risques sont souvent plus faibles que dans un contexte professionnel, explique Émeline Lequy, chercheuse à l'UMS 11. Mais comme l'exposition à la pollution de l'air dure toute la vie et que tout le monde est concerné, cela peut avoir un impact fort en termes de santé publique. »

Ces dix dernières années, les projets se sont concentrés sur cette pollution de l'air et se sont appuyés sur les adresses résidentielles dont, pour 80 600 participants, un historique résidentiel complet (toutes les adresses successives des volontaires depuis leur naissance). En croisant ces adresses avec des cartes d'exposition aux polluants, et avec les informations de santé et comportements disponibles dans Constances et Gazel (tabac,

alcool, alimentation, professionnel), il a été possible de montrer des associations délétères sur la mortalité et l'incidence de cancers pour le carbone suie et le dioxyde d'azote (des marqueurs du trafic routier), et certains métaux dont le plomb.

La pollution de l'air engendre aussi d'autres problèmes de santé : ainsi, plus les niveaux de pollution sont élevés, plus les risques d'asthme et de rhinite augmentent, et plus les performances cognitives diminuent (mais assez faiblement à un niveau individuel). D'autres projets vont à présent s'attaquer à d'autres expositions environnementales, telles que la qualité de l'eau du robinet ou les rayonnements ionisants, et se baseront, en plus de diverses cartes, sur des mesures au domicile des volontaires. L'objectif, à terme, est de recueillir le plus exhaustivement possible les expositions environnementales résidentielles des volontaires.



## Santé respiratoire

« Les maladies respiratoires (rhinite, asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive) sont fréquentes, très hétérogènes et multifactorielles », expliquent à deux voix Nicolas Roche, de l'université Paris-Cité, et Rachel Nadif, du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations. D'où une batterie d'études sur la question. Dès 2014, les chercheurs ont évalué sur des volontaires de Constances l'obstruction bronchique par spirométrie pour mesurer la quantité et la vitesse d'entrée et de sortie de l'air. Ils ont ainsi montré que les deux tiers des personnes présentant une obstruction bronchique l'ignoraient : le sous-diagnostic est donc particulièrement important.

En outre, Constances a permis de montrer que la forme d'asthme la plus étudiée (l'asthme éosinophilique) ne représente qu'un tiers des asthmes existants. Les risques d'asthme augmentent avec l'obésité et diminuent avec l'âge chez les femmes. Concernant les expositions professionnelles aux solvants organiques, les hommes sont les plus exposés et cette exposition est associée à un nombre plus élevé de symptômes d'asthme.

Sur les produits de nettoyage, ce sont cette fois les femmes qui sont les plus exposées : plus l'utilisation est fréquente, plus le risque d'asthme augmente. Il semble moins nocif d'utiliser des produits liquides que des sprays ou des lingettes désinfectantes prêtes à l'emploi, et d'utiliser des produits verts que des produits conventionnels. Enfin, les asthmatiques ont plus de comorbidités cardiovasculaires, mais aussi plus de risque de dépression et font davantage de tentatives de suicide. De quoi mieux saisir le fardeau global de l'asthme dans la population.

## Viellissement

« Pour comprendre et mieux prévenir le vieillissement, il faut identifier les facteurs de risque et de prévention qui peuvent être présents avant que l'on se considère comme "vieux" », explicite d'entrée Claudine Berr de l'Institut des neurosciences de Montpellier. Le vieillissement se traduit par le déclin des fonctions physiologiques et cognitives avec une grande variabilité d'une personne à l'autre, d'où la mise en place, au sein de Constances, de tests physiques et cognitifs dès l'âge de 45 ans, âge à partir duquel on a déjà décrit un déclin fonctionnel.



Le risque de bas niveau de performance cognitive ou physique augmente avec certaines expositions hormonales chez la femme, avec la prescription de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques, mais aussi avec certaines expositions professionnelles. Ainsi, par exemple, l'exposition aux solvants a un impact sur la vitesse de marche. Un phénomène surtout expliqué par le trichloréthylène qui est en outre impliqué dans la maladie de Parkinson. L'exposition professionnelle au formol engendre quant à elle de moins bonnes performances cognitives.

Quand on s'intéresse à l'environnement résidentiel, outre l'effet de la pollution, le risque de bas niveau de performance cognitive augmente dans les quartiers défavorisés, indépendamment des facteurs socio-économiques mesurés individuellement. Des études longitudinales permettront d'aller plus loin dans la compréhension de ces phénomènes.

## Addiction et travail

L'addiction (tabac, alcool, cannabis, mésusage médicamenteux) est la première cause d'hospitalisation et de mortalité évitables en France. Des études menées sur Constances ont permis de pointer un changement de mode de consommation d'alcool : les générations plus âgées ont une consommation chronique excessive alors que les jeunes pratiquent plutôt le « binge drinking » (plus de 6 verres en une occasion, suivant la définition de l'OMS<sup>1</sup>). « Observer cette évolution est important car ces modes de consommation ne sont pas associés aux mêmes risques et il faut adapter les campagnes de prévention », insiste Guillaume Airagnes de l'UMS 11. En outre, les analyses montrent que, contrairement à certaines idées reçues, les liens entre les usages de cannabis et d'alcool sont trois fois plus forts dans la direction du cannabis vers l'alcool que l'inverse.



Concernant le mésusage médicamenteux, les chercheurs se sont intéressés aux benzodiazépines, dont la consommation, on le sait, augmente les risques de chute et de dépression. Ils ont montré qu'un événement traumatique comme les attentats du 13-Novembre a engendré une augmentation de la consommation de benzodiazépines chez les moins de 50 ans et ce, sur toute la France. Dans le monde du travail où les risques psychosociaux touchent un quart des travailleurs, il apparaît que la consommation de benzodiazépines augmente avec l'intensité du stress et particulièrement chez les fumeurs.

La consommation de substances (tabac, alcool ou cannabis) engendre en outre un risque accru de sortie de l'emploi ainsi qu'une difficulté de retour à l'emploi. Un joint par semaine suffit pour que l'effet soit détectable. Enfin, l'épuisement physique au travail ou des horaires atypiques augmentent les risques de dépendance à l'alcool, de rechute pour les fumeurs et d'augmentation de consommation de tabac ou de cannabis.

<sup>1</sup> OMS : Organisation mondiale de la santé.

## En coulisse



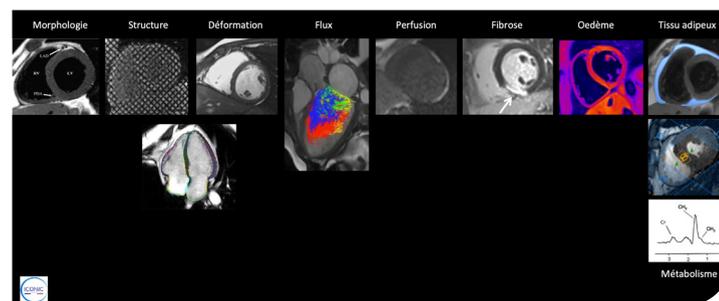
« Je viens à cette rencontre pour me former, explique Sophie Delisle, médecin à l'AP-HP en charge des questions Santé au travail. La dernière conférence m'avait déjà beaucoup appris sur les travailleurs subissant des expositions radiologiques. » De façon plus générale, les découvertes effectuées sur Constances sont utilisées pour adapter les campagnes de prévention ou recommandations de la Haute Autorité de santé.

# Trois grands projets structurants pour demain

**ICONIC ou comment révolutionner le pronostic et le diagnostic des maladies grâce à l'imagerie dans Constances**

**Pendant 4 ans, 2 400 participants de la cohorte Constances résidant en Île-de-France vont bénéficier d'examens en imagerie médicale dernier cri et permettre des avancées vertigineuses en sciences autant qu'en médecine en décryptant l'origine des maladies du cœur, des vaisseaux et du foie.**

## De la forme à la fonction



« Nous allons faire sauter les barrières entre les organes, entre les disciplines médicales, et entre la science et la médecine. » Le professeur Alban Redheuil, responsable de l'imagerie cardiovasculaire à la Pitié-Salpêtrière, sait garder son auditoire captif. Surtout quand il aborde le projet ICONIC et son objectif : créer au sein de Constances une plateforme d'imagerie humaine du cœur, du foie, des vaisseaux sanguins et des tissus adipeux.



Ces quinze dernières années, l'imagerie médicale a beaucoup progressé. Elle permet désormais de visualiser, *in vivo* et de façon non invasive, la forme,

la texture et le mouvement ou la déformation des organes internes, des tissus et des fluides de toute nature et dans toutes les dimensions de l'espace et du temps. De quoi réviser certaines certitudes : par exemple, on croyait qu'avec l'âge, le cœur s'hypertrophiait. Il n'en est rien : il se remodèle, se concentre mais perd en masse musculaire. Ce qui permet de mieux comprendre des incidents cardiaques jusqu'à inexpliqués.

Et si l'imagerie est intéressante à l'échelle individuelle, elle l'est encore plus pratiquée à l'échelle de populations : « *Ce matin, j'ai appris que l'âge du vieillissement cérébral, c'était 45 ans, ce qui m'a à la fois rassuré et inquiété, s'amuse Alban Redheuil. Eh bien, c'est la même chose avec le vieillissement cardiovasculaire : après 45 ans, les carottes sont cuites car on a perdu 80 % de la fonction élastique de l'aorte, l'artère principale à la sortie du cœur qui irrigue l'ensemble de l'organisme.* » Or, une étude conjointe, menée sur une cohorte aux États-Unis, a montré que ce paramètre était un puissant marqueur pour prédire la mortalité, mais aussi les événements car-

diovasculaires dans la population générale avec des atteintes encore accélérées chez les diabétiques et les hypertendus.

Réalisée à l'échelle de populations, l'imagerie médicale peut donc nous en apprendre beaucoup sur le vieillissement réussi ou non, sur la pertinence des biomarqueurs d'imagerie connus mais aussi sur les variations interindividuelles. De quoi préciser les diagnostics et les pronostics des maladies pour chaque individu. L'enjeu est donc d'importance.

Avec ICONIC, il s'agira de faire de Constances la première cohorte française d'imagerie de population en multimodalité (échographie et IRM) étudiant à la fois le cœur, les vaisseaux, le foie et les tissus adipeux avec les dernières technologies et en incluant les moins de 40 ans pour mieux visualiser les processus du vieillissement humain. Une première à l'échelle internationale.

Sur les quatre premières années, le suivi portera sur 2 400 volontaires, de 20 à 80 ans, résidant en Île-de-France. Ainsi, 400 personnes seront recrutées par décennie de classe d'âge, avec une priorité donnée aux moins de 40 ans. Les examens auront lieu à l'IHU ICAN, situé à l'institut de cardiologie de la Pitié-Salpêtrière (AP-HP. Sorbonne Université). En retour, les participants recevront un bilan de santé personnel très avancé tandis que les scientifiques pourront alimenter un atlas de données et d'images labellisé qui pourra être croisé avec les données de Constances et des cohortes internationales.

L'analyse des images se fera grâce à des techniques d'intelligence artificielle développées entre autres au Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (Inserm, CNRS, Sorbonne Université) et les premières études porteront sur les maladies cardiométaboliques (diabète, obésité, NASH<sup>1</sup>). « *L'imagerie permettra de mieux comprendre le chevauchement entre les risques métaboliques et les risques cardiovasculaires en dé-*

*cloisonnant les disciplines. De quoi améliorer le diagnostic mais aussi identifier de possibles signatures cardiométaboliques.* »

Cette phase pilote permettra de préciser les protocoles avant une extension nationale. Mais surtout, elle sera le point de départ d'un suivi longitudinal, effectué tout au long de la vie des volontaires, et qui permettra d'établir des trajectoires phénotypiques ou de créer des jumeaux digitaux afin d'évaluer en amont l'impact d'une pathologie ou d'un traitement sur l'organisme. C'est en tout cas le pari relevé par la Région Île-de-France qui finance et fédère une filière SESAME sur cette thématique.

## 130 ans d'imagerie médicale

Voici l'évolution de l'imagerie médicale ces 130 dernières années avec la première radiographie d'une main qui permet de voir les os. Puis l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui donne accès aux tissus mous, d'abord en 2D, ensuite dans les trois dimensions de l'espace et du temps. Ces quinze dernières années, l'imagerie a encore progressé en permettant de distinguer la nature des tissus (fibrose, œdème et graisse).



<sup>1</sup>NASH : acronyme anglais pour stéato-hépatite non alcoolique.

# CORALE – De l’impact des faibles doses sur la santé

80 000 volontaires seront questionnés pour mieux cerner les effets sanitaires des faibles expositions chroniques à la radioactivité



L'historique résidentiel et les habitudes de consommation alimentaire permettront d'évaluer l'exposition environnementale. Des croisements seront en outre effectués avec le registre SISERI<sup>2</sup> de l'IRSN – qui enregistre les doses des personnes professionnellement exposées à de la radioactivité – et avec le système national des données de santé – qui enregistre les expositions médicales depuis 2007.

La collecte de données réalisée, il s'agira d'étudier les relations entre les doses de rayonnement cumulées et les risques de pathologies chroniques (cancer, maladies neurocognitives ou métaboliques, etc.). Une thèse a d'ores et déjà commencé sur le gaz radon qui peut être émis par des roches riches en uranium. Mille volontaires résidant en Pays de la Loire ou dans les Vosges/Alsace seront contactés pour des mesures de radon à leur domicile au cours de l'hiver 2023-2024.

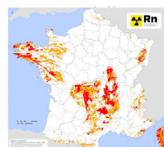
À noter qu'une extension de CORALE est déjà prévue. Il s'agit de COREXCA (Composante radiologique de l'exposome, poly-expositions et risques de cancer), dont l'objectif sera de croiser les données de CORALE avec celles enregistrées par l'Ineris sur les pollutions chimiques. Objectif ? Étudier les effets des multi-expositions, chimiques et radioactives, sur les risques de cancer.

« À haute dose, la radioactivité est cancérogène. » Olivier Laurent, chercheur en épidémiologie au sein de l'IRSN<sup>1</sup>, ne laisse pas de place au doute. « Mais dès qu'il est question de faibles doses, l'impact sur la santé reste moins clair et nous avons besoin de mieux le caractériser. » Et ce flou est l'une des raisons d'être du projet CORALE (Composante radiologique de l'exposome).

Tous, nous sommes régulièrement exposés à la radioactivité. Celle-ci peut être naturelle, et plus forte dans certaines régions comme en Bretagne, Auvergne, Alsace ou Corse. Mais elle peut être aussi artificielle et liée aux activités nucléaires, aux examens médicaux, aux thérapies ou aux trajets aériens qui augmentent l'exposition aux rayons cosmiques. Il est souvent difficile de détecter les potentiels effets sanitaires de ces expositions prises isolément. Mais qu'en est-il de leurs effets cumulés ?

## Première thèse de doctorat intégrée dans CORALE : exposition au radon (notamment durant l'enfance) et risques de pathologies chroniques

- Novembre 2022-Octobre 2025
- Doctorante : Sylvie HENYOH
- Encadrement : Enora CLERO et Olivier LAURENT
- Support statistique : Sophie ANCELET
- Financement : projet européen RadoNorm



■ Autres thèses envisagées dans le cadre de CORALE (à partir de 2023+...)



C'est pour répondre à cette interrogation que le projet CORALE va recenser pour chaque volontaire suivie toutes les expositions aux rayonnements ionisants d'origine environnementale, médicale et professionnelle depuis la naissance. Dès janvier 2023, des questionnaires rétrospectifs vont être envoyés à 80 000 volontaires. « J'encourage vraiment tous les participants à aller le plus loin possible dans leurs réponses car, pour certains types d'expositions, ce questionnaire sera la seule source d'information disponible », insiste Olivier Laurent.

## Vers un observatoire épidémiologique national en santé-travail

« Le poids du travail sur la santé des populations est tout sauf négligeable, explique Marcel Goldberg de l'UMS 11. On estime ainsi à 3 % le nombre de décès directement liés au travail. » Pour autant, beaucoup d'inconnues subsistent, notamment sur les effets des expositions professionnelles, des conditions de travail, des trajectoires professionnelles et de l'allongement du temps de travail. D'où l'intérêt de profiter de la cohorte Constances pour créer un observatoire épidémiologique national en santé-travail.

Constances réunit d'ores et déjà 198 108 calendriers professionnels (tous les emplois de plus de 6 mois depuis le début de la carrière) et pas moins de 636 597 épisodes d'emploi codés selon les nomenclatures standards Insee PCS-NAF. Toutes les professions du régime général sont représentées, et dans des effectifs suffisants pour permettre des études par type d'exposition ou secteur. Des travaux sont en cours sur les soignants ou les enseignants, et d'autres pourraient être conduits sur le service à la personne, l'intérim, le passage à la retraite ou les nouvelles formes de travail (start-up, télétravail, méthode Lean). Le potentiel est là, énorme.

Mais ce type d'études demande d'entrer et de croiser énormément de données françaises et étrangères. Or, le mode de classification des professions varie d'un pays à l'autre. D'où un travail en cours pour créer des passerelles entre les nomenclatures françaises et internationales mais aussi utiliser l'intelligence artificielle pour aider au codage des données et des professions.

<sup>1</sup> IRSN : Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire.

<sup>2</sup> SISERI : Système d'information de la surveillance de l'exposition aux rayonnements ionisants.

# L'association des volontaires de Constances



« On n'a pas de photos de cœur battant à vous montrer, alors on a mis les visages des membres du bureau ! » Frédérique Anne, présidente de l'association des volontaires de Constances, ne manque pas d'humour et d'énergie. Tout l'esprit de cette dynamique association née en juin 2020 à l'initiative d'une dizaine de volontaires. « Nous comptons déjà un millier d'adhérents et de sympathisants. Mais sur les 220 000 volontaires de Constances, ce n'est pas beaucoup, et c'est tout le problème. » Car, nous allons voir, il y a urgence à fédérer.

Ensuite, l'association met tout en œuvre pour informer et valoriser les résultats de recherche au travers de newsletters et d'articles disponibles sur le site [www.constances.fr](http://www.constances.fr). Un webinar a aussi été proposé le 16 novembre 2022 sur la thématique « Santé et environnement ». Près de 600 volontaires y ont participé. Un succès. Ce format sera donc reproposé tous les trois mois.

Enfin, l'association agit pour protéger les données de santé. « C'est même un peu pour cela qu'elle s'est constituée en 2020 », confie Frédérique Anne. Il y a un peu plus de 2 ans, le ministre de la Santé a en effet accepté que les données de santé puissent être hébergées par Microsoft, avec un risque qu'elles soient commercialisées. « Vous imaginez le volume de données de Constances ? Vous imaginez leur prix ? Il nous faut les défendre. » À peine créée, l'association a rejoint un collectif d'associations pour faire respecter la protection des données de santé.

Ce collectif a déposé un recours au Conseil d'État et a été entendu ; il a aussi obtenu un avis favorable de la CNIL et du ministère de la Santé pour réserver l'accès aux informations de santé françaises aux entreprises européennes. Pour autant, la bataille continue et il est important de fédérer et d'informer les participants de la cohorte.

L'association des volontaires de Constances s'est donné trois grandes missions. Il s'agit d'abord de rassembler et de faire dialoguer les volontaires, entre eux et avec les scientifiques. Il est important que les volontaires soient fiers de participer à la cohorte et réalisent l'apport de leurs données. C'est pourquoi l'association pousse au développement de la recherche participative. « Nous ne sommes pas chercheurs mais nous pouvons proposer des questions de recherche ou des volontaires pour participer aux différents protocoles. »

## EN BREF

L'association des volontaires de Constances est reconnue d'intérêt général. Toute cotisation, tout don fera l'objet de déduction fiscale. Donc n'hésitez pas à contribuer ! Des webinaires auront dorénavant lieu un mercredi tous les trois mois entre 19 heures et 20 h 30.

Toutes les informations sont disponibles sur le site de l'association : <https://www.assoconstances.fr>.

## Le bureau

**Présidente** : Frédérique Anne

**Vice-président·e·s** : Florence Chioldi,  
Arnaud Toubert, Gaëlle Lahoreau,  
Sylvie Ledoux

**Trésorier** : Denis Cordon

**Secrétaire** : Martine Dreneau-Fénérol



## En coulisse

De tous les participants à cette journée, les membres de l'association des volontaires étaient sans doute les plus volubiles : « Cela fait deux ans que l'on travaille ensemble et c'est la première fois que l'on se rencontre en vrai », s'enthousiasme Gaëlle Lahoreau, vice-présidente de l'association. Et, au fil de la journée, ce petit groupe n'a cessé de grossir, agglomérant des volontaires venus assister aux rencontres par curiosité.

« C'est bien d'avoir des examens médicaux tous les 4 ans, mais on a envie d'en apprendre davantage, d'être acteur de la cohorte ! », explique Martine Dreneau-Fénérol. Le vieillissement et la santé environnementale semblent être des sujets qui intéressent tout particulièrement les volontaires. « Le taux de réponse et l'implication des volontaires de Constances sont particulièrement importants », jalouse une représentante de l'Inserm qui questionne les volontaires pour connaître leurs motivations. « L'intérêt scientifique de Constances est à mon avis l'un des secrets de son succès, explique Denis Cordon. Nous participons à quelque chose de plus grand que nous, à l'avancée de connaissances qui serviront à tous. C'est un fantastique bien commun que nous contribuons à créer. »