**Le Pr Fabrice Carrat est directeur de l'Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique (Inserm, Sorbonne Université). Il dirige l'étude SAPRIS-SERO, qui associe plusieurs cohortes françaises, dont la cohorte Constances.**

## *En quoi cette pandémie est-elle différente des autres ?*

**Il s'agit de la première pandémie du monde moderne.** Ce que nous vivons actuellement n'a rien à voir avec les précédentes épidémies que les personnes de notre génération ont connu. D'autres virus circulent, mais la population est souvent déjà immunisée. Par exemple, c'est très différent de l'épisode de « grippe » de 2009. Lors d'une épidémie de grippe, 60 à 70 % de la population ont déjà « rencontré » le virus auparavant et ont peu ou pas de signes cliniques.

Cette épidémie mondiale a touché toute la planète. Toute la population à différents niveaux peut être infectée, hormis le mystère des enfants qui sont potentiellement moins infectés et moins contagieux. Elle a également une létalité relativement élevée, 0,3 à 0,5 % de décès concernant essentiellement les personnes âgées ou avec comorbidité, ce qui est très différent de ce que nous avons connu jusqu'à présent.

On se retrouve face à la situation d'une population adulte qui n'a pas construit d'immunité préalable.

Cette pandémie moderne reflète également **une modification de la vision sociétale :** ce qu'on était prêt à accepter avant (pendant la peste ou même la grippe espagnole) n'est plus acceptable. La vision de la société a changé par rapport à celle de nos parents et grands-parents. On refuse la fatalité. Les stratégies où il a été décidé de laisser faire n'ont pas eu de succès.

Les autres pandémies ou épidémies qui font peur, comme l'Ebola ou le VIH, ne touchent pas 100 % de la population. Le VIH est devenu une maladie chronique, qui touche une partie de la population et se diffuse moins. L'Ebola touche moins de monde.

## *Quel apport des cohortes parmi les outils de recherche sur le SARS-COV 2*

Utiliser les cohortes comme outil de recherche sur le SARS-COV2 est une véritable opportunité. Les cohortes généralistes comme Constances sont des instruments de recherche très bien structurés, comprenant de très nombreuses données sur l'état de santé, les habitudes de vie des participants.

Il est important d'avoir pu s'appuyer sur ces outils qui ont été mis en place au préalable. Cela permet d'une part de disposer d'observations sur les caractéristiques individuelles des volontaires, mais également une réactivité extraordinaire, en permettant de disposer très vite de réponses à des questions dans une situation d'émergence.

Les résultats obtenus dans le cadre de SAPRIS ou SEROCO ont permis une visibilité internationale de nos travaux. Très peu d'études disposaient de collections biologiques déjà construites.

Quand on évoque les limites de ce type d'étude comme la non représentativité par exemple ou le biais de sélection, on peut y remédier par les capacités de ces cohortes à réaliser des pondérations ou des post stratifications pour obtenir des résultats représentant la population dans son ensemble. La grande variabilité géographique est aussi une force de frappe. D'autres études réputées plus représentatives nécessitent la mise en place d'une infrastructure lourde pour organiser le prélèvement de 90 000 personnes. Par ailleurs, les personnes qui vont être sollicitées pour participer à ces études représentatives ne vont pas toutes participer à l'étude, ce qui va également nécessiter des pondérations et post-stratifications. Il est vrai cependant que les cohortes ne représentent pas l'ensemble de la population, par exemple, il y a peu d'agriculteurs dans la cohorte Constances, mais il est également difficile de faire participer les agriculteurs à d'autres études, mêmes « représentatives ».

**On se retrouve face à la situation d'une population adulte qui n'a pas construit d'immunité préalable**

La richesse des données et l'historique des résultats permettent d'étudier des questions qui ne pourraient pas être traitées ailleurs. L'exemple de la consommation de tabac est assez intéressant, avec des résultats de consommation obtenus lors du confinement que nous avons pu croiser avec les données antérieures des années précédentes et qui ne pouvaient pas être influencées par le confinement, donc moins à risque de biais.

## *Les résultats de la biobanque vous surprennent ils ?*

Les résultats ont surpris tout le monde et nous étions sceptiques au début. Nous avons dû nous y reprendre à plusieurs fois pour confirmer que nos résultats étaient corrects. La première partie concernait les prélèvements effectués de janvier à mars 2020, pour étudier le niveau de circulation du virus. A cette époque, les informations officielles dont nous disposions étaient le 1er cas officiel détecté le 24 janvier 2020 importé de Chine et un cas de pneumonie en décembre 2019 évocateur de l'infection.

Ainsi quand nous avons regardé les résultats de novembre et décembre 2019, nous avons d'abord cru à des « faux positifs » des tests, des erreurs de mesure ou de manipulation. Nous avons beaucoup échangé avec Xavier de Lamballerie qui a effectué les tests. Il a vérifié plus de 6 fois avec des techniques très spécifiques du SARS-COV2 sur les anticorps neutralisants, avant de confirmer ces résultats.

Nous avons tenté de comprendre qui étaient les personnes positives et tenté de reconstituer leur parcours à cette période - avaient-elles été à exposés à un risque de contamination ? ou avaient-elles présentés une toux, une fièvre, une anosmie (trouble de l'odorat) ou agueusie (trouble du goût) inexpliquées ? Actuellement ces deux derniers signes sont devenus des signes cardinaux ne nécessitant plus de test. Un volontaire a ainsi traversé la Chine pendant 2 mois puis il a participé à la biobanque Constances en décembre 2019.

Le souci avec ces résultats et que nous ne disposons que d'anticorps et pas du virus contaminant. Une simple règle de 3 nous permet de dire que si 5 à 6 personnes étaient infectées entre novembre 2019 et janvier 2020 sur une population de 6 000 volontaires dans Constances, alors il devait y avoir près de 50 000 personnes qui avaient été infectées en France à cette période. Comment cela a-t-il pu passer inaperçu ? Pourquoi n'y a-t-il pas eu de clusters à cette période ? Tout cela est difficile à étudier sans disposer du virus. Une hypothèse serait qu'il s'agissait d'un variant avec des formes plus bénignes. Il est également possible que ces cas n'aient pas été « visibles » au milieu des épidémies saisonnières. Tout cela ne reste qu'hypothèses sans disposer du génome viral.

## *On parle de plus en plus de variants. Est-ce que cela signifie que le virus mute plus qu'avant ?*

Un virus qui se diffuse et qui touche beaucoup de personnes a un risque croissant de muter. Il mute tout le temps. Un variant qui émerge peut remplacer un variant dominant, c'est mathématique.

Par exemple, le variant « anglais » a probablement presque totalement remplacé la forme précédente du virus dès le mois de mars 2021. Il y a eu des mutations avant le variant de mars 2020, avec le remplacement d'un variant appelé D614 par le variant G614 qui avait de meilleures capacités de transmission mais sans changer la sévérité de la maladie.

Je n'ai pas d'avis sur le futur, un scénario possible est que, grâce au vaccin et à l'immunité acquise, une grande partie de la population sera immunisée. Par la suite des mutations vont apparaître et petit à petit une immunité nouvelle se construira sur le même modèle que les autres infections respiratoires saisonnières, comme la grippe, et le même risque de perdurer. Lors de l'apparition d'autres variants, l'immunité collective bloquera le virus si le variant n'est pas trop différent des précédents ou bien une partie de la population reconstruira une immunité pour des variants plus différents.

Mais le scénario d'une éradication totale est très peu probable •

**JOURNAL GAZEL N°61**
ont participé à la rédaction de ce numéro :

**UMS 011 Inserm-UVSQ – Equipe Gazel :**
Sébastien Bonenfant
Sophie Bonnaud
Mireille Cœuret-Pellicer
Marcel Goldberg
Annette Leclerc
Emeline Lequy-Flahault
Emmanuel Wiernik
Marie Zins

**Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique :**
Fabrice Carrat

**Secrétariat de Gazel**
Sophie Launay

**Conception Graphique**
Atelier Maupoux

**Impression**
Atelier IMS

**Crédit photographique**
EDF-GDF

**Courrier des lecteurs**
UMS 011
Inserm/UVSQ
3 bis passage de la Fontaine
94800 Villejuif

ISSN : 1771 – 3307
**www.gazel.inserm.fr**



**ÉDITO**
• Questionnaire 2021 : spécial Covid-19 P 1

**RÉSULTATS**
• Le carbone suie, un polluant cancérigène P 2

**ACTUALITÉS**
• Les sérums ont parlé ! P 2-3
• L'apport des cohortes épidémiologiques dans la lutte contre la Covid-19 P 4

**INTERVIEW**
• Pr Fabrice Carrat P 5-6

61

JOURNAL D'INFORMATION DE LA COHORTE GAZEL - MAI 2021, N°61

ÉDITO

# Gazel et la Covid-19

**Depuis 2020 l'épidémie de Covid-19 frappe de nombreuses personnes en France et dans le monde, et elle bouleverse profondément la vie sociale, familiale, économique et professionnelle de l'ensemble de la population. Dans le contexte de la lutte contre cette épidémie, l'épidémiologie est apparue comme un outil essentiel pour comprendre ce virus et cette maladie entièrement nouvelle, et en étudier les diverses facettes. Notre équipe, comme beaucoup d'autres, s'est donc très rapidement et fortement mobilisée pour participer à ce combat.**

L'utilisation de questionnaires papier pour recueillir des données implique diverses opérations (envoi et retour postal, saisie, contrôle, validation) qui entrainent des délais de plusieurs mois avant de pouvoir disposer des données, particulièrement au début de l'épidémie quand les services postaux étaient désorganisés, notre imprimeur fermé... Pour répondre à l'urgence de la situation, la seule solution était donc d'utiliser Internet pour recueillir des données pertinentes.
C'est pourquoi les études que nous avons réalisées depuis le début de l'épidémie ont été menées dans la cohorte Constances, la « cohorte fille » de Gazel, au sein de laquelle de nombreux volontaires remplissent leurs questionnaires par Internet. Vous trouverez dans ce numéro de votre journal la présentation de ces recherches, dont la plupart se poursuivent encore.
Nous souhaitons aujourd'hui, en parallèle et en complément des études dans Constances, vous proposer de participer également à la recherche sur la Covid-19. Alors même que l'épidémie de Covid-19 est encore loin d'être jugulée, toutes les données épidémiologiques des différents pays touchés montrent que la population âgée est celle qui paie le plus lourd tribut à cette maladie. S'il n'a pas été possible de l'étudier jusqu'à présent dans la cohorte Gazel, du fait de l'urgence de disposer de données utiles à la conduite de la lutte contre l'épidémie, il est maintenant possible avec le recul d'établir un bilan de la façon dont elle vous a concerné sur le plan de santé, des soins, de vos conditions de vie, des relations avec votre famille et vos proches ou de la vaccination. Vous trouverez dans le questionnaire 2021, outre certaines questions habituelles qui nous permettent de suivre votre état de santé année après année, un ensemble de questions sur la Covid-19.
Avec tous nos vœux de bonne santé, nous vous remercions pour votre participation fidèle à Gazel, qui continue depuis plus de 30 ans d'apporter des données précieuses sur la santé en France •

RESULTATS

# Le carbone suie, un polluant de l'air cancérigène

**Dans le journal Gazel n°58, nous vous annoncions les tout premiers résultats d'une étude menée grâce à la cohorte Gazel, sur les liens entre pollution de l'air et cancer. Cette étude mettait en évidence le rôle d'un constituant des particules fines lié au trafic automobile, le carbone suie (ou noir de carbone). Les résultats sont aujourd'hui confirmés et font l'objet d'une publication dans une revue scientifique traitant d'environnement et santé[1].**

Cette étude a été réalisée grâce à l'historique des lieux de résidence des participants sur les trente dernières années. Les données de résidence ont en effet pu être reliées à des estimations très précises des niveaux de pollution, issues du projet européen ELAPSE[2], au niveau de chacun des domiciles de chacun des participants sur cette longue période. De nombreuses autres données disponibles dans Gazel, ont permis de tenir compte d'autres facteurs de risque de cancer connus, comme le tabagisme, la consommation d'alcool et les expositions professionnelles.

L'équipe de recherche a ainsi pu déterminer le degré d'association entre le niveau de pollution au domicile des participants depuis 1989 et le risque de développer un cancer en général ou un cancer du poumon en particulier. Grâce à des modèles statistiques, ajustés pour prendre en compte les autres facteurs de risque et s'affranchir de l'effet concomitant d'autres types de particules fines, elle a pu montrer spécifiquement l'association entre carbone suie et risque de cancer. Les personnes les plus exposées au carbone suie depuis 1989 présentaient ainsi un sur-risque de cancer en général d'environ 20 % par rapport aux personnes les moins exposées. Ce sur-risque était de 30 % en ce qui concerne le cancer du poumon.

Ces résultats renforcent les connaissances sur les effets délétères des particules fines sur la santé et l'équipe de recherche souhaite maintenant étudier les effets d'autres polluants spécifiques comme les métaux. Elle espère que ces résultats permettront de guider les politiques publiques en matière de pollution de l'air, par exemple en prenant des mesures spécifiques contre le carbone suie, qui provient principalement du trafic automobile.

Enfin, cette étude montre une fois de plus l'intérêt de collecter des données très diverses sur une très longue période : les cohortes épidémiologiques comme Gazel représentent la méthode idéale pour mener de telles études ●


1 Lequy E, Siemiatycki J, de Hoogh K, Vienneau D, Dupuy JF, Garès V, Hertel O, Christensen JH, Zhivin S, Goldberg M, Zins M, Jacquemin B. Contribution of Long-Term Exposure to Outdoor Black Carbon to the Carcinogenicity of Air Pollution: Evidence regarding Risk of Cancer in the Gazel Cohort. Environ Health Perspect. 2021 Mar;129(3):37005. doi: 10.1289/EHP8719. Epub 2021 Mar 24.PMID: 33759553

2 Effects of Low-Level Air Pollution : a study in Europe


ACTUALITÉS

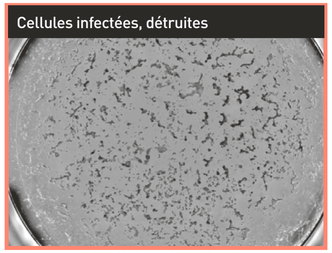
# Les sérums ont parlé !

## Le précieux matériel biologique de la biobanque Constances[1]

**En décembre 2019 les premiers cas de Covid-19 étaient détectés à Wuhan en Chine. Aujourd'hui, plus de 5 millions de cas sont rapportés en France. En Europe, le premier cas a été décrit en France plus d'un mois après l'alerte lancée par la Chine, le 24 janvier 2020. Cependant plusieurs études semblent aujourd'hui montrer que le virus aurait été introduit en Europe de manière plus précoce. Le virus circulait-il avant janvier 2020 en France ? Si oui, à quand remontent les preuves de sa présence sur le territoire ? C'est à cette question que l'équipe Constances, en collaboration avec l'Inserm et Santé Publique France, a apporté des réponses en recherchant la présence d'anticorps dans les sérums de volontaires stockés dans la biobanque de Constances.**

Mise en place dès la fin 2018 grâce la participation des Centres d'examen de santé où les volontaires sont prélevés, la biobanque comprend actuellement plus d'un million d'aliquots (portions des échantillons de sérums) de 45 000 volontaires.

Sur l'ensemble des sérums, les résultats montraient 353 (3,9 %) positifs en ELISA, et 44 (0,48 %) positifs en séroneutralisation.




Crédits : Unité des Virus Émergents (INSERM - Aix Marseille Université - IRD)


1 Carrat F., Figoni J., Henny J. et al. Evidence of early circulation of SARS-CoV-2 in France: findings from the population-based "CONSTANCES" cohort. Eur J Epidemiol 36, 219–222 (2021). https://doi.org/10.1007/s10654-020-00716-2

2 https://www.santepubliquefrance.fr/revues/articles-du-mois/2021/mise-en-evidence-d-une-circulation-precocedu-sars-cov-2-en-france-resultats-de-la-cohorte-en-population-constances

3 Apolone G, Montomoli E, Manenti A, Boeri M, Sabia F, Hyseni I, et al. Unexpected detection of SARS-CoV-2 antibodies in the prepandemic period in Italy. Tumori. 2020:300891620974755.

4 Amendola A, Bianchi S, Gori M, Colzani D, Canuti M, Borghi E, et al. Evidence of SARS-CoV-2 RNA in an Oropharyngeal Swab Specimen, Milan, Italy, Early December 2019. Emerg Infect Dis. 2021;27(2):648-50.

5 Deslandes A, Berti V, Tandjaoui-Lambotte Y, Alloui C, Carbonnelle E, Zahar JR, et al. SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019. Int J Antimicrob Agents. 2020;55(6):106006.


Sur 6 020 échantillons collectés entre le 4 novembre 2019 et le 1er février 2020, 13 volontaires étaient positifs aux deux tests. Les interviews de 11 de ces volontaires montraient pour la plupart l'existence de facteurs de risque (profession, voyages, symptômes, éventuels cas contact).

Ces faisceaux d'arguments laissent à penser avec une très forte probabilité que le virus circulait à bas bruit en novembre en France, voire dès le mois d'octobre, deux cas étant positifs la première semaine de novembre 2019[2].

**Des faisceaux d'arguments laissent à penser que le virus circulait à bas bruit en France dès le mois d'octobre 2019**

Peu d'études similaires ont été réalisées en Europe. En Italie, une étude sur sérums collectés dans une cohorte de 959 participants inclus dans un programme de dépistage et de suivi de cancer pulmonaire a permis de détecter 6 patients qui avaient également un test de neutralisation positif en novembre 2019[3].

Plus récemment une ré-analyse de 39 prélèvements virologiques chez des enfants suspectés de rougeole, collectés entre septembre 2019 et février 2020 toujours en Italie, a identifié un enfant infecté par le SARS-CoV-2 dont les symptômes avaient débuté fin novembre 2019, avec une homologie parfaite entre la séquence virale et celle du virus de Wuhan-HU-1[4].

Une histoire similaire est survenue en France chez un patient qui avait présenté une pneumonie avec une imagerie évocatrice d'infection par SARS-CoV-2. C'est l'analyse a posteriori sur les prélèvements qui avaient été conservés qui a permis de porter le diagnostic[5].

Comment expliquer la circulation précoce à un tel niveau sans épidémie visible, sans cas graves détectés en hospitalisation ? En pleine période d'épidémies saisonnières, et sachant qu'environ 20 000 patients sont hospitalisés chaque hiver avec un diagnostic de pneumonie grippale et 1 500 décès avec une cause grippe sont notifiés en moyenne, il est tout à fait possible que ces cas précoces d'infection par SARS-CoV-2, mêmes graves, soient passés inaperçus. L'autre surprise est celle de l'absence de croissance exponentielle immédiate de la courbe d'apparition des cas. Une explication de ce phénomène pourrait être liée à des variations de la transmissibilité du virus, dont on sait qu'elles sont liées au virus lui-même (mutations) et à des facteurs environnementaux modulant la transmission, soit directement, soit en influençant les contacts sociaux.

Il serait extrêmement utile que des études sur collections biologiques soient réalisées dans d'autres pays d'Europe et/ou sur d'autres prélèvements ●

Toute l'équipe de la cohorte

vous souhaite un bel été !

ACTUALITÉS

## L'apport des cohortes épidémiologiques dans la

# lutte contre la Covid-19

**Des projets ont été développés dans plusieurs grandes cohortes françaises qui se sont fortement mobilisées pour contribuer à une meilleure connaissance de l'épidémie de Covid-19. Pour des raisons de délai d'obtention de données, seuls les volontaires répondant par Internet ont été sollicités. C'est pourquoi ces études ont été menées dans la cohorte Constances, au sein de laquelle de nombreux volontaires remplissent leurs questionnaires par Internet. Nous vous présentons ici quelques-uns des projets lancés, qui ont déjà apporté de nombreux résultats.**

**LE PROJET SAPRIS** (Santé, pratiques, relations et inégalités sociales en population générale pendant la crise Covid-19) associe 3 grandes cohortes d'adultes (Constances, E3N-E4N, Nutrinet-Santé) et deux cohortes d'enfants : ELFE et Epipage 2. Au total, cette enquête rassemble environ 140 000 personnes dont 67 000 volontaires Constances répondant sur le web. Deux questionnaires successifs ont été envoyés aux participants de ces cohortes, lors du premier confinement et à la sortie de celui-ci ; deux autres questionnaires spécifiques à Constances ont été proposés ultérieurement. Les principaux thèmes abordés concernent les symptômes de la Covid-19 et d'autres problèmes de santé dont la santé mentale, la perception du risque et les pratiques préventives, le recours ou le renoncement aux soins, les effets sur la vie quotidienne, les violences intrafamiliales, les relations sociales et le travail, la prise en charge des enfants, la confiance dans les recommandations publiques et scientifiques, ou encore les vaccins. Des questionnaires de suivi SAPRIS, communs aux 5 cohortes, sont également prévus au 1er semestre 2021 et 1er semestre 2022 afin de suivre l'évolution de l'épidémie.

**ÉTUDE SAPRIS-SÉRO :** Volet sérologique du projet SAPRIS, l'étude SAPRIS-SÉRO repose sur un recueil de sang par auto-prélèvement sur papier buvard. Des kits d'auto-prélèvement ont été envoyés par la poste en 2 temps aux volontaires de Constances : 8 000 buvards en avril 2020 et 32 800 en juillet 2020. Cette étude est réalisée en partenariat avec Santé Publique France, le Centre d'études du polymorphisme humain et l'Unité des virus émergents de Marseille qui a pris en charge les analyses reposant sur la recherche de différents types d'anticorps contre SARS-CoV-2. Afin de suivre l'évolution du statut immunitaire des volontaires, deux collectes supplémentaires sont prévues au 1er semestre 2021 et 1er semestre 2022.

**PROJET SEROCO :** grâce à la biobanque de Constances qui héberge des prélèvements sanguins depuis fin 2018, il a été possible de remonter dans le passé pour vérifier si des cas de Covid-19 étaient survenus en France avant le 1er malade déclaré. Plus de 9 000 échantillons de sérum collectés entre le 4 novembre 2019 et le 16 mars 2020 ont été envoyés pour analyse à l'Unité des virus émergents de Marseille. Plusieurs cas qui sont survenus avant fin janvier 2020 (premier cas officiel en France), dont certains dès novembre 2019, ont été enquêtés par téléphone concernant notamment les circonstances possibles de leur contamination.

**PROJET SILVER-COVID :** le projet SILVER-COVID concerne spécifiquement les volontaires de Constances âgés de 65 ans et plus qui peuvent être particulièrement impactés par la maladie et l'isolement. Une enquête téléphonique a été réalisée entre juin et décembre 2020 auprès de 3 538 volontaires « seniors » de Constances. Ella a consisté en l'administration d'un questionnaire qui a été préparé en collaboration avec les experts de Constances dans le domaine du vieillissement. Les réponses doivent être maintenant analysées ●