

# Construction des inégalités sociales: l'incorporation biologique de l'environnement

Thierry Lang



**Les inégalités sociales de santé « ne relèvent pas seulement de la biologie, mais des déterminants socialement construits »**

*Lopez et al. Les inégalités sociales dans l'enfance  
Rapport IGAS, mai 2011*

# Causalité: évolution des conceptions

**-Black box epidemiology : facteurs de risque, associés à l'état de santé de l'individu**

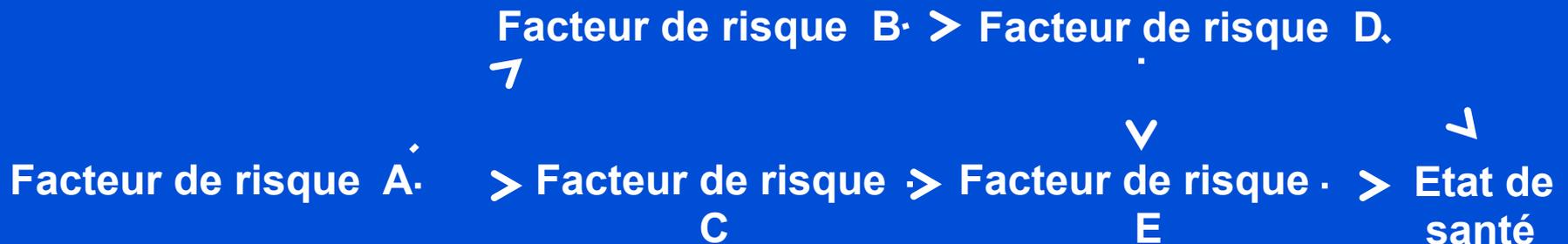
**-L'éco-épidémiologie: l'individu dans un ensemble de cercles, d'échelles**

- **La société**
- **La biologie, le niveau moléculaire**

# Enchainements de causes

« L'idée de cause a perdu toute autre signification que celle de la désignation pragmatique du point dans la chaîne des événements auquel une intervention serait la plus pratique »

*Helman, 1984, cité par Morgenstern. Ecologic studies, Modern Epidemiology, 1998;459-80.*



L'événement sur lequel va porter l'intervention résulte d'un choix



## **Incorporer le social**

**Epigénétique**  
**Charge allostatique**  
**Développement cérébral**

## **Enjeux pour l'intervention**

**Générationnels**  
**Intergénérationnels**

# L'incorporation biologique

**Les inégalités sociales de santé sont « la traduction dans les corps des inégalités sociales, telles qu'elles existent au niveau d'un pays ou à l'échelle du monde »**

*Aiach et Fassin, Rev praticien 2004;54:2221-7.*

**“un concept qui se réfère à comment, littéralement, nous incorporons biologiquement le monde matériel et social dans lequel nous vivons**

*Nancy Krieger, 2001*

## L'incorporation biologique

- L'expérience pénètre sous la peau et altère le développement biologique humain**
- Des différences systématiques dans l'expérience de différents milieux sociaux conduisent à différents états biologiques et développementaux**
- Ces différences sont stables et à long terme influencent la santé, le bien être, les apprentissages ...**
- L'incorporation est plus forte à certaines périodes de la vie, notamment les premières années**

*Hertzman, 2012*



# Incorporation biologique : quels mécanismes physiologiques?

## ➤ **Systèmes nerveux et neuroendocriniens**

- Axe HPA (cortisol etc.)
- Système nerveux autonome (epinephrine/ne)
- Cortex préfrontal/amygdale/locus coeruleus
- Système immunitaire

## ➤ **Mécanismes épigénétiques**

- Épigénétique : désigne l'étude des influences de l'environnement cellulaire ou physiologique sur l'expression de nos gènes

## ➤ **Charge allostatique**

- L'usure multi-système physiologique (*McEwen et al. 1993*)



# Incorporation biologique

## une dynamique perpétuelle entre :

- **Le paysage environnemental passé – de la molécule aux structures sociales**
- **Une réponse à l'environnement présent**
- **« Coût à payer » pour l'adaptation à l'environnement**

(Kelly-Irving et al, projet IBISS)

## **Incorporer le social**

**Epigénétique**

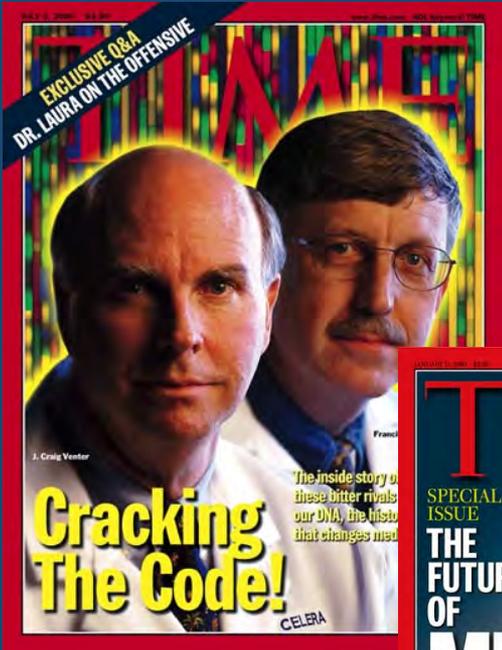
**Charge allostatique**

**Développement cérébral**

## **Enjeux pour l'intervention**

**Générationnels**

**Intergénérationnels**



2000



2010





wet season

dry season

*Precis octavia*

# Epigénèse

**« C'est l'ensemble de ces choses bizarres et merveilleuses que la génétique ne sait pas expliquer »**

*Denise Barlow devant l'Office parlementaire des choix scientifiques et technologiques, 2014.*

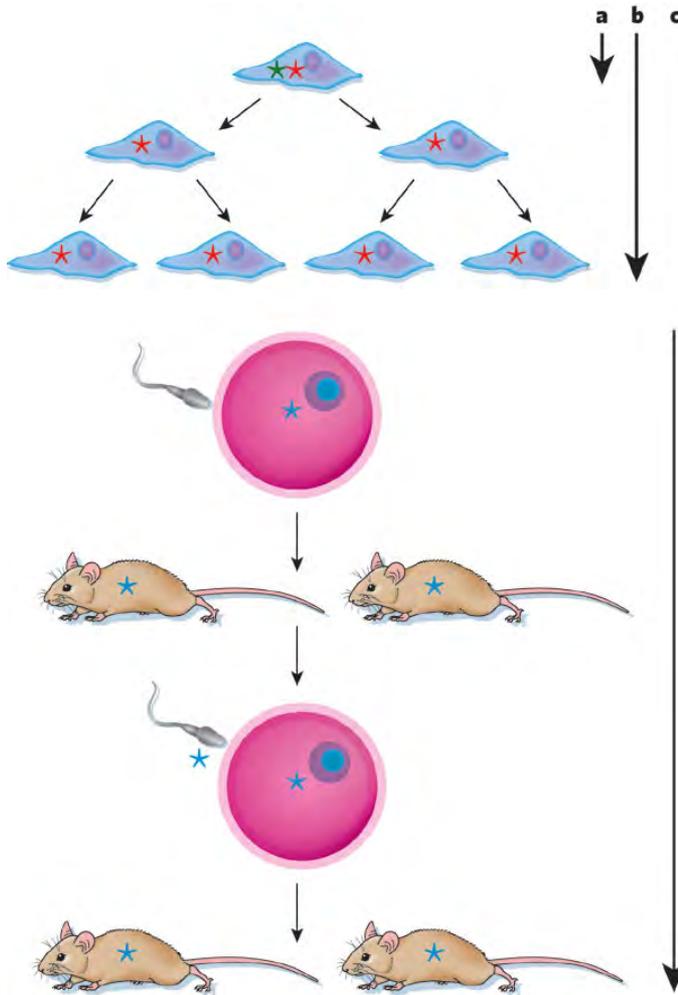


*Conrad Waddington*

**L'épigénétique fait référence à toute information héritable pendant la division cellulaire en dehors de la séquence de l'ADN elle-même**

*Feinberg in Kelly-Irving M., Int J Public Health, 2013 ; 58 : 3-11.*

# « Marques » chimiques sur la chromatine



**Non épigénétique**  
a) Moins d'un cycle cellulaire

**Epigénétique**  
b) Transmise d'une cellule à une autre  
c) Transmise d'un organisme à un autre

***Bird A. Nature 2007;447:396-8***

## Des marques chimiques sur l'ADN

**L'hyperméthylation est habituellement associée à une réduction de l'expression des gènes**

**L'hypométhylation est associée à une activation des gènes**

**Ces altérations**

**-peuvent être stables et de long terme**

**-mais aussi réversibles**

***Feinberg in Kelly-Irving M., Int J Public Health, 2013 ; 58 : 3-11.***

## Chez l'humain

**Un équilibre de méthylation acquis au cours de l'enfance dans des conditions de maltraitance pourrait se maintenir au long de l'existence et affecterait la santé mentale et le comportement tout au long de la vie, sauf intervention puissante ultérieure**

*Szyf M, Biochimica Biophysica Acta 2009;1790:87-85.*

### En résumé

- ▶ **Données encore rares**
- ▶ **L'environnement socio-économique des premières années de la vie pourrait être associé au niveau de méthylation de l'ADN**

*Borghol N et al. Int J Epidemiol 2011*  
*McGuinness D et al. Int J Epidemiol 2012*

# Données inter-générationnelles

## Modèle murin

**La descendance de rats exposés in utéro à un fongicide (vinclozolin) ont des anomalies de la spermatogénèse persistant jusqu'à la 4eme génération.**

**Ces anomalies sont corrélées à une méthylation de l'ADN**

*Anway, Science 2005;308:1466-9.*

# Données inter-générationnelles

## Chez l'humain

**Les enfants dont les mères ont vécu la grande famine de l'hiver 44-45 aux Pays-Bas (1000 kcal/j) (1er trimestre de grossesse)**

- avaient un petit poids de naissance**
- ont des profils lipidiques altérés à l'âge adulte, accompagnés de changements épigénétiques persistants**
- parmi ces enfants, les filles qui sont devenues mères à leur tour ont donné naissance à des bébés de petite taille**

*Heijmans, Proc Natl Academy Sci 2008;105:17046-9.*

# Données inter-générationnelles

## Chez l'humain

- ▶ **Espérance de vie réduite chez les hommes dont les grands pères avaient subi une période de famine avant leur puberté**

**Etude épidémiologique d'Overkalix en Norvège**

*In Feinberg JAMA 2015;314:1129-30*

## Incorporer le social

Epigénétique

**Charge allostatique**

Développement cérébral

## Enjeux pour l'intervention

Générationnels

Intergénérationnels

## Charge allostatique

**Un des mécanismes principaux mis en œuvre par les organismes pour s'adapter à leur environnement comprend les systèmes de réponse au stress**

**Exposés à un stress chronique, ces systèmes sont en état constant de « surchauffe »**

**Alternance de pics et de bas de la réponse physiologique**  
*(McEwen & Steller 1993)*

**Cette « usure physiologique » est le prix à payer pour s'adapter à un environnement difficile**

## Charge allostatique, biographie et état de santé

**La charge « allostatique » est liée à la survenue d'adversités dans l'enfance**

*Barboza-Solis et al. PNAS, 2015*

**A l'inverse, la charge « allostatique » est associée à l'incidence de maladies chroniques, avec une meilleure capacité prédictive que d'autres scores (syndrome métabolique, par exemple)**

*Mattei J et al. Soc Sci Med, 2014;70:1988-96*

## Incorporer le social

Epigénétique

Charge allostatique

**Développement cérébral**

## Enjeux pour l'intervention

Générationnels

Intergénérationnels

# Les premières années: le rôle central du cerveau

**Le cerveau est vulnérable et adaptable**

**Cible des stress physiques et psychosociaux**

**Change fonctionnellement et structurellement**

**-dans diverses zones cérébrales**

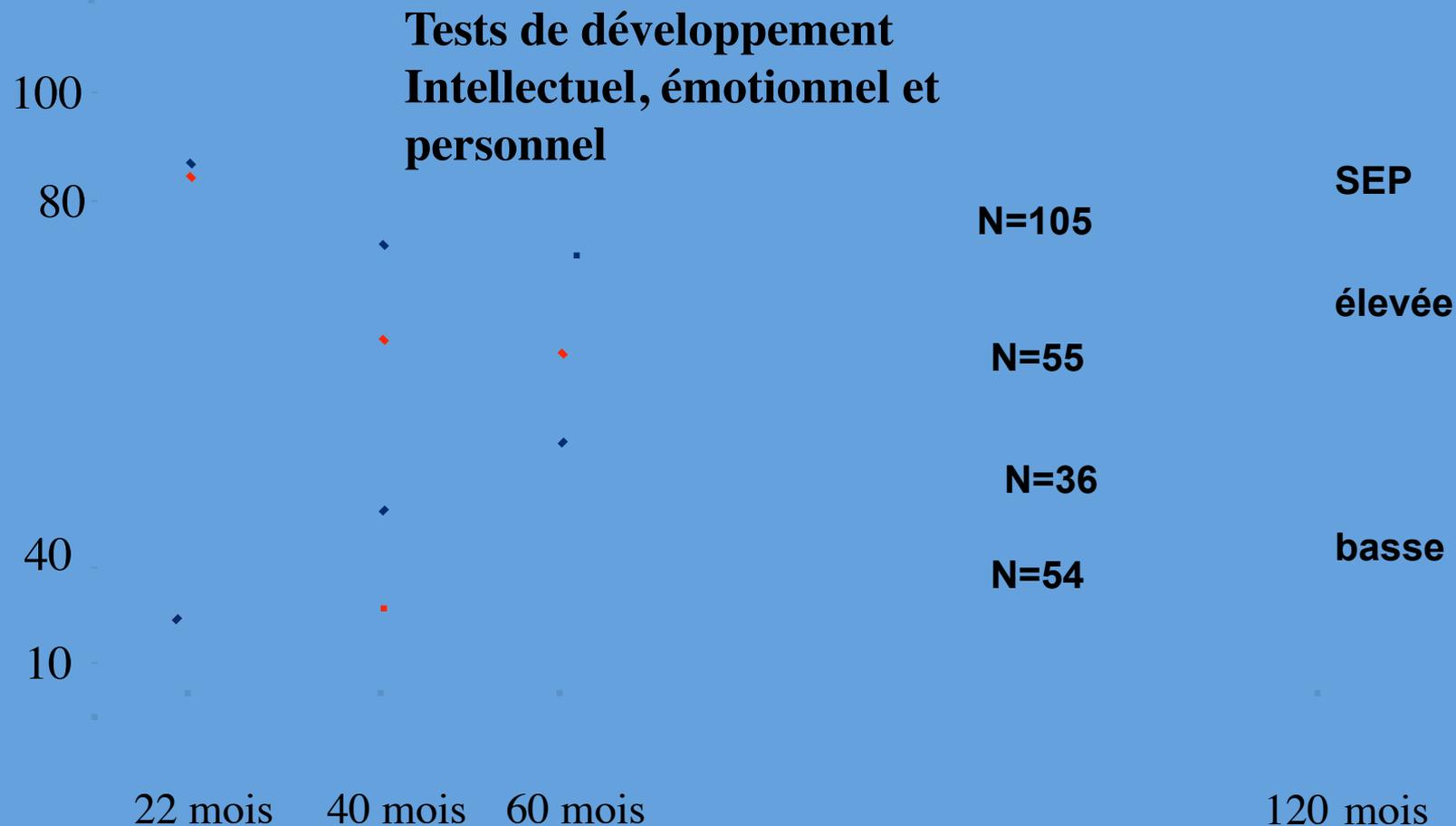
**-conséquences physiologiques, comportementales,  
mentales, cognitives**

**Données animales et humaines**

*Shonkoff et al; JAMA 2009;301:2252-9*

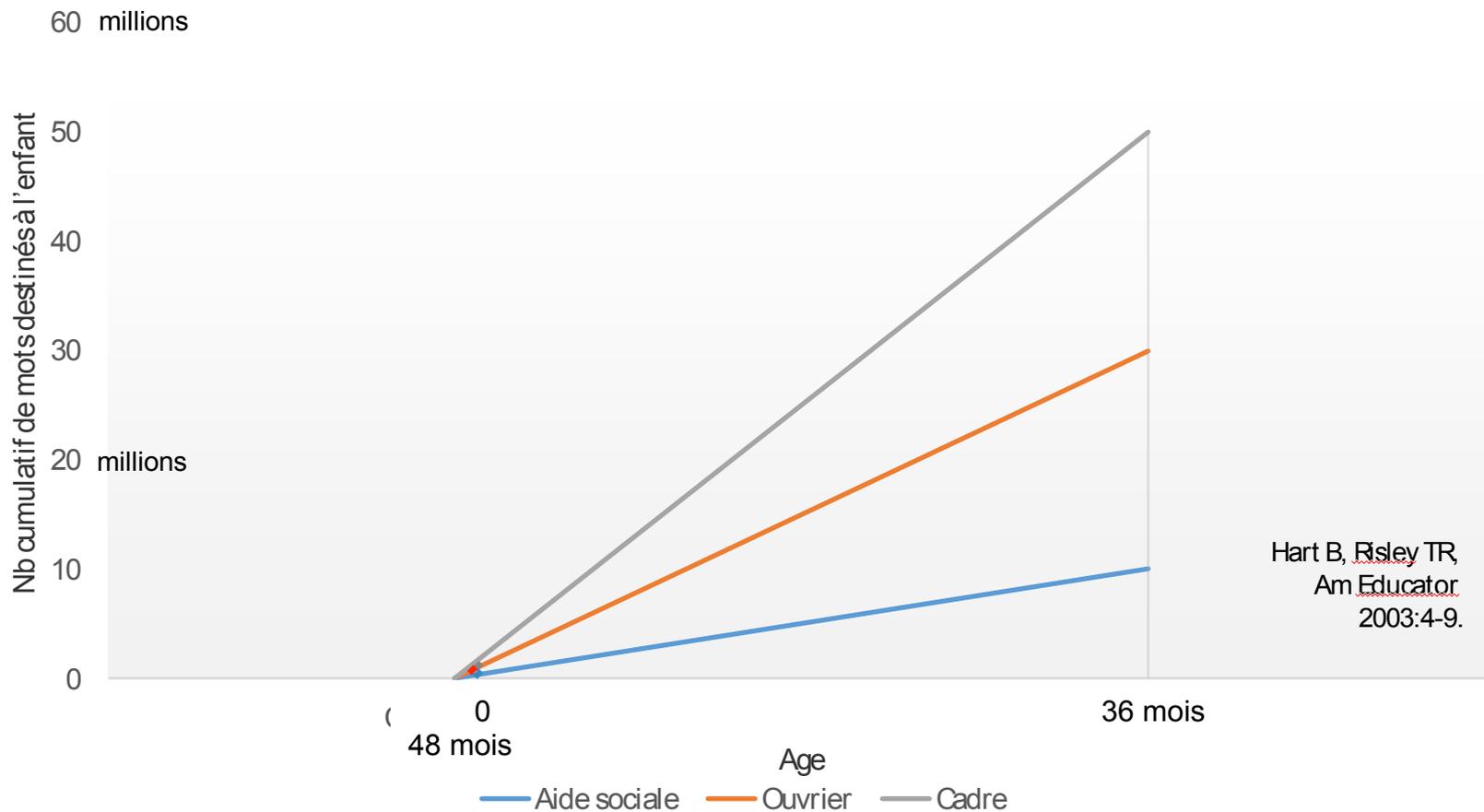
*Noble KG et al. Nature Neuroscience 2015;18:773-80*

## Rangs moyens de tests selon la position socio-économique (SEP) des parents et le rang initial



Sources: British Cohort Survey. Feinstein L, 2003

## Nombre de mots destinés à l'enfant selon les groupes sociaux



Etude longitudinale, 42 familles et enfants  
Suivi 2 ans et demi – De 6 mois à 3 ans

## La petite enfance : une période ultra-sensible

- ❖ De nombreuses études ont montré les liens entre **expositions précoces, niveau socio-économique notamment, pendant l'enfance ou la vie intra-utérine et la santé à différents âges de la vie** (santé mentale, obésité, diabète, etc.)
- ❖ Liens observés entre **adversités durant l'enfance** et :
  - Cancers avant 50 ans** (Kelly-Irving et al 2013)
  - Mortalité avant 50 ans** (Kelly-Irving et al 2013),  
non expliqué par les comportements individuels (alimentation, tabac, alcool)

## **Incorporer le social**

**Epigénétique**  
**Charge allostatique**  
**Développement cérébral**

## **Enjeux pour l'intervention**

**Générationnels**  
**Intergénérationnels**



## **Priorité à donner à l'enfance en France: une forme de « négligence bénigne? »**

**« En France, il n'y a pas de revue, de travail ou de rapport sur les données ou les concepts en lien avec la santé des enfants et les inégalités sociales de santé »**

*Lopez et al. Les inégalités sociales dans l'enfance  
Rapport IGAS, mai 2011*

## Incorporer le social

Epigénétique

Charge allostatique

Développement cérébral

## Enjeux pour l'intervention

Générationnels

Intergénérationnels



## De nouveaux enjeux: justice inter-générationnelle

**Quelle responsabilité ont les personnes d'une génération sur les effets d'une génération suivante?**

*Del Savio et al. Bioethics 2015 ;29 :580-7*

## **Conclusion (1): résilience et réversibilité**

**Les individus peuvent être résilients face aux difficultés de la vie**

**Les humains témoignent d'une remarquable adaptabilité physiologique et d'une plasticité cérébrale tout au long de la vie**

**⇒ Les enfants qui ont du faire face à une adversité pendant l'enfance ne doivent pas être considérés comme exposés de façon déterministe à développer des psychopathologies ou des maladies chroniques**

**⇒ Pas de dépistage, pas de prédiction individuelle**

**⇒ Les interventions pour améliorer la santé sont possibles tout au long de la vie**

## **Conclusion (2): résilience et réversibilité**

- ▶ **Il n'est jamais trop tard pour agir car l'incorporation est un processus continu**
- ▶ **« Beaucoup de scientifiques et de spécialistes de neurosciences pensent que des politiques de réduction de la pauvreté peuvent avoir des effets significatifs sur le fonctionnement cérébral et le développement cognitif des enfants »**

## **Conclusion (3): de nouveaux enjeux**

- ▶ **Un stratégie de recherche: Il parait urgent de susciter des équipes de recherche travaillant sur le développement, le bien être et la santé des adolescents**
- ▶ **L'épigénétique pose cette question de considérer au mieux la santé des populations actuelles, mais aussi des futures.**

# Merci de votre attention

---



Merci à l'équipe 5 de l'UMR1027, singulièrement Cyrille Delepierre, Michelle Kelly-Irving, Benoit Lepage

## CETTE CONCEPTION EN CHAINES DE CAUSALITES IMPLIQUE UN CHOIX EN TERMES D'INTERVENTION

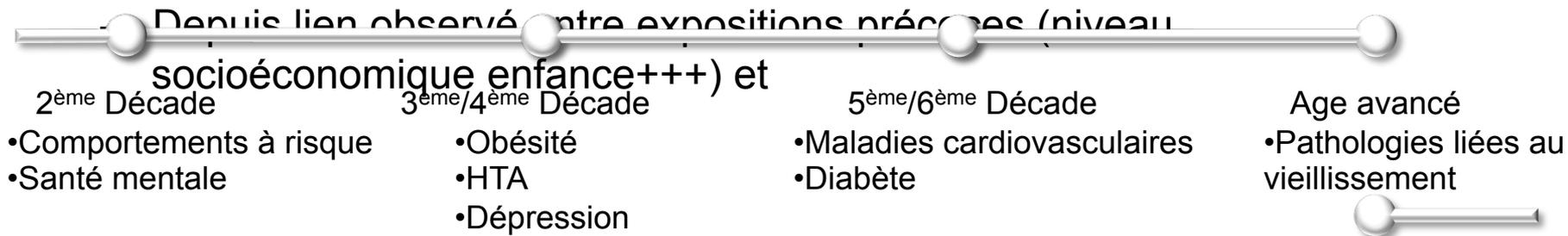
- ❖ Aujourd'hui la plupart des interventions de santé publique ciblent le **système de santé** et les **déterminants proximaux (modification des comportements individuels)**
- ❖ Importance d'une approche prenant en compte **l'incorporation biologique tout au long de la vie**
- ❖ Intérêt d'un **investissement précoce pour améliorer la santé des jeunes enfants et de leur famille**

## LA PETITE ENFANCE : UNE PÉRIODE ULTRA-SENSIBLE

- ❖ **Les grandes fonctions cognitives se développent dans les premières années de la vie**
- ❖ A cette période, le cerveau est à la fois très **vulnérable et très plastique**
  - Rôle de **l'environnement (notamment socio-économique)** particulièrement important
- ❖ Lien entre **développement cognitif et milieu socio-économique** (Feinstein 2003)

# Incorporation biologique : quelles données épidémiologiques?

- Données principalement issues de cohortes de naissance
  - Début des années 90, lien entre retard de croissance intra utérin et augmentation du risque de pathologies cardiovasculaires et métaboliques à l'âge adulte : notion de programmation foetale (hypothèse Barker)



# Modèle conceptuel testé

- Variables de confusion à la naissance:
  - Classe sociale du père, éducation mère
  - Sexe
  - Age gestationnel
  - Problèmes médicaux grossesse/accouchement
  - Détresse fœtale
  - Poids bébé
  - Age mère à la naissance
  - Parité
  - Allaitement

■ Adversité (ACE) entre 7-16 ans

## Chemin social

- Statut socioéconomique:
  - ▶ niveau d'étude, profession, richesse

## Chemin direct "biologique"

- Comportements à risque: alcool, tabac, IMC, dépressivité

■ Cancer

## Chemin psycho-comportemental

Naissance

Age adulte

# Adversité

## Notre définition:

**Evènements intra-familiaux survenant dans l'environnement immédiat de l'enfant, susceptible de créer un stress pouvant impacter durablement la santé et le bien être**

### • Catégorie d'adversité

Enfant à la DDASS/ famille d'accueil/ foyer

Membre de la famille en prison ou en probation

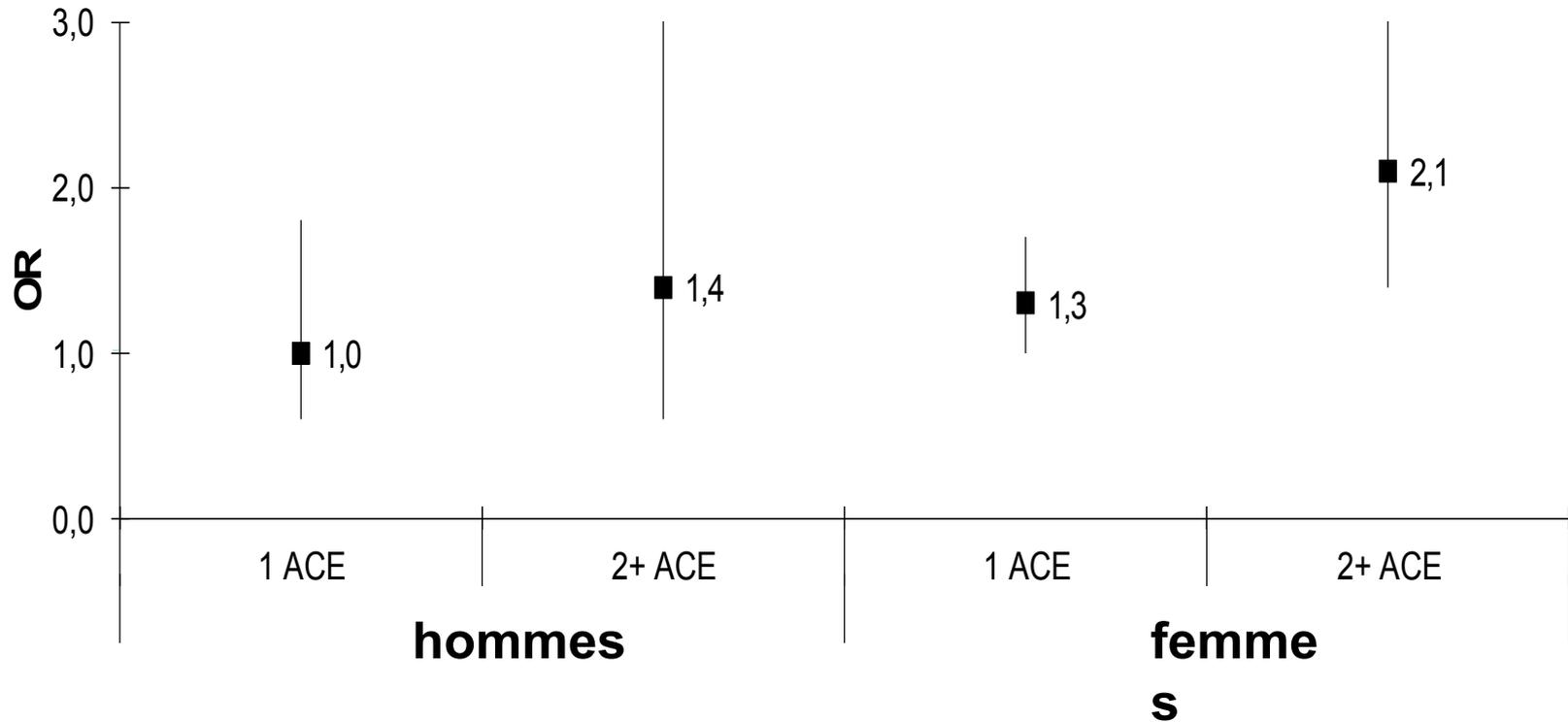
Séparation des parents

Membre de la famille avec une pathologie psychiatrique

Abus de substance par membre de famille

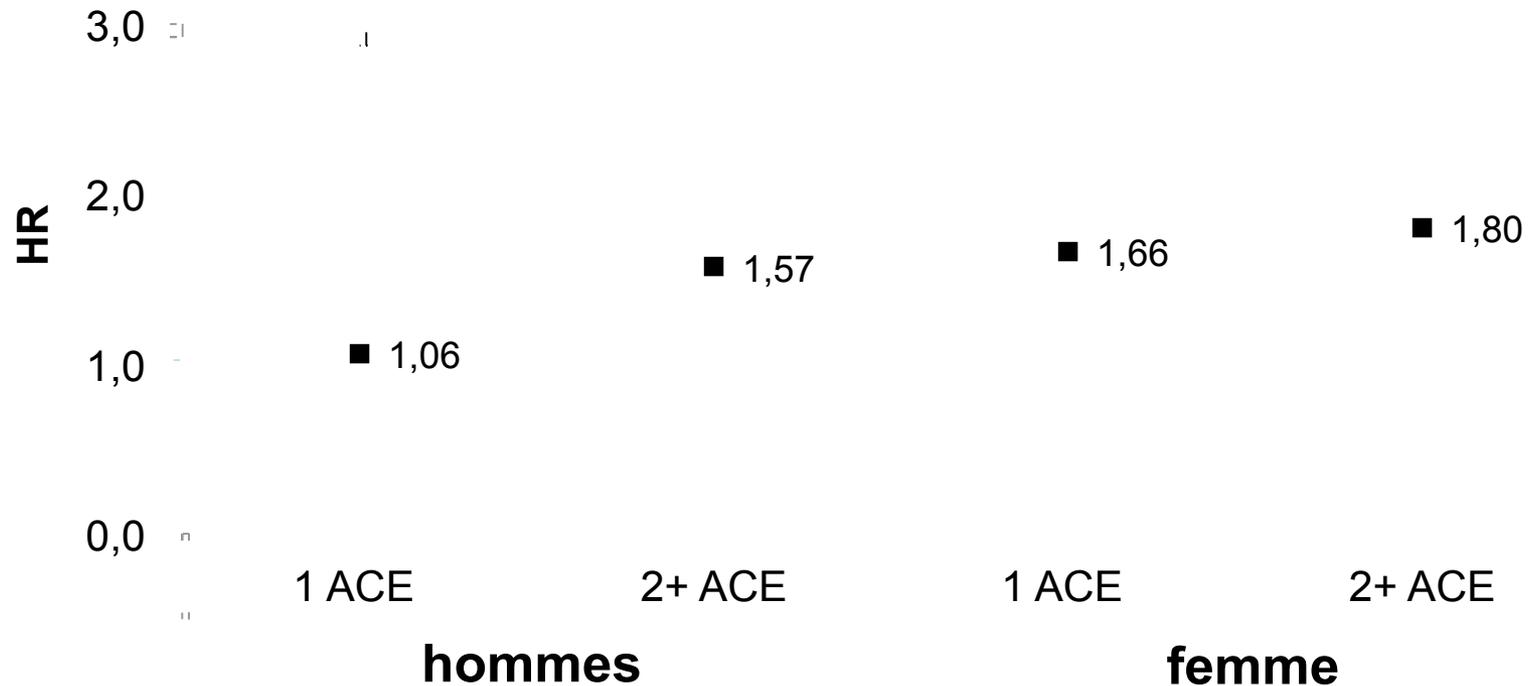
Enfant mal nourri

# Association entre adversité durant enfance et cancer avant 50 ans



- après ajustement sur variables de confusion et de médiation

# Association entre adversité durant enfance et mortalité avant 50 ans



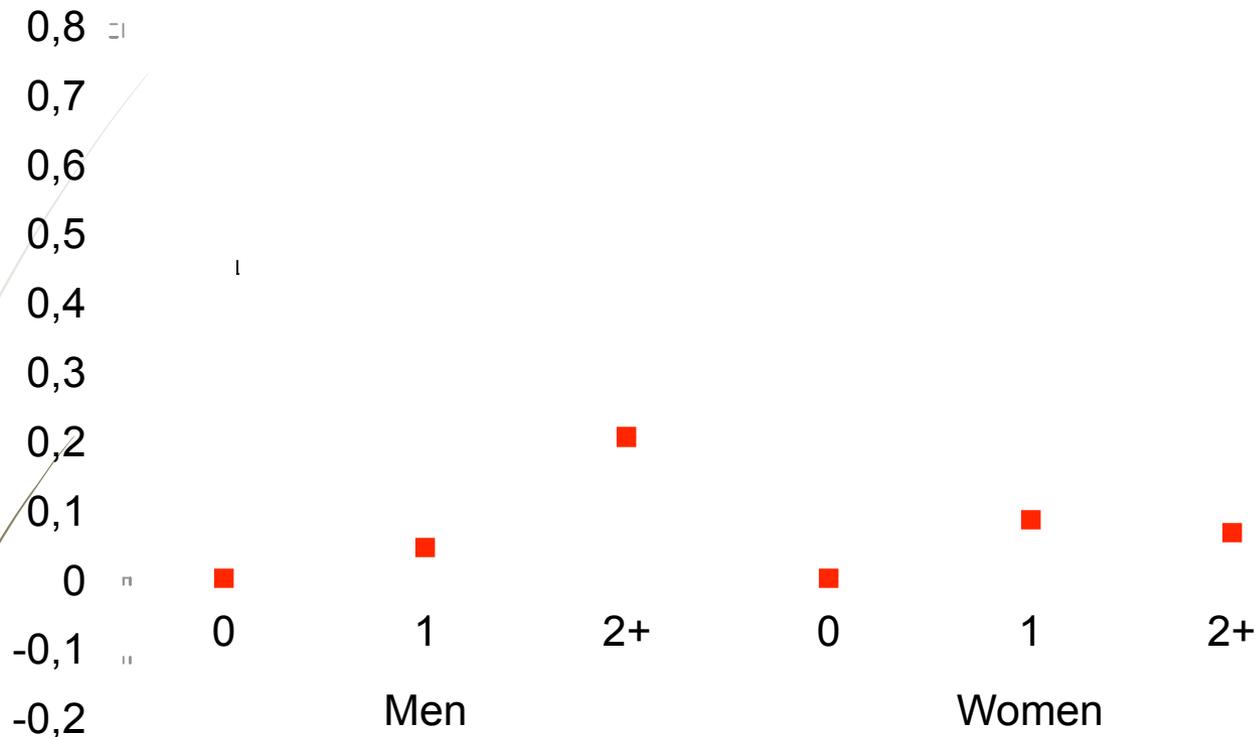
- après ajustement sur variables de confusion et de médiation

## Modèle murin

**Dans un modèle murin, un régime obésogène de la ratte gestante ou un stress de séparation maternelle dans les premiers jours de vie accélèrent la cinétique de la carcinogenèse pancréatique**

Gandarillas S et al., 2015

## Adversités pendant l'enfance et usure physiologique à 45 ans?



**Adjusted for:** birthweight, gest age, breastfeeding, mother's age, parity, smoking in pregnancy, overcrowding, mother's education level, childhood pathologies, education level age 23, depression age 23, health behaviours age 23, PAL age 23 occupation age 33, wealth age 33

**Allostatic load:** 14 parameters  
-Neuroendocrine system (cortisol...)  
-Immune and inflammatory system (CRP, IGF1...)  
-Metabolic system (LDL, HbA1C...)  
-cardiovascular and respiratory<sup>46</sup> system (BP, peak expiratory flow, ...)