

# Épigénétique sociale, épidémiologie biographique et inégalités sociales de santé : une invitation à la prévention ?

**Les connaissances nouvelles relatives aux influences de l'environnement cellulaire ou physiologique sur l'expression de nos gènes conduisent à insister sur la nécessité d'investir sur un environnement favorable, durant les premières années de vie, de façon à compenser les inégalités sociales de santé.**

*Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.*

**Michelle Kelly Irving  
Cyrille Delpierre  
Thierry Lang**

UMR Université Paul-Sabatier-Inserm  
1027, IFRISS, Toulouse

**É**pigénétique sociale : *a priori* il s'agit d'un oxymore évoquant d'une part un nouveau développement d'une médecine biologique toujours plus performante et technique et de l'autre des préoccupations sociales évoquant la médecine sociale du XIX<sup>e</sup> siècle. En réalité, les deux mondes ne sont pas si éloignés et une réflexion sur ces approches peut apporter une contribution importante à la réflexion sur la réduction des inégalités sociales de santé.

## Épigénétique : de quoi s'agit-il ?

L'épigénétique fait référence à toute information héritable pendant la division cellulaire en dehors de la séquence de l'ADN elle-même (Feinberg *in* [58]). Les processus épigénétiques sont donc essentiels à la compréhension de la fonction des gènes et de leur expression. C'est un processus de régulation normale de l'expression des gènes, essentiel à la croissance, au développement et au vieillissement des organismes développés. Un point essentiel est que cette régulation de l'expression du génome peut faire varier la susceptibilité aux maladies.

Des modifications épigénétiques au niveau moléculaire ont été impliquées dans l'origine développementale d'un certain nombre de maladies courantes tels les maladies cardiovasculaires, le cancer ou certaines pathologies psychiatriques (Hochberg, Szyf, *in* [58]). Mais au-delà, elles ont été mises en évidence comme un lien plausible entre les facteurs environnementaux, la modification de l'expression des gènes et la susceptibilité aux maladies (Jirtle *in* [58]). Un des mécanismes de base de cette

modification épigénétique est représenté par la méthylation désignant le fait qu'un groupement méthyl soit ajouté à l'ADN. La méthylation de régions critiques des gènes peut affecter l'expression génétique, l'hyperméthylation étant habituellement associée à une réduction de l'expression des gènes, tandis que l'hypométhylation est associée à une activation des gènes. Ces altérations peuvent être stables et de long terme, mais aussi réversibles.

## Malgré la référence à la génétique, l'épigénétique s'inscrit dans une perspective plus large, celle de l'épidémiologie biographique...

Un environnement défavorable modifierait des processus biologiques impliqués dans le développement d'un état morbide futur, d'autant plus que l'exposition est précoce. Dans les années 1990, Barker démontra qu'un retard de croissance intra-utérin était corrélé à une augmentation du risque de pathologies cardiovasculaires et métaboliques à l'âge adulte et introduisit le concept de « programmation foetale ». Ce concept postulait que les conditions environnementales durant des fenêtres précises du développement peuvent avoir des effets à long terme sur l'organogenèse des processus métaboliques et physiologiques. Depuis, des travaux en épidémiologie ont montré le rôle de l'environnement sur l'état de santé futur en dehors de la période foetale.

Un des enjeux majeurs de l'épidémiologie sociale est de comprendre la façon dont les facteurs biologiques, psychosociaux et environnementaux sont liés et d'identifier les enchaînements par lesquels ces différents



## La santé : un capital en construction dès l'enfance

facteurs peuvent jouer un rôle sur la santé. L'approche de type « *life-course analysis* » (épidémiologie biographique) offre un cadre théorique pour tenter de mieux explorer ces liens. Cette approche se définit comme l'étude des effets à long terme sur la santé des expositions physiques et sociales durant la grossesse, l'enfance, l'adolescence et la vie adulte mais aussi à travers les générations. Ce domaine inclut l'étude des mécanismes biologiques, comportementaux et psychosociaux qui opèrent au travers de toute la vie d'un individu pour influencer son état de santé. Cette approche souligne la notion de chaînes de causalité, « la cause » n'étant alors que la désignation pragmatique d'un point dans la chaîne des événements sur lequel il est possible d'envisager d'intervenir.

### Ce que ces deux approches ont en commun

#### L'environnement façonne le biologique

Ces travaux tentent d'étudier la façon dont l'environnement, notamment social et psychosocial, « pénètre sous la peau » pour participer à expliquer une partie du gradient social de morbi-mortalité dans la quasi-totalité des pathologies chroniques. Une explication, encore peu mise en avant, réside en une action biologique directe des déterminants sociaux et psychosociaux. Ce rôle biologique direct renvoie à la notion d'incorporation biologique (*embodiment*) de l'environnement au sens large (physique, chimique, etc.), et en particulier économique et psychosocial, et à la façon dont il devient biologique.

Un des mécanismes biologiques principaux utilisés par les organismes pour s'adapter à leur environnement comprend les réponses des systèmes au stress, *via* notamment le système hypothalamo-hypophysaire et le système sympathique, qui contrôlent la libération d'hormones de stress. Exposés à un stress chronique, ces systèmes sont en état constant de « surchauffe » (Lutgendorf *in* [58]) avec des conséquences néfastes sur la régulation des systèmes biologiques.

L'épigénétique n'est alors qu'un des mécanismes biologiques par lesquels l'organisme s'adapte à son environnement et *in fine* par lesquels l'environnement « pénètre sous la peau ».

Des expériences stressantes durant l'enfance pourraient ainsi entraîner des modifications de systèmes biologiques, impliquant notamment le système hormonal, inflammatoire, immunologique, ou encore des mécanismes épigénétiques et d'expression génique.

### Des facteurs d'exposition précoces et un enchaînement tout au long de la vie

Un jeu subtil d'interrelations entre les fonctions biologiques et l'environnement se poursuit tout au long de la vie. Deux mécanismes sont en fait étroitement liés. L'existence de périodes sensibles pendant le cours de la vie ne peut pas être facilement démembrée d'autres mécanismes tels qu'un processus d'accumulation ou des enchaînements de facteurs défavorables. La façon dont les processus biologiques et comportementaux interagissent avec les facteurs psychosociaux est probablement différente selon la position sociale.

### L'absence de déterminisme

Que l'enfance prépare le futur est une idée communément acceptée, mais nous savons aussi que les personnes, les individus peuvent être résilients face aux difficultés de la vie. Il est connu que certains individus arrivent à surmonter de redoutables épisodes dans leur vie. Le développement humain est caractérisé par des périodes de développement rapide. Les facteurs environnementaux sont plus susceptibles d'avoir une influence sur la santé si l'exposition a lieu pendant ces périodes sensibles. La notion d'une période sensible unique est trop schématisée et il est probable que des degrés de sensibilité sont en perpétuelle évolution selon les différents systèmes physiologiques. Ces périodes sensibles surviennent le plus fréquemment dans les premières années de vie, mais continuent à survenir tout au long de celle-ci.

Bien que les travaux de recherche suggèrent que pendant cette période sensible une exposition au stress pourrait conduire au développement de maladies chroniques, il est trop simple de penser que cette plasticité de l'organisme s'interrompt, que les dommages sont fixés et aboutiront à une pathologie. Les humains témoignent en effet d'une remarquable adaptabilité physiologique et d'une plasticité cérébrale tout au long de la vie. La question de savoir comment intervenir chez les sujets avec une susceptibilité accrue pendant certaines phases de leur développement et dans certains domaines (éducatif, nutritionnel) est essentielle. Les enfants qui ont dû faire face à une adversité pendant l'enfance ne doivent pas être étiquetés ou considérés comme exposés de façon déterministe à développer des psychopathologies ou des maladies chroniques. Au contraire, la formidable capacité d'adaptation des êtres vivants est une caractéristique probablement plus grande chez les humains du fait de leurs capacités cognitives et socio-

émotionnelles. À un stade précoce de la vie, quand l'investissement des parents est essentiel, des interventions pour améliorer cet investissement parental peuvent prévenir les situations affectives mal adaptées et la dérégulation de systèmes biologiques de l'enfant, améliorant ainsi sa réponse à des événements stressants dommageables à la santé (Mayes *in* [58]). Il est clair que les périodes sensibles ne peuvent pas être aisément dissociées d'un effet cumulatif des expositions, la combinaison de ces deux mécanismes durant la trajectoire de vie d'un individu augmentant probablement de façon conjointe les résultats sanitaires défavorables. Rappelons qu'il existe, au-delà de l'enfance, d'autres périodes sensibles, qu'elles soient biologiques (la ménopause, par exemple) ou sociales (entrée dans la vie active, retraite, parentalité...), justifiant de penser l'incorporation biologique de son environnement comme un processus continu.

### Adversité dans l'enfance et santé à l'âge adulte : un exemple de résultats épidémiologiques

Dans une cohorte de naissance britannique de personnes nées en 1958, les événements intrafamiliaux stressants rapportés à l'âge de 7, 11 et 16 ans, ont inclus le fait, pour les enfants, d'avoir eu des parents décédés, divorcés, séparés, alcooliques, mais aussi des problèmes de malnutrition ou de maltraitance signalés par les professeurs. Un lien a été noté entre l'adversité psychosociale durant l'enfance, définie à partir des expositions précédentes, et la survenue d'un cancer avant l'âge de 50 ans, indépendamment des facteurs de risques de cancers connus, comme le tabac, l'alcool mais aussi d'autres variables comme le statut socio-économique dans l'enfance et le niveau d'éducation à l'âge adulte, l'âge de la première grossesse ou encore la dépression. Un risque de cancer deux fois plus élevé a été observé pour les femmes ayant rencontré au cours de leur enfance au moins deux adversités par rapport à celles n'ayant rencontré aucune adversité. Sur la même cohorte, une association entre adversité durant l'enfance et mortalité précoce toutes causes confondues a été observée chez les hommes. Ceux qui ont rencontré au moins deux adversités avaient un risque 57 % plus élevé de mourir avant 50 ans que ceux n'ayant rencontré aucune adversité. Cet accroissement de la mortalité était de 80 % chez les femmes [56, 57].

### Conséquences pour la prévention

Ces nouvelles connaissances sur l'incorporation

ration biologique de son environnement tout au long de la vie, avec des périodes sensibles telles que les premières années de la vie, et le développement de l'épigénétique comme mécanisme de cette incorporation n'impliquent pas et ne permettent pas de conclusions au niveau individuel, et par conséquent pas de dépistage ou de prédiction individuels. Les conséquences sont d'ordre collectif. Elles montrent l'importance des facteurs environnementaux, physiques, chimiques et sociaux sur le développement d'un certain nombre d'organes, la santé, et de façon plus nouvelle sur l'expression de gènes. C'est donc une approche collective, sur les premières années de la vie, qui découle de ces nouvelles connaissances scientifiques. Si on prend l'exemple d'une période critique particulière et d'un organe essentiel, le cerveau, il est certain que les premières années de la vie sont une période sensible. Les travaux menés sur une cohorte britannique montrent bien que le développement intellectuel émotionnel et personnel d'enfants suivis jusqu'à l'âge de cinq ans, mesuré par une série de scores, varie considérablement selon la position socio-économique des parents. Les enfants dont les parents ont une position socio-économique favorisée garderont un avantage sur ces tests de l'âge de 22 mois à 120 mois ou rattraperont les enfants nés avec un score élevé si le leur est faible. À l'inverse, les enfants dont les parents ont une position socio-économique faible perdent progressivement leur avantage au cours du suivi s'ils avaient un score initial élevé et ne progresseront pas si leur score initial était faible [28]. Les possibilités de rattraper ce développement cognitif par la mise à disposition de modes de garde des enfants dans les premières années ont été montrées. Sans effet chez les enfants dont la mère a un haut niveau d'études, elle permet en revanche de compenser le désavantage des enfants dont la mère a un faible niveau d'études si ceux-ci bénéficient d'un mode de garde collective ou individuelle en complément du milieu familial [33].

### Conclusions

L'épigénétique comme l'analyse du parcours biographique en épidémiologie se présentent comme une incitation à de nouvelles interventions de type multifactoriel. Elles soulignent la nécessité de repenser le rôle de l'environnement précoce dans la production de l'état de santé d'une population et de sa distribution. Investir dans un environnement favorable pour les premières années est important pour

la santé et le bien-être tout au long de la vie. Mais notre capacité, ou la capacité de l'être humain, de s'adapter à son environnement signifie aussi que les interventions pour améliorer sa qualité sont possibles tout au long de la vie pour améliorer la santé et le bien-être : il n'est jamais trop tôt mais il n'est jamais trop tard. 