

## Construction de la santé et des inégalités sociales de santé : les gènes contre les déterminants sociaux ?

### *Construction of health and social inequalities in health: genes versus social determinants?*

Thierry Lang<sup>1,2</sup>, Michelle Kelly-Irving<sup>1</sup>, Sébastien Lamy<sup>1,2</sup>, Benoit Lepage<sup>1,2</sup>, Cyrille Delpierre<sup>1</sup>

#### ⇒ Résumé

Une récente couverture de la revue Science et Santé, le magazine de l'Inserm, posait en première page la question suivante, à propos de l'épigénétique : « comment se joue la partition du génome ? ». Curieusement, ce même numéro, dans sa première page posait une autre question : « inégalités de santé, comment les combattre ? ». C'est à ces deux questions et aux liens entre elles que nous tenterons de répondre en examinant les enjeux de santé publique et les questions posées par les récentes avancées en biologie et notamment par l'épigénétique. Elles rejoignent les travaux épidémiologiques qui soulignent l'importance d'examiner la construction de la santé au cours de la vie. Ces travaux sont en effet susceptibles d'apporter un éclairage nouveau sur la question des inégalités sociales de santé et de leur réduction.

**Mots-clés :** Déterminants sociaux ; Prévention ; Santé publique.

#### ⇒ Summary

The cover of a recent issue of Science et Santé, the INSERM magazine, asked the following question concerning epigenetics: "What is the exact role played by the genome?". Strangely, the first page of this same issue raised another question: "How to fight health inequalities?". We will try to answer these two questions and determine the links between them by examining public health challenges and the questions raised by recent progress in biology, especially epigenetics. The results of this analysis support those of epidemiological studies highlighting the importance of examining the construction of health during life. These studies may throw new light on the issue of social inequalities in health and how to reduce these inequalities.

**Keywords:** Social determinants; Prevention; Public Health.

<sup>1</sup> UMR Inserm 1027, Équipe 5. IFRISS (Institut Fédératif d'Etudes et de Recherche Interdisciplinaire Santé Société) – Faculté de Médecine – 37 Allées Jules Guesde – 31000 Toulouse.

<sup>2</sup> CHU de Toulouse.

Correspondance : T. Lang  
thierry.lang@univ-tlse3.fr

Réception : 17/02/2016 – Acceptation : 24/03/2016

Une récente couverture de la revue *Science et Santé*, le magazine de l'Inserm, posait en première page la question suivante, à propos de l'épigénétique : « Comment se joue la partition du génome ? ». Curieusement, ce même numéro, dans sa première page posait une autre question : « Inégalités de santé, comment les combattre ? » [1]. C'est à ces deux questions et aux liens entre elles que nous tenterons de répondre en examinant les enjeux de santé publique et les questions posées par les récentes avancées en biologie et notamment par l'épigénétique. Elles rejoignent les travaux épidémiologiques qui soulignent l'importance d'examiner la construction de la santé au cours de la vie. Ces nouvelles avancées scientifiques soulignent le rôle de l'environnement, y compris social, dans l'expression des gènes et tout au long de la vie. Ces travaux sont susceptibles d'apporter un éclairage nouveau sur la question des inégalités sociales de santé et de leur réduction. Rappelons que cette question est un problème de santé majeur en France [2], avec par exemple, une espérance de vie sans incapacité à 35 ans, de 24 ans pour un ouvrier et de 34 ans pour un cadre [3].

---

### Comment le social s'incorpore

---

Les auteurs d'un excellent rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) [4] écrivaient dès les premières lignes que les inégalités sociales de santé « ne relevaient pas seulement de la biologie, mais de déterminants socialement construits ». Plus loin dans le texte, ils indiquaient que « la notion d'inégalités sociales de santé renvoie au constat que les différences de santé au sein d'une population n'étaient pas le produit du hasard ou de la seule biologie ». Ces propositions méritent d'être discutées et invitent à considérer plus précisément les liens entre déterminants sociaux et biologie, entre biologie et culture, sans les analyser de façon aussi tranchée. Certains sociologues s'inscrivent dans cette pensée en écrivant que les inégalités sociales de santé sont « la traduction dans le corps des inégalités sociales, telles qu'elles existent au niveau d'un pays ou à l'échelle du monde » [5]. Cette expression reflète, avec des mots assez proches, la conception développée par Nancy Krieger en 2001, qui note que l'incorporation biologique est au centre de l'approche biographique de la santé [6]. Elle précise que cette notion d'incorporation biologique est un concept qui se réfère à la façon dont, littéralement, nous incorporons biologiquement le monde matériel et social dans lequel nous vivons. Pour Hertzman [7-8], l'incorporation biologique se produit quand l'expérience, sociale, humaine biogra-

phique, pénètre sous la peau et influence le développement biologique humain. Il observe que des différences systématiques dans l'expérience de différents milieux sociaux peuvent conduire à différents états biologiques et développementaux. Pour lui, ces différences dans l'expérience psychologique, sociale et environnementale peuvent être stables et influencent à long terme le développement, les apprentissages, la santé et le bien-être. Une des remarques particulièrement importante est que cette incorporation biologique est plus forte à certaines périodes de la vie, notamment pendant les premières années de vie, mais aussi à l'adolescence [9].

Les mécanismes de cette incorporation biologique sont pour une partie d'entre eux bien connus et très classiques. Toute exposition à un environnement stressant met en jeu des systèmes nerveux et neuro endocriniens connus depuis longtemps sous le terme de systèmes de réponse au stress. Ces systèmes impliquent notamment l'axe hypothalamo-hypophysaire (cortisol notamment), le système nerveux autonome (système adrénergique-noradrénergique), diverses zones du cortex cérébral (préfrontal) mais aussi le système immunitaire et inflammatoire... Plus récemment des travaux de recherche en biologie moléculaire suggèrent l'implication de mécanismes épigénétiques dans le phénomène d'incorporation biologique, l'épigénétique constituant ainsi un pont entre environnement, notamment social, et biologie. On peut concevoir l'incorporation biologique comme une dynamique perpétuelle tout au cours de la vie entre différents éléments de l'environnement et l'organisme. La réponse biologique est une réponse, une adaptation, à un environnement présent, à un temps donné. Dans le cas où l'environnement n'est pas « favorable », cette adaptation permanente s'obtient au prix d'un coût physiologique sur le long terme, nécessaire pour que l'individu s'adapte à un environnement difficile ou hostile. En d'autres termes, l'adaptation à l'environnement « se paye » d'une usure biologique, renvoyant au concept de charge allostatique qui reflète l'usure physiologique multi-systèmes [10]. Ainsi le paysage environnemental passé, y compris ses structures sociales et affectives, est susceptible de laisser des traces au niveau biologique et moléculaire.

---

### Nature et culture : une opposition remise en question

---

Une approche opposant la biologie au social s'insère dans une suite d'oppositions binaires parmi lesquelles l'opposition

entre gène et environnement et plus généralement l'opposition entre nature et culture. Dans les structures élémentaires de la parenté, Lévi-Strauss écrivait à propos de cette opposition : « Nier ou sous-évaluer l'opposition, c'est s'interdire toute intelligence des phénomènes sociaux ; et, en lui donnant sa pleine portée méthodologique, on risque d'ériger en insoluble mystère le problème du passage entre les deux ordres. Où finit la nature ? Où commence la culture ? » [11].

Cette opposition est remise en question notamment par des anthropologues tels que Philippe Descola [12] : « Une autre dimension de la nature est plus particulièrement remise en question par les progrès de la génétique, c'est le substrat biologique de l'humanité en tant que matière, forme et processus totalement étrangers au contrôle domesticateur de l'éducation et de la coutume. [...] Tout cela [...] rend moins nette qu'auparavant une séparation de droit entre la part naturelle et la part culturelle de l'homme. [...] Le concept de Nature au moyen duquel les savants qui étudient ces objets qualifient encore par habitude leur domaine général d'investigation paraît malmené par des petits glissements ontologiques qui lui font perdre sa belle unité antérieure ». Cette porosité entre la part naturelle et la part culturelle de l'homme rejoint la démarche de Margaret Lock [13] qui, approfondissant ce concept, remarque que dans le domaine de la santé, il y a un lien entre culture et nature. Prenant l'exemple des formes variables de la ménopause à la surface de la terre, elle avance le concept de « biologie localisée », signifiant par là que l'expression biologique n'est pas indépendante de l'environnement. Rappelons que c'était la conception de Lamarck, « inventeur » de la biologie qu'il définissait comme soumise à des « circonstances influentes » extérieures à l'être vivant [14]. Cette irruption de l'environnement et en particulier de l'environnement social comme composante essentielle de l'expression des gènes grâce aux travaux récents menés en épigénétique, peut faire avancer vers une nouvelle conception que l'on peut proposer d'appeler épigénétique sociale. Si l'environnement social et donc les déterminants de la santé ne sont pas si indépendants des gènes, alors peut-être le temps de l'opposition entre Villermé, Virchow, Chadwick d'un côté et Mendel de l'autre, épaulé de Watson et Crick, n'est peut-être plus de mise. La décennie qui va de 2000 à 2010 est donc une décennie marquée par une rupture importante. Après l'aventure de la description ou du décodage du génome humain, la notion que l'avenir est inscrit dans le code génétique est l'objet d'une remise en question fondamentale.

## **Épigénétique : des marques chimiques sur les gènes, liées à l'environnement**

Le terme est né au XIX<sup>e</sup> siècle, mais sa redéfinition est due à Conrad Waddington en 1942 [15]. La définition exacte de l'épigénétique reste ouverte. Certaines définitions sont très larges : « c'est l'ensemble de ces choses bizarres et merveilleuses que la génétique ne sait pas expliquer » [16]. De façon plus claire, on peut retenir les définitions suivantes : « L'épigénétique peut être définie comme des changements stables dans la fonction des gènes, habituellement liés à des facteurs environnementaux, qui ne peuvent être expliqués par des différences dans la seule séquence du génome » [17]. L'épigénétique fait référence à toute information héritable pendant la division cellulaire en dehors de la séquence de l'ADN elle-même [18]. Ces informations héréditaires sont liées à l'existence de marques chimiques sur l'ADN. Celles-ci peuvent concerner les histones et leur configuration spatiale, mais l'accent est mis sur des phénomènes de méthylation. L'hyperméthylation est habituellement associée à une réduction de l'expression des gènes tandis que l'hypométhylation est habituellement associée à une activation de ces gènes. Ces altérations chimiques des gènes peuvent être stables et demeurer sur le long terme. Il est toutefois important de noter qu'elles peuvent être réversibles [19]. Ce lien entre marques chimiques sur les gènes et expérience de divers environnements a été observé chez l'animal et l'humain. Par exemple, les soins maternels chez les rats modifient la méthylation de l'ADN sur le gène qui encode pour les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR). En l'absence de soins maternels, on observe une hyperméthylation du gène des récepteurs au GR et donc une moindre capacité à contrôler l'effet du stress et de revenir à l'état basal. Le niveau de réponse au stress est donc médié par les glucocorticoïdes et régulé épigénétiquement [20]. Chez les humains, les données sont récentes et portent encore sur de petits effectifs. Ce lien entre méthylation et l'expression du gène des récepteurs au GR a été observé chez les humains [21]. Chez quarante hommes suivis de façon longitudinale, des profils de méthylation élevés sur l'ensemble du génome étaient observés sur l'ADN d'adultes ayant souffert d'abus sexuel dans l'enfance [22]. Dans une étude longitudinale de 90 femmes, un revenu familial faible à la naissance est associé à un niveau de méthylation augmenté du gène Sat2. Dans la même étude, une naissance dans une famille monoparentale est associée à un niveau élevé de méthylation du gène Alu [23]. Dans une étude transversale sur 239 personnes, une hypométhylation

globale de l'ADN est observée chez les travailleurs manuels et les personnes en situation de pauvreté [24]. Dans une étude longitudinale sur 80 personnes, le niveau de méthylation à l'âge adulte était lié à l'existence d'une adversité dans l'enfance [25]. 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 puissante intervention ultérieure [26]. En résumé, les données humaines sont encore rares, mais concordent pour suggérer que l'environnement socio-économique des premières années de la vie pourrait être associé au niveau de méthylation de l'ADN, y compris à l'âge adulte [24-27].

---

### **Le retour de Lamarck : l'impact de l'environnement peut se transmettre à sa descendance**

---

L'existence de marques chimiques sur la chromatine ne fait pas partie du cadre de l'épigénétique si elle dure moins d'un cycle cellulaire. En revanche si ces marques épigénétiques sont transmises d'une cellule à une autre ou si elles sont transmises d'un organisme à une autre, par exemple d'un animal à sa descendance, ces marques chimiques caractérisent l'épigénétique [28]. Pour Bird, « la possibilité que des traits puissent être transmis des parents aux enfants a un goût lamarckien délicieux, auquel il est difficile de résister quant à son effet d'antidote potentiel face au déterminisme génétique ». Chez la plante, les modifications épigénétiques passent de manière stable à la prochaine génération. La transmission peut ainsi être observée jusque quarante générations [29]. Des modèles animaux témoignent de la transmission vers la descendance de traits phénotypiques indépendamment de la séquence du génome. La descendance de rats exposés *in utero* à un fongicide (vinclozolin) présente des anomalies de la spermatogénèse persistant jusqu'à la 4<sup>e</sup> génération. Ces anomalies sont corrélées à une méthylation de l'ADN [30]. L'exposition de souris mâles à une odeur angoissante, associée à un choc électrique, influence les comportements, la structure du système nerveux olfactif de deux générations suivantes ; une hypométhylation du gène récepteur, donc une augmentation du nombre de récepteurs à cette odeur, a été mise en évidence dans la première et la deuxième génération [31]. Le lien observé entre la dénutrition précoce chez des rats mâles et la longévité de leur descendance relève de cette transmission [32]. Les données chez l'humain proviennent

« d'expérimentations naturelles » dramatiques. Les enfants dont les mères ont vécu la grande famine de l'hiver 44-45 aux Pays-Bas (1 000 kcal/j) et ont été exposées à cette famine durant le premier trimestre de grossesse, avaient un petit poids de naissance et 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 [33]. Dans l'étude épidémiologique d'Overkalix en Norvège, une espérance de vie réduite a été observée chez les hommes dont les grands-pères avaient subi une période de famine avant leur puberté (in 18).

Ces observations redonnent de l'actualité à Jean-Baptiste Lamarck qui écrivait dans sa philosophie zoologique en 1809, à Paris : « on conçoit de là qu'un changement de circonstances forçant les individus d'une race d'animaux à changer leurs habitudes, les organes moins employés dépérissent peu à peu, tandis que ceux qui le sont davantage se développent mieux et acquièrent une vigueur et des dimensions proportionnelles à l'emploi que ces individus en font habituellement » [14]. La transmission de caractères acquis, que défendait Lamarck, trouve ainsi dans l'épigénétique un appui moderne considérable qui lui rend justice.

---

### **La charge allostatique : une usure physiologique au cours de la vie**

---

La notion de charge allostatique est relativement ancienne. Pour McEwen, la pression exercée sur le corps par des alternances de pics et de bas de la réponse physiologique et l'impact de l'usure sur un certain nombre de tissus et d'organes peut prédisposer un organisme aux maladies. Cet état est défini comme la charge allostatique (*allostatic load*) [10]. 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 ». Cette « usure physiologique » multisystèmes qui définit la charge « allostatique », est le prix à payer pour s'adapter à un environnement difficile [34]. Cette charge, mesurée à 45 ans par un score composite de 14 biomarqueurs, s'est révélée être liée à la survenue d'adversité dans l'enfance, et au niveau socio-économique précoce (occupation du père et niveau d'études de la mère) dans la cohorte *National Child Development Study* (NCDS) britannique [34]. À 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) [35]. Dès lors peut se poser la question d'un socle commun à un large ensemble de maladies. En effet, beaucoup de maladies chroniques parmi les plus prévalentes sont liées entre elles, qu'il s'agisse des maladies coronariennes du diabète et des démences [36-37], du diabète et de la maladie d'Alzheimer [38] ou encore du diabète et des cancers [39]. Rappelons à l'appui de cette hypothèse que le syndrome métabolique est un facteur de risque de cancers et de maladies coronariennes.

---

### La causalité conçue comme un enchaînement de facteurs

---

Bien qu'il soit inexact de dire que l'épidémiologie est la science de base de la santé publique – c'est en réalité l'interdisciplinarité qui la fonde – il est tout de même intéressant de mettre en perspective ces évolutions dans le domaine de la génétique et l'évolution des modes de pensée en épidémiologie. À la fin du xx<sup>e</sup> siècle, le courant de pensée dominant en épidémiologie est fondé sur la notion de la boîte noire. Le lien de facteurs de risque statistiquement liés à un état de santé est censé être de nature causale s'il répond à un certain nombre de critères, dits de Bradford-Hill. Les analyses multivariées permettent d'identifier l'effet propre de chacun de ces facteurs à niveau constant des autres et les interactions permettent d'analyser l'éventuelle modification de l'effet d'un facteur selon le niveau d'un autre. Dans ce modèle, les mécanismes qui relient le facteur de risque à l'état de santé analysé ne sont pas considérés comme d'intérêt et sont même délibérément ignorés. Le lien entre tabac et cancer du poumon, si fécond en termes de prévention, est l'illustration parfaite de cette méthode, avec un lien causal montré par l'épidémiologie, sans que les mécanismes biologiques aient été identifiés pendant très longtemps.

À la fin du xx<sup>e</sup> siècle, Mervyn Susser introduit une nouvelle conception et propose une réflexion autour de la notion de causalité, qui est essentielle dès lors que l'épidémiologie souhaite contribuer à la décision en santé publique et à la mise en place d'interventions. Il propose une analyse qualifiée d'éco-épidémiologie, dans laquelle l'individu est considéré comme intégré dans un certain nombre de cercles de plus en plus éloignés, avec des facteurs microsociaux, mésosociaux et plus largement une société dans laquelle il évolue [40-41]. Par ailleurs, il existe des niveaux infra-individuels avec des voies biologiques et un niveau moléculaire. Il propose de considérer l'individu dans ces

différents cercles et de s'intéresser aux mécanismes qui les relient entre eux. Cette conception est très proche de l'approche par cercles concentriques proposée par Dahlgren et Whitehead, populaire dans le domaine de l'épidémiologie sociale et de la santé publique, qui considère qu'il existe des cercles proches de l'individu et un emboîtement de poupées russes allant jusqu'à l'environnement sociétal [42]. Le développement de l'épidémiologie biographique ne met pas de côté cette analyse en cercles concentriques. Simplement, la santé d'un individu se construit progressivement au cours de la vie lorsqu'il traverse les différents cercles d'exposition micro-, méso- et macro-sociaux auxquels un individu est exposé, avant même sa naissance et tout au long de sa vie [43]. Cette construction de la santé au cours de la vie est elle-même dynamique, dans la mesure où un facteur de risque ou un déterminant va influencer sur la santé de l'individu en fonction de sa propre histoire. L'effet d'un élément de l'environnement produira un effet variable selon la biographie de l'individu. Les systèmes de déterminants sont donc en interaction avec leur passé. Ce modèle est donc dynamique au cours de la vie avec des cercles vertueux, vicieux et des enchaînements [44]. La causalité devient donc une affaire de chaînes de causalité. Il est possible de dire que « 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 » [45-46]. Les facteurs de risque ne sont plus isolés, avec des effets indépendants les uns des autres, mais sont susceptibles de s'enchaîner un instant donné dans le cours de la vie de l'individu et tout au long de celle-ci. De cette conception de la causalité découle une conséquence fondamentale pour les interventions de santé publique. Puisque les facteurs de risque sont organisés en chaîne, prévenir l'apparition d'une maladie ou la dégradation d'un état de santé peut aboutir à des choix très différents selon que l'on s'intéresse aux causes fondamentales (les causes des causes), à l'origine de la chaîne, ou aux causes proximales immédiatement proches de l'individu (la correction d'anomalies biologiques ou de facteurs de risque comportementaux).

---

### Une exposition à l'environnement tout au long de la vie

---

Les conséquences des récentes découvertes dans le domaine de l'épigénétique et le concept de charge allostatique s'inscrivent dans le cadre de l'approche de

l'épidémiologie du cours de la vie (*life course epidemiology*). Cette approche concerne l'étude des mécanismes biologiques, comportementaux et psychosociaux qui opèrent tout au long de la vie pour influencer l'état de santé. Les données épidémiologiques témoignant de cette incorporation biologique sont maintenant nombreuses, issues principalement de l'étude de cohortes de naissance [47]. Au début des années 90, un lien entre le retard de croissance intra-utérin et l'augmentation du risque de pathologies cardiovasculaires et métaboliques à l'âge adulte a été observé, conduisant à la notion de programmation fœtale (hypothèse de Barker) [48-50]. Depuis, le lien observé entre exposition précoce, notamment le niveau socio-économique dans l'enfance et divers indicateurs de santé a été largement confirmé, qu'il s'agisse des comportements à risque ou de la santé mentale dans la deuxième décennie de vie, de l'obésité, hypertension artérielle, dépression dans la troisième et quatrième décennie, de l'apparition de maladies cardiovasculaires ou de diabète dans la cinquième et sixième décennie et enfin des pathologies liées au vieillissement. Paradoxalement peu de données existaient sur le cancer, dont la physiopathologie paraissait plus nettement liée à un facteur de risque variant selon le type de cancer. Des travaux menés dans la cohorte britannique NCDs de 1958 ont montré un lien avec l'exposition à l'adversité dans l'enfance, définie comme des événements intra familiaux survenant dans l'environnement immédiat de l'enfant, susceptible de créer un stress pouvant impacter durablement la santé et le bien-être. Dans ce travail, trois chemins étaient *a priori* inclus dans l'hypothèse, un chemin psycho-comportemental mettant en jeu les comportements (nutritionnels, tabagisme, consommation d'alcool), un chemin social et enfin un chemin direct potentiellement biologique précoce. Un large ensemble de variables de confusion a été pris en compte dans l'enfance et les différentes modalités de médiation sociale ou comportementales prises en compte. Après ajustement sur l'ensemble de ces variables de confusion et de médiation, un lien est observé entre adversité durant l'enfance et incidence de cancer avant l'âge de 50 ans [51]. De même, un lien est observé entre adversité durant l'enfance et mortalité avant l'âge de 50 ans [52]. À partir de ces observations, un modèle murin a été testé dont les résultats concordent avec les analyses épidémiologiques. Dans ce modèle, le stress maternel entraîne un poids réduit par rapport aux témoins dans la descendance mâle et femelle lors du développement. Cet effet du stress sur le poids perdure exclusivement chez les mâles et ceci tout au long de la vie. À l'âge adulte, la motivation pour des récompenses alimentaires est exacerbée chez les animaux ayant subi un stress de

séparation maternelle chez les mâles, comme chez les femelles [53]. Toujours dans des modèles murins, un lien a été observé entre la nutrition de rattes femelles sur le risque de maladies cardiovasculaires, diabète et hypertension de leur descendance [54]. Un stress de séparation maternelle dans les premiers jours de la vie couplé ou non à un régime obésogène de la souris gestante s'est avéré accélérer la cinétique de la carcinogène pancréatique dans ce modèle animal [55].

---

### Les premières années de la vie : un enjeu majeur

---

Les premières années de la vie sont donc une phase essentielle de l'état de santé adulte, comme l'ont montré le lien entre le syndrome métabolique à l'âge adulte et le poids de naissance, le lien entre l'adversité dans l'enfance et le cancer. Cette période est aussi un élément essentiel car c'est une période sensible pendant laquelle se forme le cerveau humain et caractérisée par des capacités de plasticité plus élevées qu'à des périodes ultérieures de la vie. C'est dans la première année de vie que se développe l'appareil sensoriel, que se développent le langage et la parole et dans les dix premières années de la vie que se développent les fonctions cognitives supérieures [56]. Durant cette période, le rôle de l'environnement et notamment du milieu socio-économique familial est essentiel. Les données de la *British Cohort Survey* [57] sont à cet égard démonstratives. Dans cette cohorte, des tests de développement intellectuel, émotionnel et personnel ont été réalisés chez des enfants à l'âge de 22 mois. Deux groupes ont été identifiés, l'un réussissait bien aux tests et l'autre avait des scores faibles. Le groupe d'enfants a été revu à l'âge de 10 ans. Parmi ceux dont les parents occupaient une position socio-économique élevée, les enfants qui avaient un avantage initial l'ont conservé et ceux qui avaient un désavantage à l'âge de 22 mois ont récupéré partiellement ces mauvais tests de départ. À l'inverse, lorsque les parents avaient une position socio-économique défavorisée, ceux qui avaient un niveau de test faible au départ l'ont conservé. Mais ceux qui avaient un avantage à 22 mois l'ont perdu au fil des années. Certaines observations de type ethnographique, menées dans des familles, aident à comprendre la stimulation cognitive des jeunes enfants. Dans une étude longitudinale menée sur 42 familles, des enfants de six mois à trois ans ont été suivis minutieusement pendant deux ans et demi. Le nombre de mots cumulés adressés à l'enfant était de l'ordre de 10 millions pour des parents bénéficiant de l'aide sociale,

marqueur d'un niveau défavorisé et atteignait presque 40 millions à 36 mois pour les familles aisées [58]. Dans la même étude, la construction de l'estime de soi peut être mise en lien avec le ratio encouragements/interdits adressés par les parents à leurs enfants. Dans une famille bénéficiant de l'aide sociale, un encouragement a été prodigué à l'enfant pour deux interdits. Ce ratio était de six encouragements pour un interdit pour les enfants de cadres et assimilés. De nombreux travaux biologiques confirment que le cerveau est effectivement à la fois vulnérable dans ses premières années et très adaptable, car très plastique. C'est l'organe qui est la première cible des stress physiques et psychosociaux. De très nombreux travaux montrent qu'il change fonctionnellement et structurellement, dans plusieurs zones cérébrales et que des stress cumulés ont des conséquences physiologiques comportementales et cognitives. Les données animales et humaines concordent à cet égard [59-61].

### Enjeux éthiques de l'épigénétique

De nouveaux et redoutables enjeux éthiques apparaissent qui mettent en cause une justice intergénérationnelle. La question posée est de savoir quelle responsabilité ont les personnes d'une génération face à la génération suivante. La question pose peu de problèmes si les mesures de santé publique améliorent la génération T0 et la suivante. En revanche, la question est plus difficile si les mesures restreignent la liberté de la génération T0 au profit de la suivante. En effet, loin d'une vision d'une santé « surplombante » parfois employée sans être interrogée, pour une génération, la santé est en « balance » avec d'autres valeurs (liberté, temps consacré au travail...) [17].

Ces considérations ne sont pas que théoriques, si l'on en juge par les pratiques observées à l'occasion du risque potentiel lié au tabagisme ou l'alcoolisme d'une femme pour son enfant à naître. Dans l'État du Tennessee, plusieurs femmes ont été condamnées à des peines de prison pour avoir consommé de l'alcool ou des drogues durant leur grossesse. En appel, la cour d'appel britannique en a jugé autrement : « Une mère enceinte et qui boit excessivement ne se rend pas, selon nos lois, coupable d'un crime si son enfant naît handicapé par la suite ». Cette décision a été rendue à l'unanimité par trois juges saisis de l'affaire [62]. Mais la question est posée et l'épigénétique pourrait lui rendre plus d'acuité. Dans cette réflexion, ne sont considérées que des mesures de santé publique, reposant sur une approche individuelle.

### Santé publique et développement de l'enfant

Tant les données biologiques que celles de l'épidémiologie biographique ont des conséquences pour les politiques de santé publique [63]. L'influence de l'environnement social dans les premières années de la vie n'est pas une fatalité. Dans une cohorte de 1 863 enfants, suivis de la naissance à l'âge de sept ans, des tests psychologiques, cognitifs et affectifs (score Lollipop) ont été réalisés chez les enfants selon le niveau d'étude de la mère et leur mode de garde. Lorsque la mère avait un niveau d'étude supérieur, le développement des enfants ne dépendait pas du mode de garde, qu'il soit formel, informel ou maternel. En revanche lorsque le niveau d'étude de la mère était faible, on observait un score de développement inférieur chez les enfants qui avaient été élevés exclusivement par leur mère comparés aux enfants dont le mode de garde formel ou informel était en partie à l'extérieur de leur maison [64]. Ces résultats ne doivent pas entraîner la réflexion seulement vers une « formation » des parents pour mieux élever leurs enfants. Il s'agit au contraire de considérer les parents dans un environnement global, micro-, méso- et macrosocial qui favorise ou non une vie familiale épanouissante. Plus tard, dans la phase préscolaire, des expériences menées à Montréal, reprenant d'autres travaux menés à Vancouver, ont montré l'intérêt d'appliquer un instrument de mesure du développement de la petite enfance avant l'entrée à l'école. Ces travaux menés sur près de 10 000 enfants (400 000 au total au Canada), à l'initiative de la direction de santé publique, de l'agence de la santé et des services sociaux de Montréal en 2006, ont montré que selon les quartiers, de 22 à 43 % des enfants présentaient une vulnérabilité dans au moins un des domaines étudiés, qui comprenaient la santé physique et le bien-être, les compétences sociales, la maturité affective, le développement cognitif et langagier, les « habiletés » de communication et les connaissances générales [65]. Les facteurs de risque d'une vulnérabilité quelconque étaient le niveau de l'étude des parents et les enfants allophones. Le pilotage obtenu par ces travaux est intéressant puisque sur les cinq quartiers avec les scores les plus défavorables, quatre étaient des quartiers défavorisés. Ce qui signifie *a contrario* que même dans les quartiers favorisés des vulnérabilités peuvent être importantes. Mais ces travaux permettent également de constater qu'il n'existait aucun ajustement en fonction des réalités socio-économiques des quartiers. Des inégalités de services étaient au contraire notées. Un faible taux de chômage du

quartier allait de pair avec la bonne qualité des installations scolaires. L'impact du milieu socio-économique sur les enfants n'est donc pas une fatalité.

### L'enfance : une négligence institutionnelle bénigne ?

L'IGAS dressait un constat sévère de l'attention portée aux enfants dans son rapport de 2011 [4]. Il soulignait qu'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. Il n'y a pas d'analyse systématique des données des examens obligatoires du 8<sup>e</sup> jour, du 9<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> mois, de la 4<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> année. Il faut ajouter que les conditions de vie en France sont pour beaucoup d'entre eux d'une grande précarité. Malgré une légère amélioration – une très modeste baisse de la pauvreté a été observée en 2013 – le taux de pauvreté (seuil à 60 % de la médiane) chez les enfants de moins de 18 ans ne baisse que de 20,4 % en 2012 à 19,6 % en 2013 [66]. Le constat de l'UNICEF est tout aussi sévère : 9 000 enfants vivent dans des bidonvilles, 30 000 sont sans abri, 140 000 quittent l'école chaque année, 3 millions d'enfants vivent sous le seuil de pauvreté. De 2008 à 2012, ce nombre a augmenté de 440 000. Enfin, on compte 10 000 enfants migrants non accompagnés [67]. Les comparaisons internationales vont dans le même sens. Dans l'étude *Health Behavior in School Children*, la France fait partie des cinq pays sur 37 dans lesquels les inégalités sociales pour la santé perçue des enfants d'âge scolaire (11, 13 et 15 ans) se sont accrues [68]. Le surpoids (et l'obésité) ont reculé de 14 % (3,4 %) en 1999-2000 à 12 % (3,1 %) en 2005-2006, mais les inégalités se sont accrues. La différence entre établissements publics ZEP et non ZEP, de 3,6 % (0,5 %) en 1999-2000 était de 4 % (2,2 %) en 2005-2006 [69]. La Cour des Comptes souligne que « Notre pays est aussi celui où l'impact de l'origine sociale sur les résultats des élèves est le plus grand, de l'ordre du double de celui du Japon ou du Canada » [70]. La moitié des inégalités sociales de réussite à la fin de l'école élémentaire est due aux différences de compétences que présentaient les élèves à l'entrée au cours préparatoire [70]. Or, le taux de scolarisation des enfants de 2 ans qui dépassait 30 % en 2000-2001 n'était plus que de 15 % en 2009-2010. Il était inférieur à 5 % dans certaines communes de Seine-Saint Denis [72]. Alors que le lien entre niveau d'études et santé est une des relations les plus constantes en épidémiologie

analytique, on ne trouve pas d'étude évaluant à long terme l'effet de programmes d'éducation sur la santé. Une méta-analyse sur quarante études tente de quantifier l'effet sur la santé perçue de l'investissement dans l'éducation. Le critère de jugement, composite, est basé sur le QALY-weight dérivé de la santé perçue. Le ratio coûts/bénéfices de l'investissement en éducation serait très positif [73]. Pour l'UNICEF, « l'absence quasi-totale de données nationales sur le développement des très jeunes enfants peut refléter le fait que l'importance de ce développement précoce a été seulement récemment porté à l'attention du public et des responsables politiques. En partie, également, cela peut refléter la vision traditionnelle selon laquelle le recueil des données chez les très jeunes est très difficile, potentiellement intrusif, et d'importance limitée pour la santé publique. Mais en partie aussi, le problème a été le manque de moyens de mesurer et de suivre les progrès du développement de l'enfant dans les premières années de vie. Sans de telles mesures, les politiques sont aveugles, les dépenses difficiles à justifier, les objectifs impossibles à atteindre et nous ne sommes pas capables de suivre les progrès » [74].

### Conclusions

Les humains témoignent d'une remarquable adaptabilité physiologique et plasticité cérébrale, et les individus peuvent être résilients face aux difficultés de la vie. Par conséquent, les enfants qui ont dû 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. L'ensemble des remarques, y compris les observations biologiques, n'impliquent aucune prédiction individuelle et n'invitent en aucun cas à une politique de dépistage. La résilience et la réversibilité partielle des atteintes biologiques impliquent que des interventions pour améliorer la santé sont possibles tout au long de la vie. « Il n'est jamais trop tôt, mais il n'est jamais trop tard » [19].

Face aux avancées en épigénétique, un avenir thérapeutique médicamenteux est envisagé par certains auteurs. Il est possible que des thérapies qui provoquent une réversibilité des effets épigénétiques soient disponibles dans un futur pas si lointain [75]. Une réflexion de santé publique orientée à l'inverse vers les déterminants de la santé qui peuvent être conceptualisés dans un cadre biographique et en interaction avec les gènes. Les récents apports de la biologie invitent à une approche globale des maladies chroniques par chaînes de causalité autour de leurs racines

communes. S'il n'est jamais trop tard pour agir, car l'incorporation est un processus continu, un investissement précoce, pour améliorer la santé des enfants d'âge préscolaire et leur famille pourrait produire plus d'effets que des programmes visant des modifications de comportement ou d'accès aux soins à l'âge adulte. Nombre 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 [59].

Il faut noter que l'importance de la réflexion sur la causalité, développée dans ce texte, est en contradiction avec un certain nombre d'approches liées au Big Data dans lesquelles une confiance exagérée dans les données amène à parler au passé de la recherche de la causalité. Pour certains thuriféraires des Big Data, au temps des petits jeux de données, la démarche était basée sur des hypothèses sur le fonctionnement du monde, qu'une collecte et une analyse des données tentaient de valider ou réfuter. Pour ces auteurs, à l'avenir c'est l'abondance des données qui va nous donner notre compréhension du monde plus que les hypothèses [76]. Cette conception soulève des enjeux majeurs pour la société, et plus largement le contrôle démocratique des résultats produits [77].

Le bilan des politiques conduites en faveur des premières années de vie est pauvre. Peu d'études examinent les liens entre les politiques économiques et la santé des enfants et des familles ; encore moins examinent les mécanismes causaux entre les politiques et les changements qu'elles induisent sur les conditions sociales et physiques [78]. Il y a encore peu de données économiques en faveur d'un investissement à long terme dans le développement des enfants [79]. Il resterait à évaluer le coût de ne rien faire.

Les conclusions du rapport de l'IGAS de 2011 sont toujours d'actualité : « Les inégalités sociales chez l'enfant, connues et unanimement déplorées, ne font l'objet d'aucune stratégie explicite de réduction ». Ses recommandations peuvent être reprises, qui portent sur le rôle de l'école, le soutien à la parentalité, l'accueil du jeune enfant ou encore l'amélioration de l'habitat privé [4].

Ce bilan oppose cruellement des avancées scientifiques et un manque d'investissement en regard, qu'il s'agisse de politiques publiques ou de stratégie de recherche. Il paraît urgent de susciter des équipes de recherche travaillant sur le développement, le bien-être et la santé des enfants et des adolescents. L'épigénétique pose cette question avec acuité car il s'agit de considérer au mieux la santé des populations actuelles, mais aussi futures.

*Aucun conflit d'intérêt déclaré*

## Remerciements

*Ce travail est issu des réflexions issues de projets qui ont bénéficié du financement de l'ANR (Projets IBISS (ANR-12-DSSA-0004) et EVALISS (ANR-11-INEG-0003) et de l'InCA (projet AAPRISS 2011-009). Merci à Sandra Bourgoïn pour sa précieuse contribution.*

## Références

1. Heard E. Épigénétique : comment se joue la partition du génome ? *Science & Santé*. 2012;11:22-33. [Visité le 10/02/2016]. En ligne : [http://www.inserm.fr/mediatheque/infr-grand-public/fichiers/science-sante/ss11\\_nov\\_dec\\_2012](http://www.inserm.fr/mediatheque/infr-grand-public/fichiers/science-sante/ss11_nov_dec_2012).
2. Touraine M. Health inequalities and France's national health strategy. *Lancet*. 2014;383(9923):1101-2.
3. Cambois E, Laborde C, Robine JM. La « double peine » des ouvriers : plus d'années d'incapacité au sein d'une vie plus courte. *Population et Société*, 2008;441:1-4. [Visité le 10/02/2016]. En ligne : [https://www.ined.fr/fichier/s\\_rubrique/19109/441.fr.pdf](https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/19109/441.fr.pdf)
4. Lopez A, Moleux M, Schaetzel F, Scotton C. Les inégalités sociales dans l'enfance : santé physique, santé orale, conditions de vie et développement de l'enfant. Paris : Inspection générale des affaires sociales ; 2011. 65 p. (RM2011-065P). [Visité le 10/02/2016]. En ligne : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000581.pdf>
5. Aiach P, Fassin D. Inégalités sociales de santé. *Rev Prat*. 2004;54:2219-20.
6. Krieger N. Theories for social epidemiology in the 21st century: an ecosocial perspective. *Int J Epidemiol*. 2001;30:668-77. doi : 10.1093/ije/30.4.668.
7. Hertzman C. Putting the concept of biological embedding in historical perspective. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(Suppl. 2):17160-7. doi : 10.1073/pnas.1202203109.
8. Hertzman C, Boyce T. How experience gets under the skin to create gradients in developmental health. *Annu Rev Public Health*. 2010;31:329-47.
9. Agence nationale de la recherche (ANR). *Projet IBISS (Incorporation Biologique et Inégalités Sociales de Santé)* [Page internet]. Paris : ANR. ca2012. [Visité le 10/02/2016]. En ligne : <http://www.agence-nationale-recherche.fr/?Projet=ANR-12-DSSA-0004>.
10. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual: mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med*. 1993;153(18):2093-101.
11. Lévi-Strauss C. *Nature, culture et société : les structures élémentaires de la parenté*, chapitres I et II. 22<sup>e</sup> éd. Paris : Flammarion ; 2008. 128 p. (GF ; n° 1381).
12. Descola P. Par delà la nature et la culture. *Le Débat*. 2001;114:86-101.
13. Lock M. The epigenome and nature/nurture reunification: a challenge for anthropology. *Med Anthropol*. 2013;32(4):291-308.
14. Lamarck JB. *Philosophie zoologique ou exposition des considérations relatives à l'histoire naturelle des animaux*. Paris : Dentu ; 1809. 2 vol., XXV-[1]-428, 475 p.
15. Waddington C. The epigenotype. *Endeavour*. 1942;1:18-20.

16. Barlow D, cité par Claeys A, Vialatte JS. Étude de faisabilité de la saisie sur « Les enjeux et les perspectives de l'épigénétique » transmise le 23 juin 2014 par la Commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale. Paris : Assemblée nationale ; 2015. 91 p. [Visité le 10/02/2016]. En ligne : [http://www.assemblee-nationale.fr/opepst/faisabilite\\_epigenetique.pdf](http://www.assemblee-nationale.fr/opepst/faisabilite_epigenetique.pdf)
17. Del Savio L, Loi M, Stupka E. Epigenetics and future generations. *Bioethics*. 2015;29(8):580-7.
18. Feinberg AP, Fallin MD. Epigenetics at the crossroads of genes and the environment. *JAMA*. 2015;314(11):1129-30.
19. Kelly-Irving M, Mabile L, Grosclaude P, Lang T, Delpierre C. The embodiment of adverse childhood experiences and cancer development: potential biological mechanisms and pathways across the life course. *Int J Public Health*. 2013;58(1):3-11.
20. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*. 2004;7(8):847-54.
21. McGowan PO, Sasaki A, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. 2009;12(3):342-8. doi : 10.1038/nn.2270.
22. Suderman M, Borghol N, Pappas JJ, Pinto Pereira SM, Pembrey M, Hertzman C, et al. Childhood abuse is associated with methylation of multiple loci in adult DNA. *BMC Med Genomics*. 2014;7:13. doi : 10.1186/1755-8794-7-13.
23. Tehranifar P, Wu HC, Fan X, Flom JD, Ferris JS, Chod YH, et al. Early life socioeconomic factors and genomic DNA methylation in midlife. *Epigenetics*. 2013;8(1):23-7. doi : 10.4161/epi.22989.
24. McGuinness D, McClunn LM, Johnson PC, MacIntyre A, Batty GD, Burns H, et al. Socio-economic status is associated with epigenetic differences in the pSoBid cohort. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):151-60. doi : 10.1093/ije/dyr215.
25. Borghol N, Suderman M, McArdle W, Racine A, Hallett M, Pembrey M, et al. Associations with early-life socio-economic position in adult DNA methylation. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):62-74. doi : 10.1093/ije/dyr147.
26. Szyf M. The early life environment and the epigenome. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(9):878-85.
27. Joubert BR, Haberg SE, Nilsen RM, Wang X, Vollset SE, Murphy SK, et al. 450k epigenome-wide scan identifies differential DNA methylation in newborns related to maternal smoking during pregnancy. *Environ Health Perspect*. 2012;120(210):1425-31. doi : 10.1289/ehp.1205412.
28. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature*. 2007;447(7143):396-8.
29. Cortijo S, Wardenaar R, Colomé-Tatché M, Gilly A, Etcheverry M, Labadie K, et al. Mapping the epigenetic basis of complex traits. *Science*. 2014;343(6175):1145-8. doi : 10.1126/science.1248127.
30. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*. 2005;308(5727):1466-9.
31. Dias BG, Ressler KJ. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nat Neurosci*. 2014;17(1):89-96.
32. Kaati G, Bygren LO, Pembrey M, Sjöström M. Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(7):784-90.
33. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(44):17046-9. doi : 10.1073/pnas.0806560105.
34. Barboza Solís C, Kelly-Irving M, Fantin R, Darnaudéry M, Torrisani J, Lang T, et al. Adverse childhood experiences and physiological wear-and-tear in midlife: findings from the 1958 British birth cohort. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(7):E738-46. doi : 10.1073/pnas.1417325112.
35. Mattei J, Demissie S, Falcon LM, Ordovas JM, Tucker K. Allostatic load is associated with chronic conditions in the Boston Puerto Rican Health Study. *Soc Sci Med*. 2010;70(12):1988-96. doi : 10.1016/j.socscimed.2010.02.024.
36. Vagelatos NT, Eslick GD. Type 2 diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: the confounders, interactions, and neuro-pathology associated with this relationship. *Epidemiol Rev*. 2013;35:152-60. doi : 10.1093/epirev/mxs012.
37. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig*. 2013;4(6):640-50. doi : 10.1111/jdi.12087.
38. Tolppanen AM, Ngandu T, Kåreholt I, Laatikainen T, Rusanen M, Soininen H, et al. Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J Alzheimer's Dis*. 2014;38(1):201-9.
39. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1674-85. doi : 10.2337/dc10-0666.
40. Susser M, Susser E. Choosing a future for epidemiology: I. Eras and paradigms. *Am J Public Health*. 1996;86(5):668-73.
41. Susser M, Susser E. Choosing a future for epidemiology: II. From black box to Chinese boxes and eco-epidemiology. *Am J Public Health*. 1996;86(5):674-7.
42. Dahlgren G, Whitehead M. Policies and strategies to promote social equity in health. Background document to WHO – Strategy paper for Europe. 2<sup>e</sup> ed. Stockholm : Institute for Future Studies ; 2007. 69 p. [Visité le 10/02/2016]. En ligne : <http://www.iffs.se/wp-content/uploads/2011/01/20080109110739filM28UVQv2wQFSHMRf6cuT.pdf>
43. Lang T, Kelly-Irving M, Delpierre C. Inégalités sociales de santé : du modèle épidémiologique à l'intervention : enchaînements et accumulations au cours de la vie. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 2009;57(6):429-35.
44. Philippe P. Épistémologie de la recherche causale et épidémiologie des systèmes complexes. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 1999;47(5):474-7.
45. Morgenstern H. Ecologic studies. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, éditeurs. *Modern epidemiology*. 3rd ed. Philadelphie: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins ; 2008. pp. 511-31.
46. Galea S, Riddle M, Kaplan GA. Causal thinking and complex system approaches in epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):97-106. doi : 10.1093/ije/dyp296.
47. Delpierre C, Kelly-Irving M. To what extent are biological pathways useful when aiming to reduce social inequalities in cancer? *Eur J Public Health*. 2011;21(4):398-9. doi : 10.1093/eurpub/ckr076.
48. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr*. 2004;23(6 Suppl):588S-95S.
49. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989;298(6673):564-7.
50. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2(8663):577-80.

51. Kelly-Irving M, Lepage B, Dedieu D, Bartley M, Blane D, Grosclaude P, *et al.* Adverse childhood experiences and premature all-cause mortality. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(9):721-34. doi : 10.1007/s10654-013-9832-9.
52. Kelly-Irving M, Lepage B, Dedieu D, Lacey R, Cable N, Bartley M, *et al.* Childhood adversity as a risk for cancer : findings from the 1958 British birth cohort study. *BMC Public Health* 2013;13:767. doi : 10.1186/1471-2458-13-767.
53. Xia L, Foury A, Mathou A, Gabory A, Fneich S, Junien C, *et al.* Impact of chronic maternal separation on metabolism, food motivation and brain gene expression profiles in C57BL/6J and C3H/He mice. 12ème colloque de la société des Neurosciences, 20-22 mai 2015, Montpellier (FRA). Montpellier : Société des neurosciences ; 2015.
54. Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet.* 2002;10(11):682-8.
55. Dufresne M, Gandarillas S, Lulka H, Dubus P, Darnaudeau M, Gabory A, *et al.* L'exposition au stress pendant la petite enfance favorise la carcinogenèse pancréatique dans le modèle murin KrasG12D. XXX<sup>e</sup> réunion du Club français du pancréas, 17 septembre 2015, Toulouse (FRA). Marseille : Club français du pancreas ; 2015.
56. Shonkoff JP, Boyce WT, McEwen BS. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities building a new framework for health promotion and disease prevention. *JAMA.* 2009;301(21):2252-9.
57. Feinstein L. Inequality in the early cognitive development of British children in the 1970 cohort. *Economica.* 2003;70:73-97.
58. Hart B, Risley TR. The early catastrophe: the 30 million word gap by age 3. *Am Educator.* 2003;27(1):4-9. [Visité le 10/02/2016]. En ligne : <https://www.aft.org/sites/default/files/periodicals/TheEarlyCatastrophe.pdf>
59. Noble KG, Houston SM, Brito NH, Bartsch H, Kan E, Kuperman JM, *et al.* Family income, parental education and brain structure in children and adolescents. *Nat Neurosci.* 2015;18(5):773-8. doi : 10.1038/nn.3983.
60. Shonkoff JP, Garner AS, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health, Committee on Early Childhood Adoption and Dependent Care, Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics.* 2012;129(1):e232-46. doi : 10.1542/peds.2011-2663.
61. McGowan PO, Szyf M. The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes. *Neurobiol Dis.* 2010;39(1):66-72.
62. Boire pendant la grossesse n'est pas un crime au Royaume-Uni. *Le Figaro.* 04/12/2014.
63. Shonkoff JP. Leveraging the biology of adversity to address the roots of disparities in health and development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(Suppl. 2):17302-7. doi : 10.1073/pnas.1121259109.
64. Geoffroy MC, Côté SM, Giguère CE, Dionne G, Zelazo PD, Tremblay RE, *et al.* Closing the gap in academic readiness and achievement: the role of early childcare. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010;51(12):1359-67. doi : 10.1111/j.1469-7610.2010.02316.x.
65. Laurin I, Lavoie S, Guay D, Boucheron L, Durand D, Goulet N. Enquête sur le développement des enfants montréalais à leur entrée à l'école. *Santé Publique* 2012;24(1):7-21.
66. Boiron A, Labarthe J, Richet-Mastain L, Zergat-Bonnin M. Les niveaux de vie en 2013. *Insee Première.* 2015;1566 : 4 p. [Visité le 10/02/2016]. En ligne : <http://www.insee.fr/fr/ffc/ipweb/ip1566/ip1566.pdf>
67. United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF). Child poverty in France: alarming trends. *Lancet.* 2015;385(9986):2434.
68. Moor I, Rathmann K, Lenzi M, Pfortner TK, Nagelhout GE, de Looze M, *et al.* Socioeconomic inequalities in adolescent smoking across 35 countries: a multilevel analysis of the role of family, school and peers. *Eur J Public Health.* 2015;25(3):457-63. doi : 10.1093/eurpub/cku244.
69. Guignon N, Collet M, Gonzalez L, De Saint Pol T, Guthmann JP, Fonteneau L. La santé des enfants en grande section de maternelle en 2005-2006. *Études et Résultats.* 2010;737: 8 p. [Visité le 10/02/2016]. En ligne : <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er737-3.pdf>
70. Cordier MP, Mattei MA, Barro J, Duchadeuil P. L'éducation nationale face à l'objectif de la réussite de tous les élèves. Paris : Cour des Comptes ; 2010. 216 p. [Visité le 10/02/2016]. En ligne : [http://www.ccomptes.fr/content/download/1407/13878/version/3/file/Rapport\\_education\\_nationale\\_reussite\\_tous\\_les\\_eleves\\_mai\\_2010.pdf](http://www.ccomptes.fr/content/download/1407/13878/version/3/file/Rapport_education_nationale_reussite_tous_les_eleves_mai_2010.pdf)
71. Caille JP, Rosenwald F. Les inégalités de réussite à l'école élémentaire : construction et évolution. *In : France portrait social 2006.* Paris : Insee, 2006. pp. 115-136. (Insee références). [Visité le 10/02/2016]. En ligne : [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=FPORSOC06d](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&ref_id=FPORSOC06d).
72. Abdouni S. Près d'un enfant sur huit est scolarisé à deux ans. Ministère de l'Éducation Nationale. Note d'Information. DEPP. 2014 : No20.
73. Furnée CA, Groot W, van den Brink HM. The health effects of education: a meta-analysis. *Eur J Public Health.* 2008;18(4):417-21. doi : 10.1093/eurpub/ckn028.
74. Fanjul G, Boychuk R. Les enfants de la récession : impact de la crise économique sur le bien-être des enfants dans les pays riches. Florence : Centre de recherche Innocenti de l'Unicef ; 2013. 52 p. (Bilan innocent ; n° 12). [Visité le 10/02/2016]. En ligne : [https://www.unicef.fr/sites/default/files/userfiles/2014\\_Bilan12\\_Innocenti.pdf](https://www.unicef.fr/sites/default/files/userfiles/2014_Bilan12_Innocenti.pdf)
75. Hall JG. Epigenetics: what does it mean for paediatric practice? *Paediatr Child Health.* 2014;19(1):27-30.
76. Mayer-Schonberger V, Cukier K. Big Data : la révolution des données est en marche. Paris : Robert Laffont ; 2014. 296 p.
77. Dimeglio C, Delpierre C, Savy N, Lang T. Big Data et santé publique : plus que jamais, les enjeux de la connaissance. *ADSP.* 2015;93:5-7.
78. Komro KA, Burris S, Wagenaar AC. Social determinants of child health: concepts and measures for future research. *Health Behav Policy Rev.* 2014;1(6):432-45. doi : <http://dx.doi.org/10.14485/HBPR.1.6.1>.
79. Guyer B, Ma S, Grason H, Frick KD, Perry DF, Sharkey A, *et al.* Early childhood health promotion and its life course health consequences. *Acad Pediatr.* 2009;9(3):142-49.e1-71.