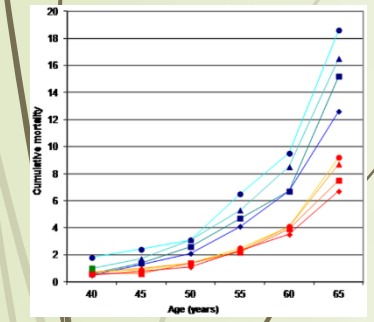
L'incorporation biologique des inégalités au travers d'évènements stressants

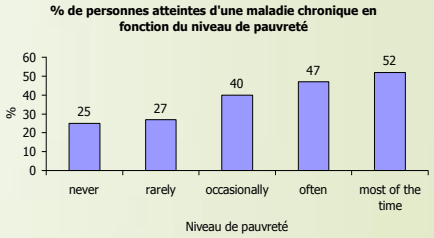
M Kelly-Irving, L Mabile, B Lepage, M Bartley, D Blane, R. Lacey, N. Cable, P Grosclaude, T Lang, C Delpierre

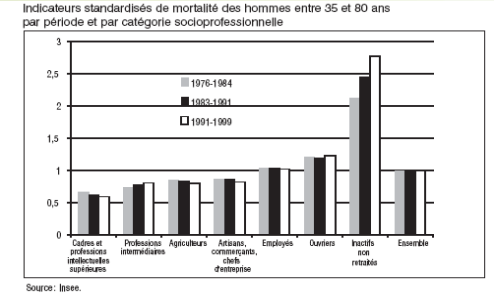
Inserm Research Unit for Epidemiology and Public Health (UMR1027) – Université Paul Sabatier Toulouse, Social Epidemiology Team

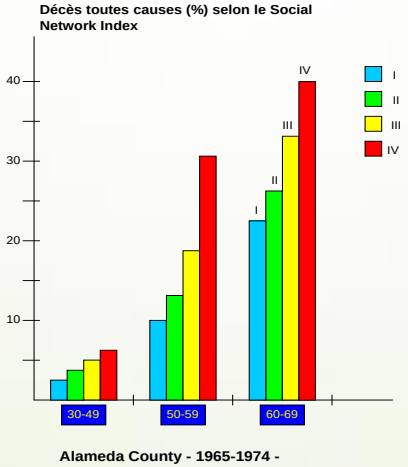
Le gradient social de santé

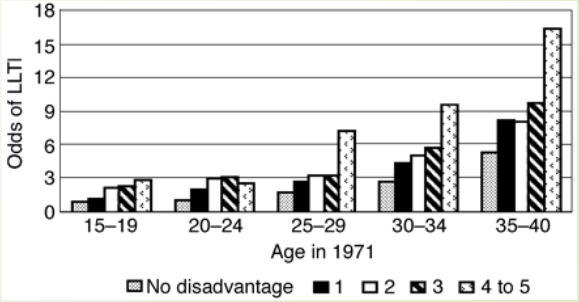
« Le gradient social de la santé est omniprésent au travers des populations, mais aussi au cours du temps, se répliquant sur des pathologies émergeantes »
(Clyde Hertzman 2001)





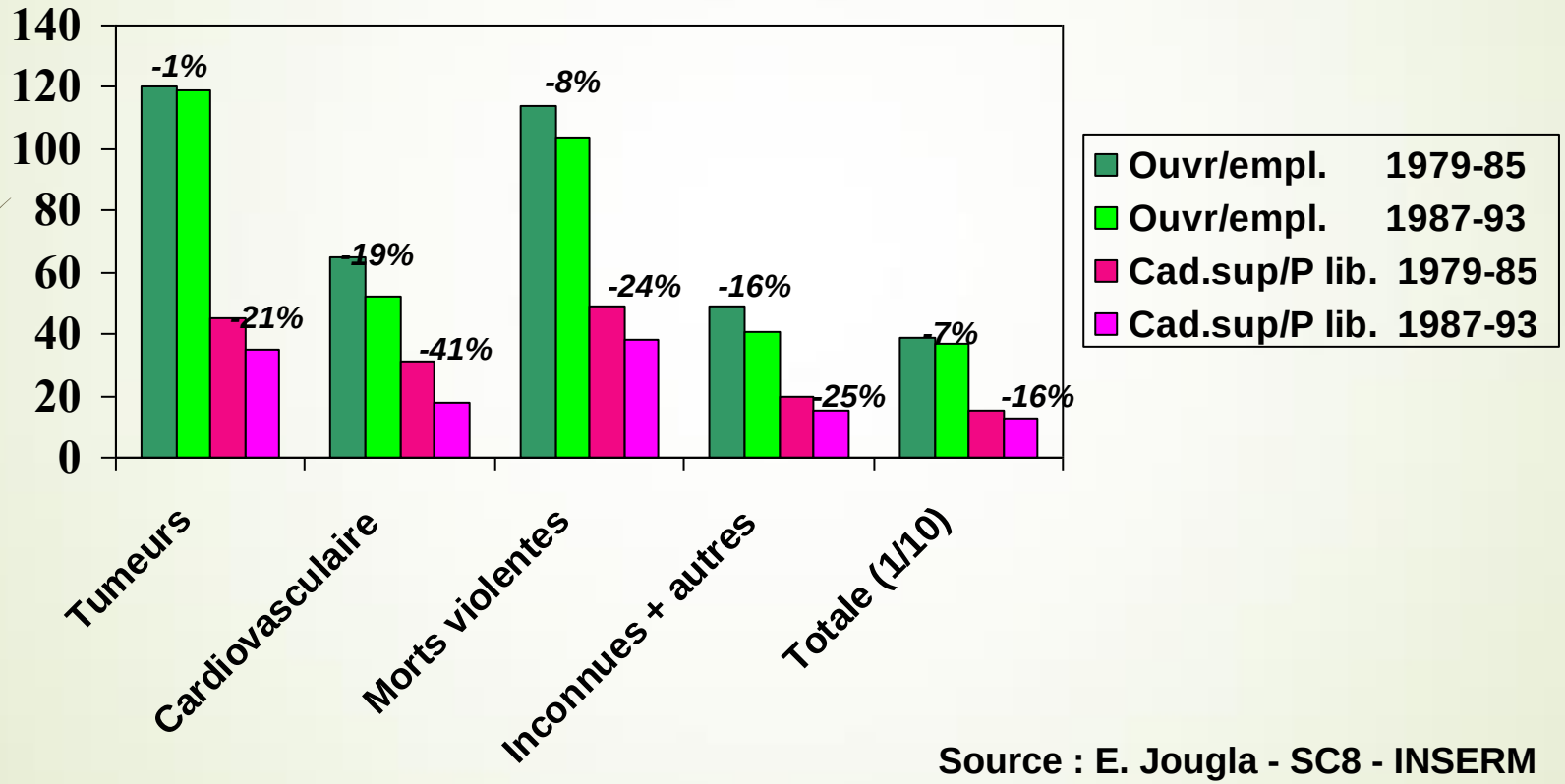






Le gradient social de santé:

Taux de décès par causes (/100.000) - Hommes actifs - 25-54 ans - France



Source : E. Jougla - SC8 - INSERM

Le gradient social de santé

Sur 2.370.000 travailleurs exposés aux cancérogènes, en 2003, 70% sont des ouvriers

Source: enquête SUMER, in Sandret N. 2005.

Catégorie socioprofessionnelle	Poussières de bois	Trichloréthylène	Goudrons de houille et dérivés	Chrome et dérivés	Amiante	Hydrocarbures halogénés et/ou nitrés	Fibres céramiques
Cadres et professions intellectuelles supérieures	0,3	0,4	0,2	0,3	0,2	0,3	0,1
Professions intermédiaires	1,0	0,8	0,5	0,7	0,5	0,8	0,5
Employés	0,4	0,1	0	0,1	0	0	0
Ouvriers	5,2	1,7	1,5	1,1	1,3	1,0	1,4
Ensemble	**2,2**	**0,9**	**0,7**	**0,6**	**0,6**	**0,6**	**0,6**

Champ : France métropolitaine, population salariée.
Sources : Enquête SUMER.

Le gradient social de santé

Le gradient est caractérisé par:

- Omniprésente dans la majorité des pays riches du monde selon le revenu, l'éducation ou la profession
- Recoupe un large éventail de processus pathologiques
- Ne s'explique pas par des facteurs de risque traditionnels
- Se reproduit sur les conditions nouvelles qui émergent
- Se produit chez les hommes et les femmes, possiblement de manière différente
- Commence comme gradient de la «santé développementale»

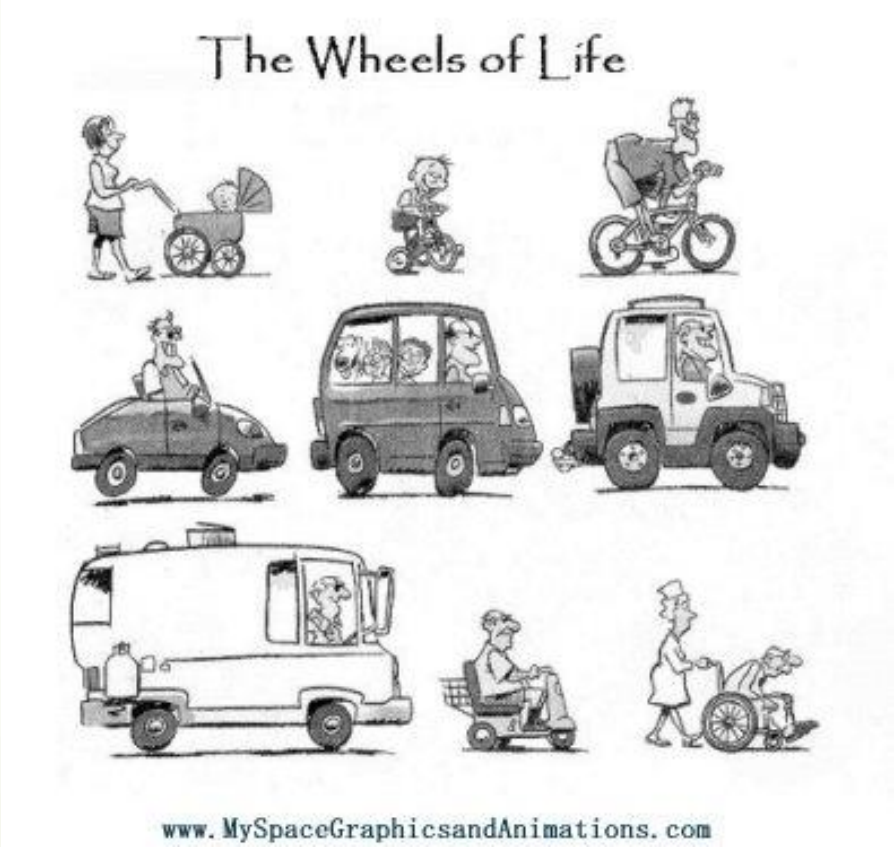
E. Durkheim

Le gradient comme un 'fait social' (Hertzman 2012)

Comment et pourquoi se produisent ces gradients?

Comment appréhender le gradient?

- Une approche biographique « lifecourse »
  - Cette approche étudie la santé comme l'expression d'éxperiences sociaux, psychosociaux, physique et biologique au cours du temps (Kuh and Ben Shlomo 1997)



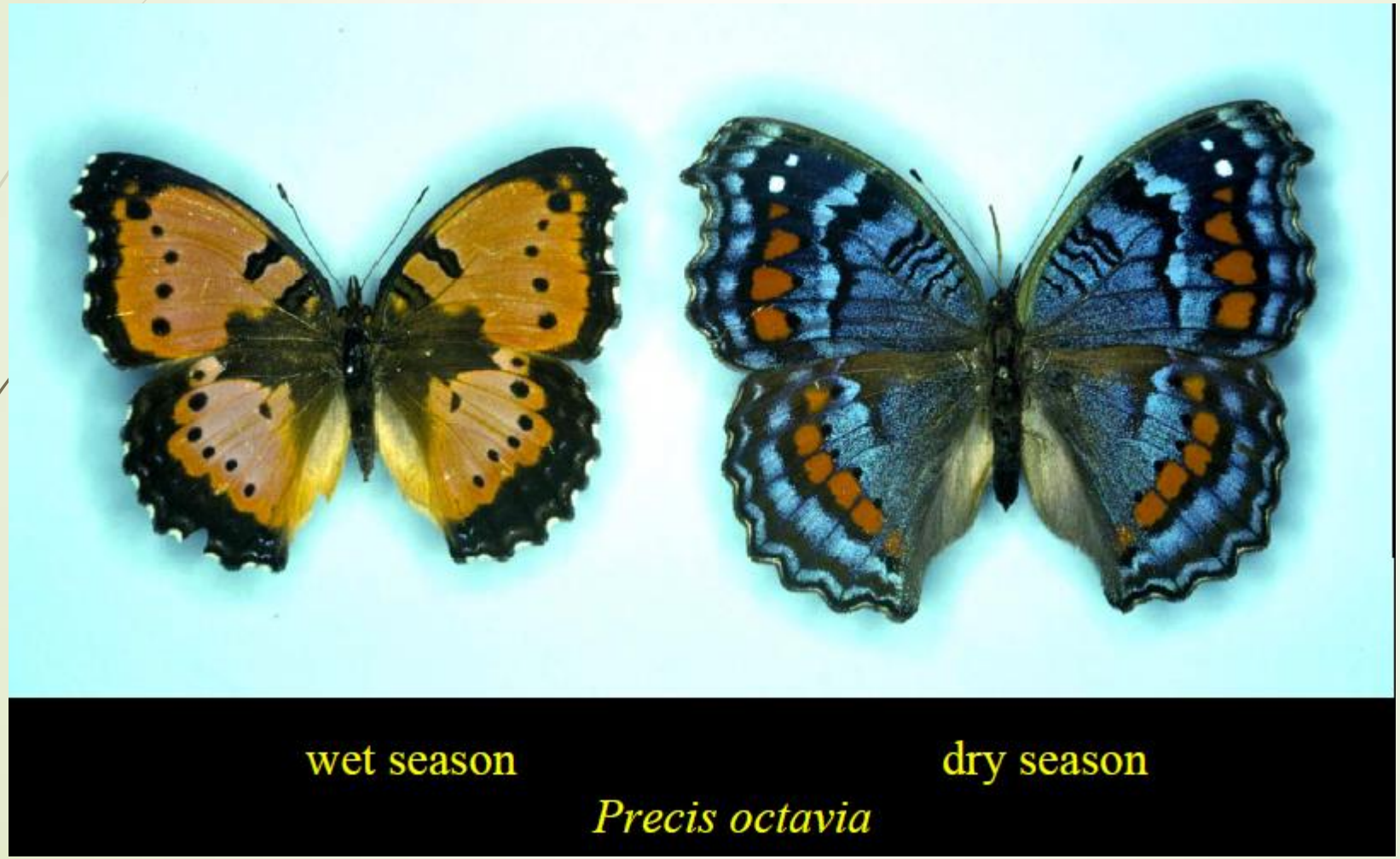
Comment appréhender le gradient?

Au centre de l'approche biographique de la santé est la notion d'incorporation biologique (*embodiment/ biological embedding*)

> "*a concept referring to how we literally incorporate, biologically, the material and social world in which we live*"
>
> (Nancy Kreiger 2001)

Incorporation biologique

Incorporation biologique



Incorporation biologique: quels mécanismes physiologiques?

- Neuroendocrins & systèmes périphériques
  - Axe HPA (cortisol etc)
  - Système nerveux autonome (epinephrine/ne)
  - Cortex préfrontal/amygdale/locus coeruleus
  - Système immunitaire
- Charge allostatique
  - L'usure multi-système physiologique (McEwen et al. 1993)
- Mécanismes épigénétiques
  - Épigénétique : désigne l'étude des influences de l'environnement cellulaire ou physiologique sur l'expression de nos gènes
  - Très rares données chez l'humain néanmoins niveau socioeconomique précoce serait associé au profil de méthylation globale de l'ADN (Borghol N et al. Int J Epidemiol 2011; McGuinness D et al. International Journal of Epidemiology 2012)

Incorporation biologique: précisions

L'incorporation biologique peut être conceptualisé comme un regroupement de processus et interactions entre des individus d'une population et leur environnement dans le temps

C'est le résultat d'un dynamique perpétuel entre :

- Le paysage environnemental passé – de la molécule aux structures sociales
- Une réponse à l'environnement présent

(Kelly-Irving et al, IBISS project)

Les origines développementaux des maladies

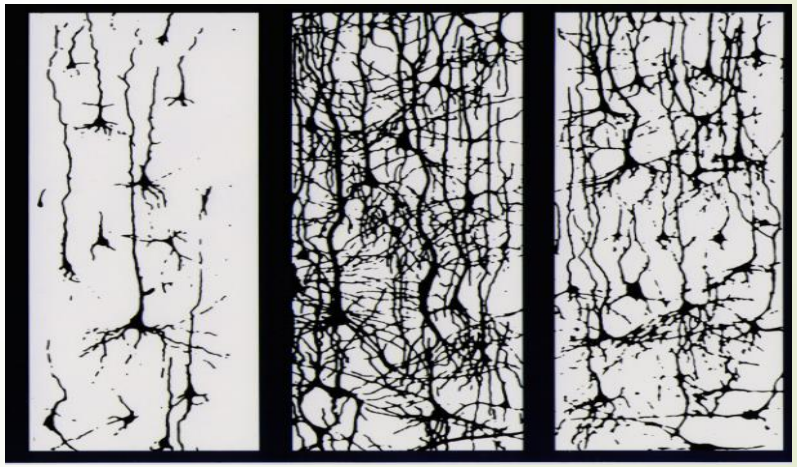
IGR – undernutrition before &/or during gestation

Coronary heart disease, Type II diabetes etc (Barker et al 1990)

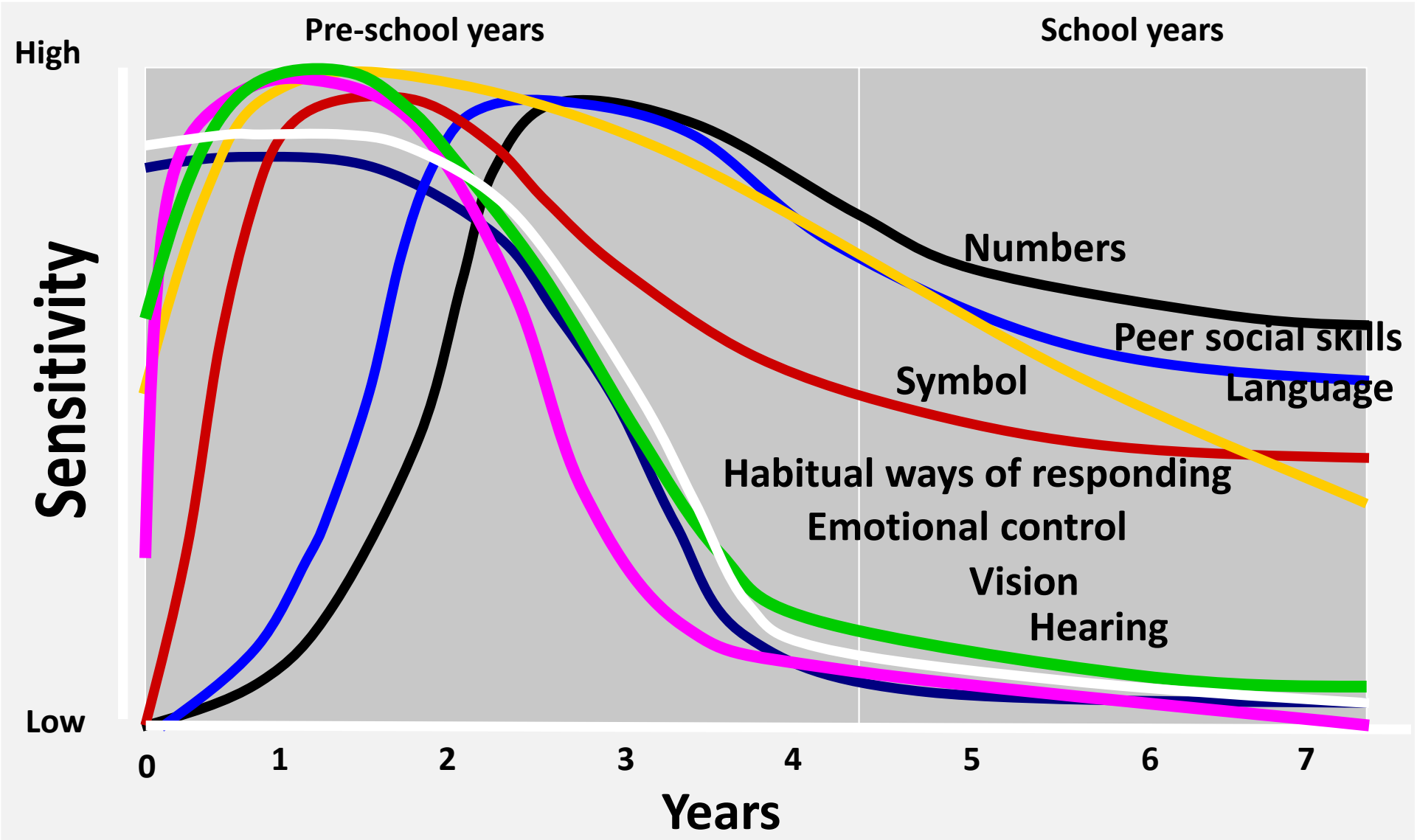
Périodes Sensibles

« Pendant une phase de développement rapide, un système biologique est plus sensible aux expositions environnementales et surtout aux déviations par rapport aux normes attendues pendant la phase spécifique de développement, pour le système biologique en question » (Bruer 2001)

-Périodes sensibles du developpement de l'architecture cérébrale
-Surproduction des synapses suivie d'elimination des synapses inutiles: 700 synapses are created per second in the first years of life (Shonkoff et al 2012)



Les périodes sensibles du développement

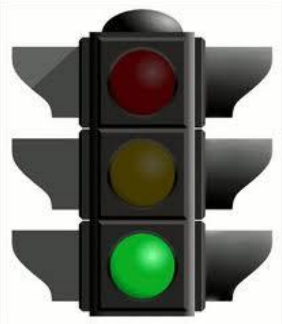


Graph developed by **Council for Early Child Development** (ref: Nash, 1997; *Early Years Study*, 1999; Shonkoff, 2000.)

Périodes sensibles et enfance: le bénéfique et le néfaste

Interactions entre l'enfant et son environnement:

Positive

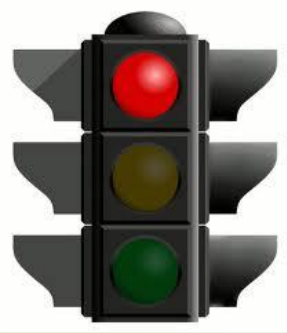


- Echanges visuels, verbaux et tactiles entre parents et enfants qui enrichissent l'activité neuronale, modulent hormones de stress et réduisent réponses viscérales ex: ocytocine

Tolérable

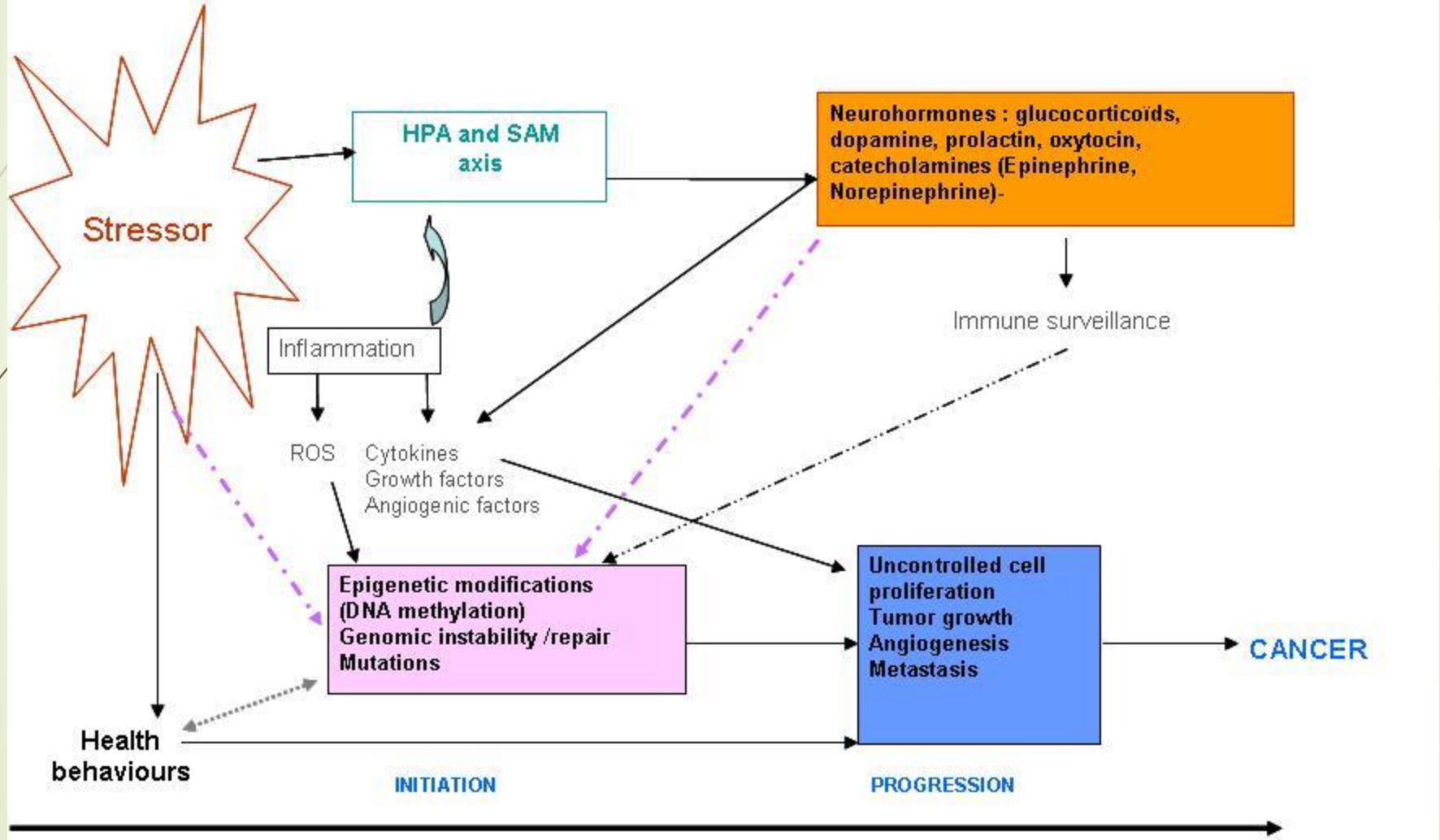
-Evénements aigus entrainant des réponses physiologiques de stress, mais atténués par les effets positifs de relations sécurisées entre l'enfant et ses proches

Toxique



- Activation prolongée de réponses physiologiques due à des évènements stressants chroniques non soutenus par des relations sécurisées & positives. Stress toxique= moins de connections neuronales & neurones endommagés

Stress et cancers: socles communs?



Kelly-Irving, Mabile et al, *International Journal of Public Health*, 2013

Rationnel

- Hypothèse testée
  - L’exposition précoce à des expériences adverses durant l’enfance (« adversité ») est associée à la survenue de cancer à l’âge adulte

- Mécanismes envisagés
  - Un environnement adverse expose à des stress susceptibles de d’influencer l’adoption de comportements à risque vis-à-vis du cancer (tabac, alcool, sédentarité etc.)
  - Un environnement adverse provoque des réponses biologiques liés au stress susceptibles de jouer sur des systèmes physiologiques impliqués dans le développement et le contrôle des cancers

Adversité: définition

- Littérature internationale
  - Felitti et al. (Am J Prev Med. 1998) : "Expériences stressants ou traumatiques durant l'enfance ayant un impacte neurodéveloppemental négatif, persistants dans le temps."
  - Définitions du groupe OMS expertise sur les expériences adverses pendant l'enfance pour améliorer la santé 2009

- Notre définition adversité:

  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
  - A distinguer des expositions liées à l'environnement matériel et socioéconomique
  - Mesure prospective plutôt qu'une collection rétrospective

Méthodes

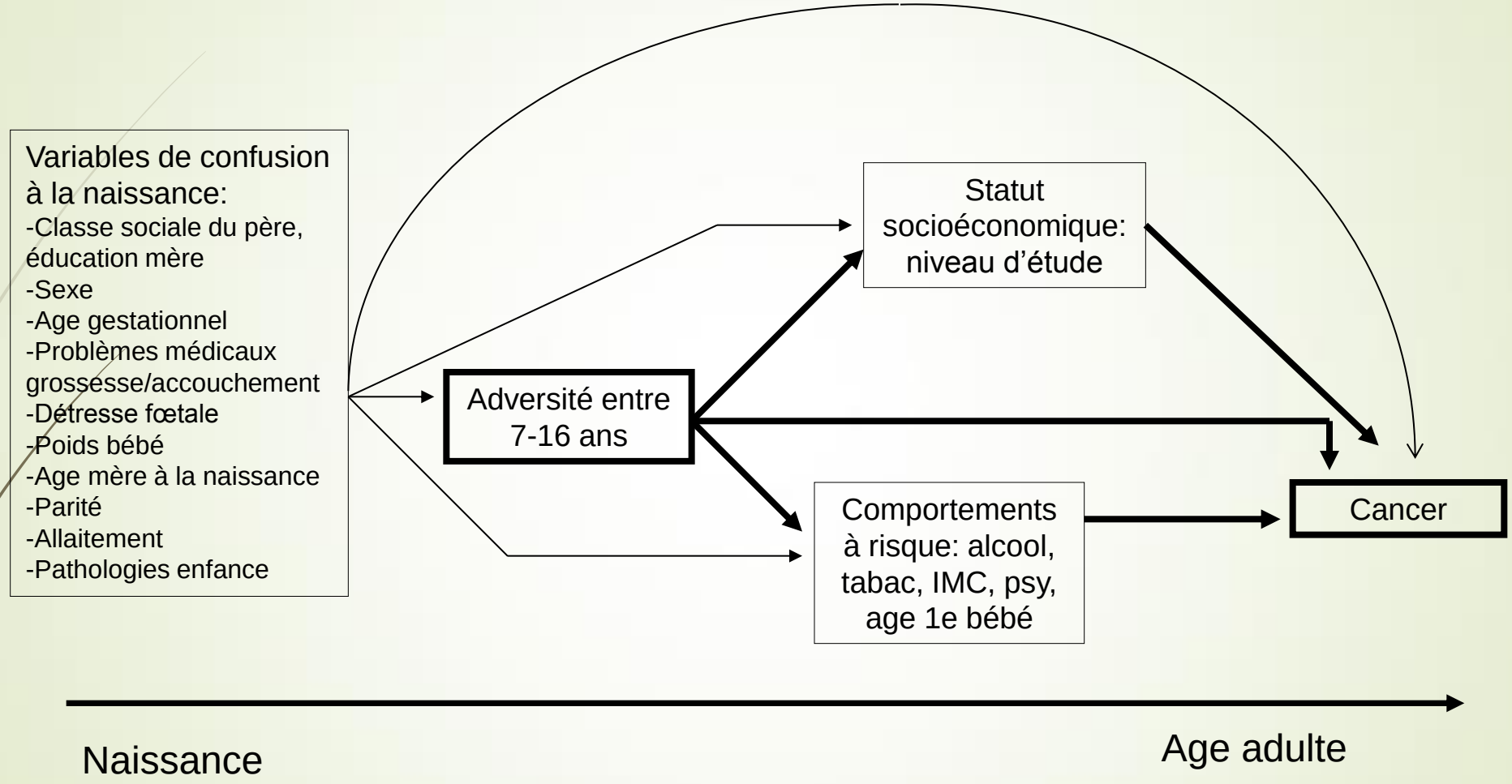
- Utilisation de la cohorte britannique de naissance de 1958
  - Inclusion durant une semaine en 1958 de toutes les naissances d'Angleterre, Ecosse et Pays de Galles
    - Enfants suivis aux âges de 7, 11 et 16 ans
    - Puis adultes suivis aux âges de 23, 33, 42, 46 et 50 ans
    - Utilisation de questionnaires principalement mais mesures biologiques disponibles à 46 ans
  - Données mesurées de manière prospective sur l'adversité aux âges de 7, 11 et 16 ans
  - Information sur cancer recueillie entre les âges de 23 et 50 ans, de manière déclarative

Adversités et cancers: dans la cohorte

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 pas membre de famille
Enfant mal nourri

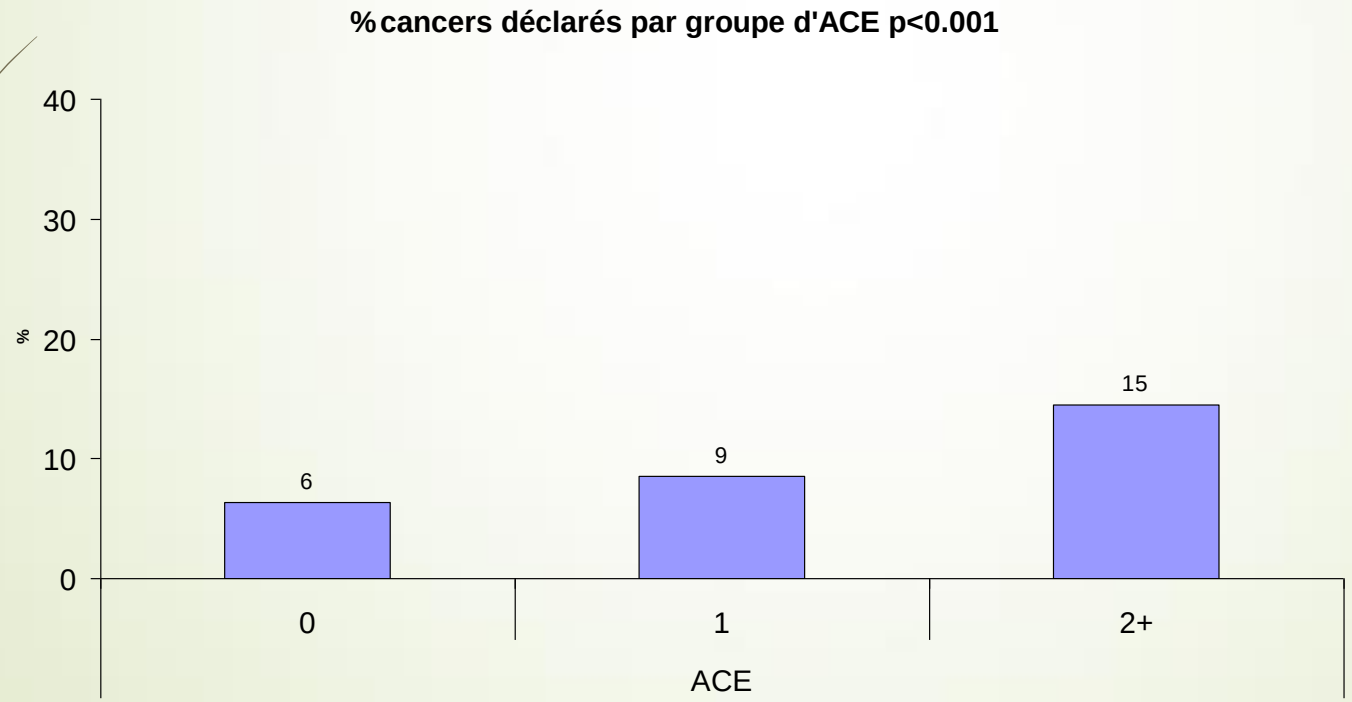
- Cancer auto-déclaré par les participants à 33, 42 et 50 ans
- Sous-échantillon exploité
  - Participants avec données sur la survenue d'un cancer et sur l'adversité : N=6138

Modèle conceptuel testé

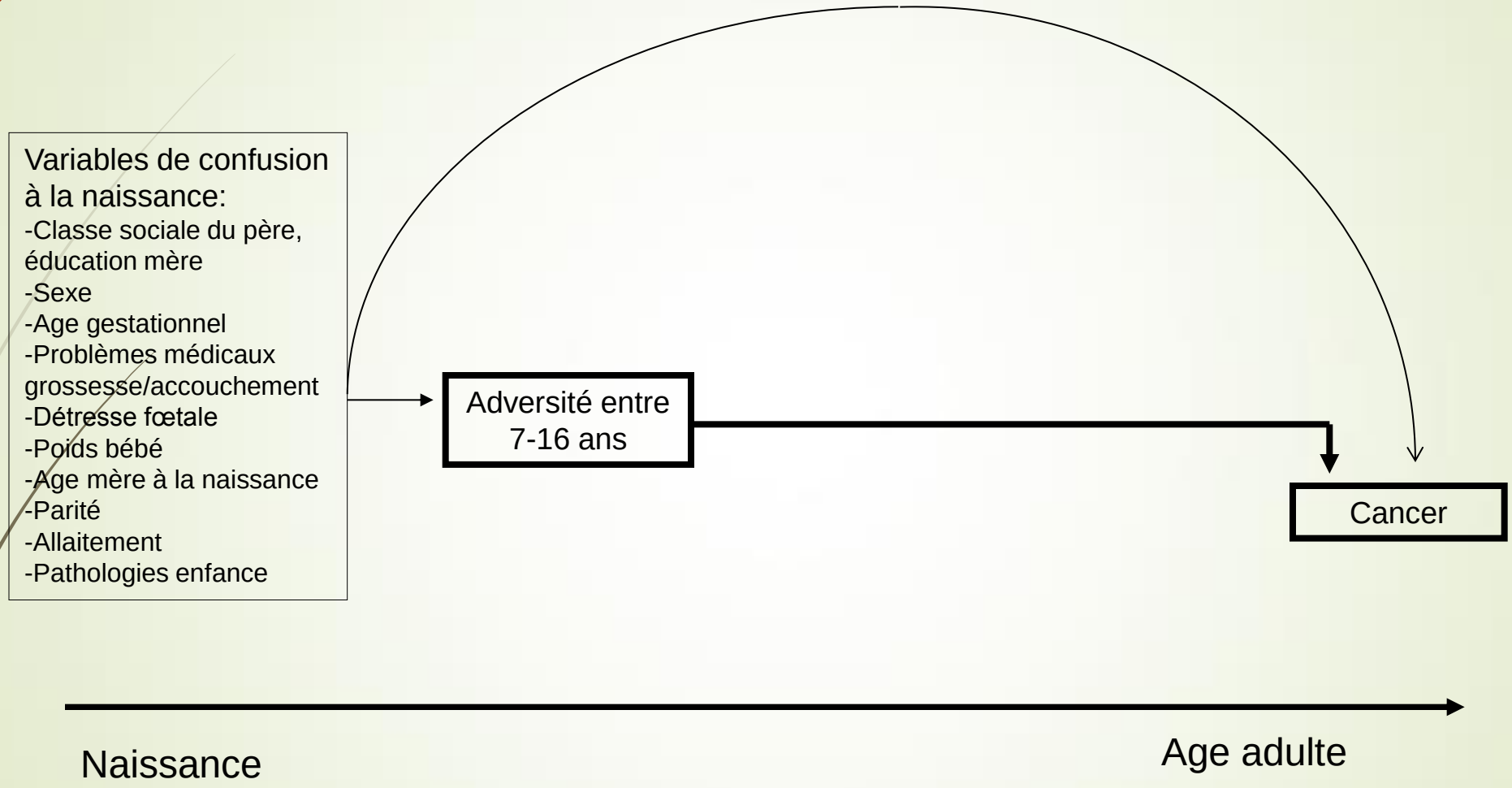


Statistiques descriptives

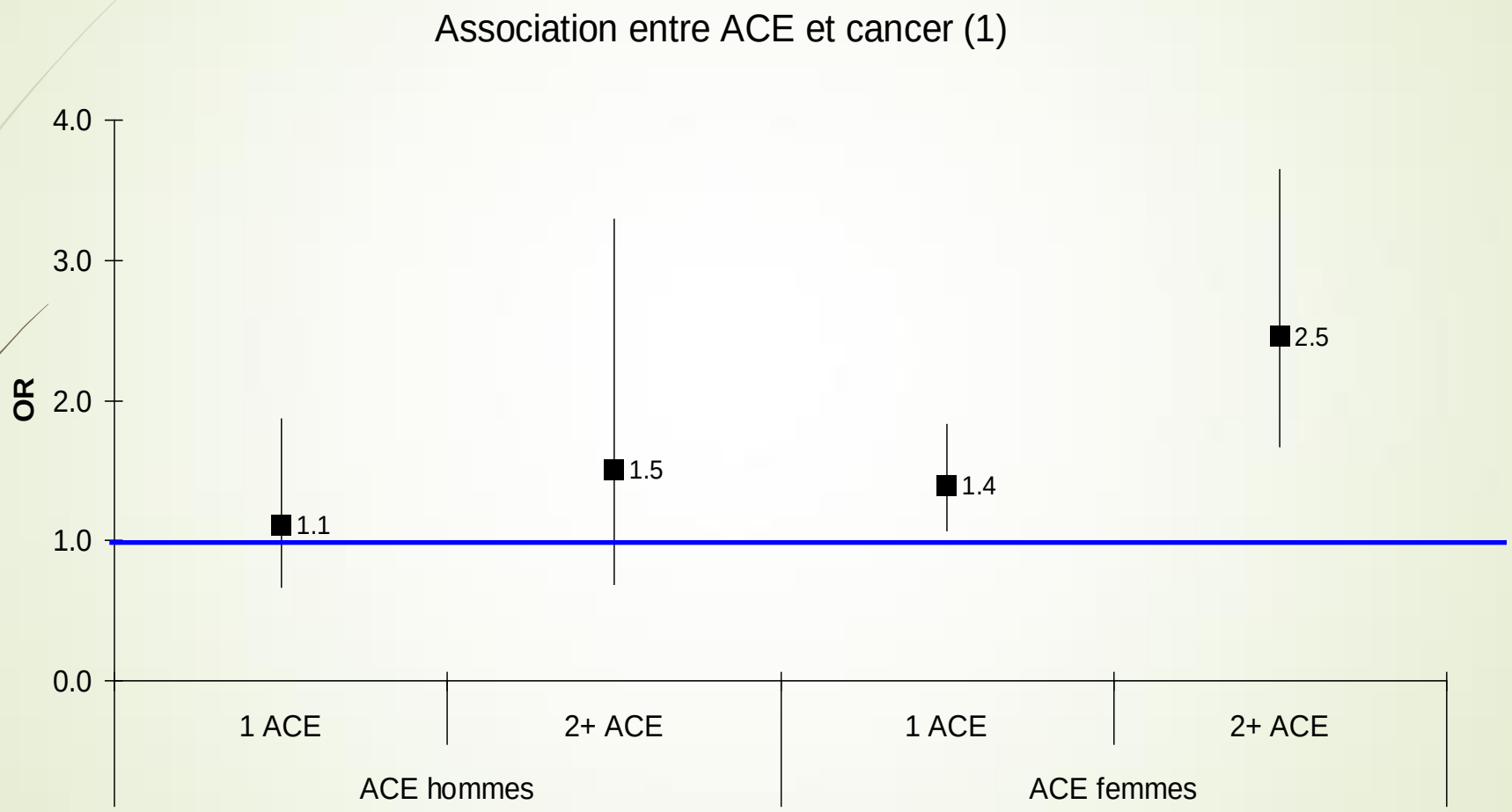
Cancer:	-Déclaré par 7% de l'échantillon -Plus fréquent chez les femmes 11% vs 3% hommes
ACE:	-25% de l'échantillon avec 1 adversité ou +



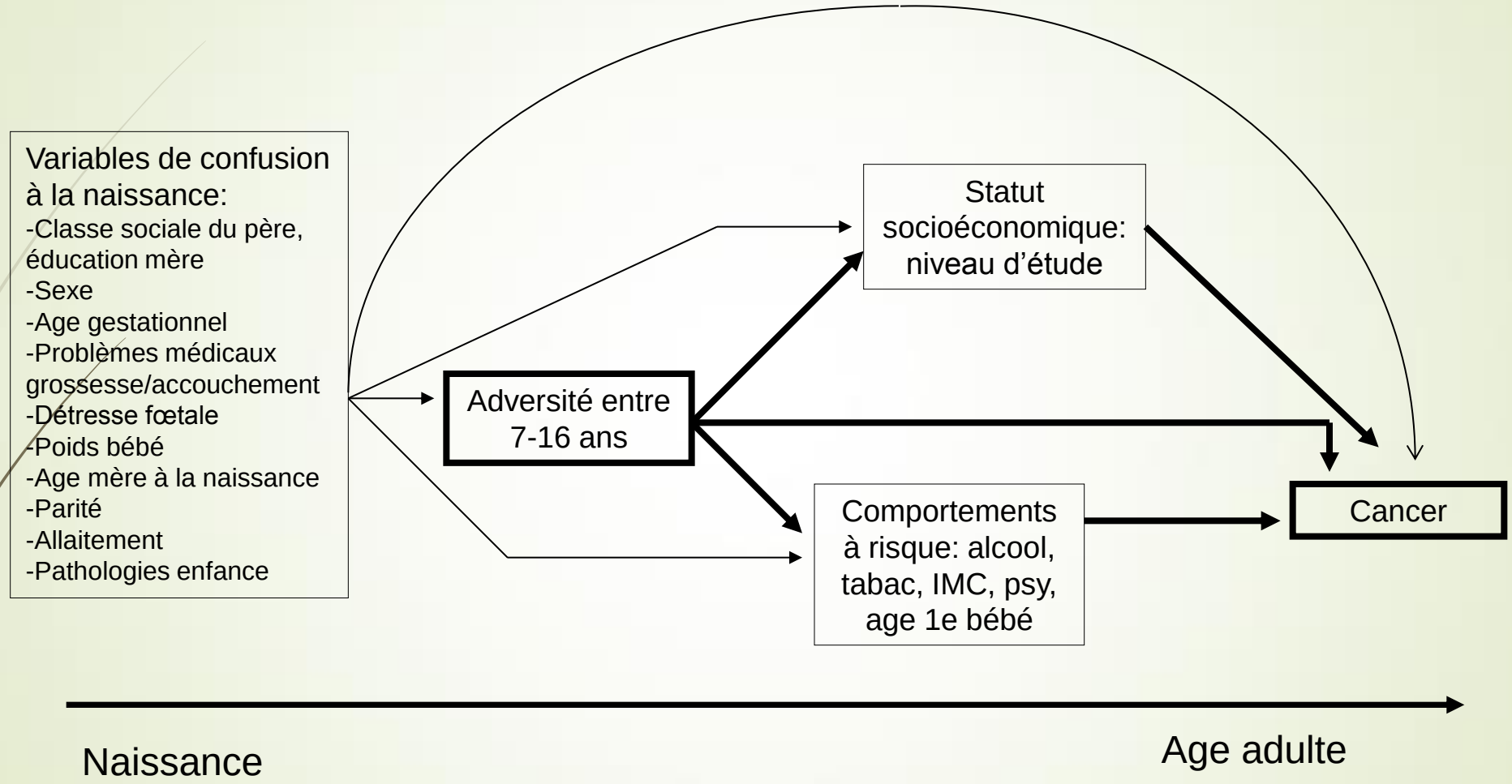
Modèle 1


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
-Pathologies enfance
Adversité entre 7-16 ans
Cancer
Naissance
Age adulte

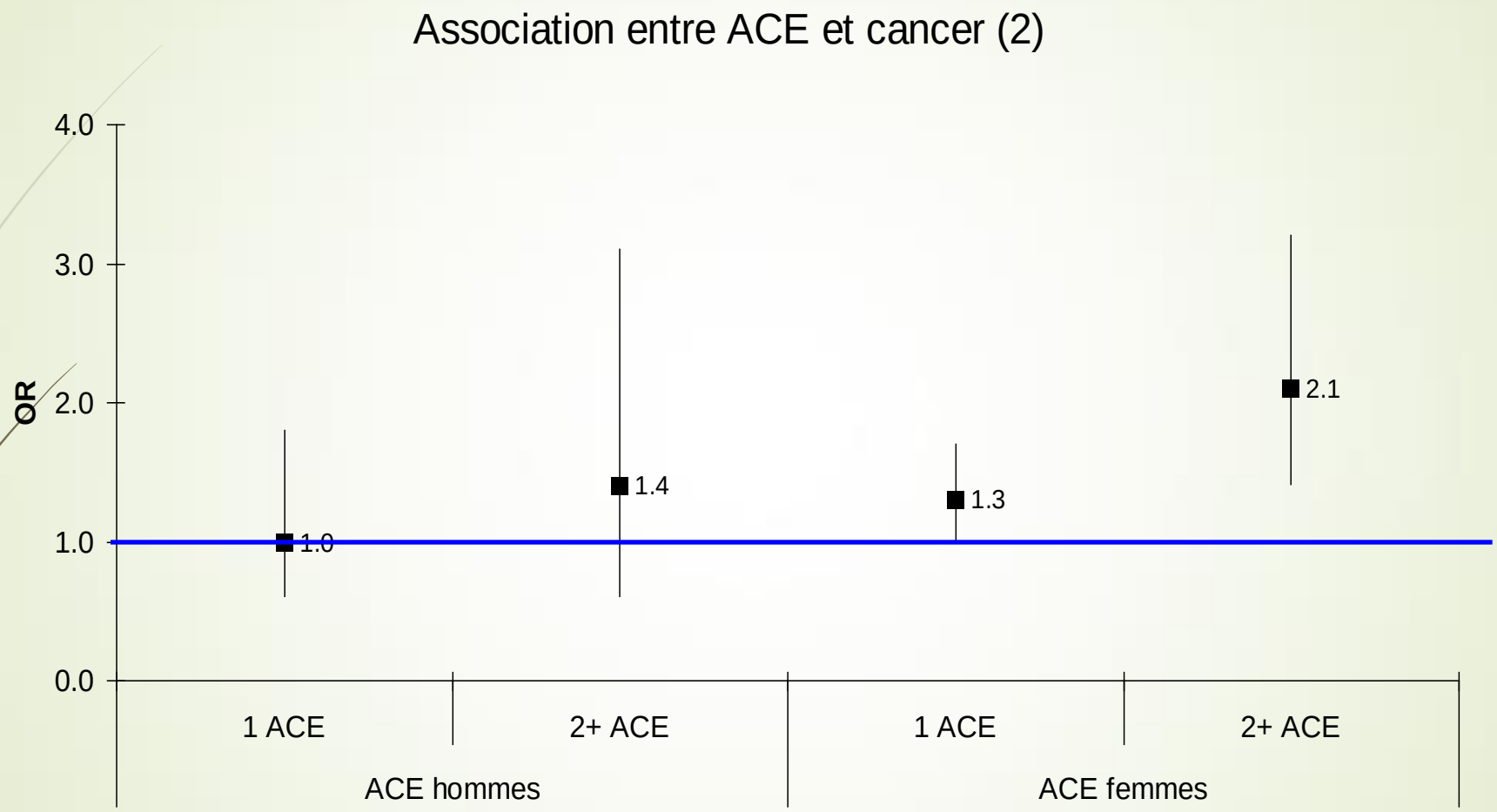
Résultats du modèle 1



Modèle 2


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
-Pathologies enfance
Statut socioéconomique: niveau d'étude
Adversité entre 7-16 ans
Comportements à risque: alcool, tabac, IMC, psy, age 1e bébé
Cancer
Naissance
Age adulte

Résultats du modèle 2



Kelly-Irving M, Lepage B, Dedieu D, et al. Childhood adversity as a risk for cancer: findings from the 1958 British birth cohort study. *BMC Public Health*. 2013;13:767 doi: 1471-2458-13-767

Limites & forces de l'analyse

Limites

- Variable cancer de nature auto-déclaré
  - Lien des données de la cohorte avec le registre des cancers en attente
- Attrition, données manquantes
  - Probabilité plus forte d'avoir des données manquantes en cas d'adversité
  - Risque de biais de sélection de la population

Forces

- Mesure prospective de l'adversité: Pas de biais de mémoire et donc meilleure mesure de l'exposition
- Prise en compte de facteurs de confusion et de médiation les plus connus
- Renforce la possibilité d'un lien 'directe' non-médié entre adversité et cancer à l'âge adulte

Conclusion et perspectives

- Lien entre adversité durant l'enfance et risque de rapporter un cancer avant 50 ans, après prise en compte des facteurs de confusion à la naissance, et des comportements à risque à 23 ans
  - Effet plus fort chez les femmes
  - Plausibilité renforcée d'un effet 'direct' biologique : projet de recherche en cours
- Doit on repenser l'étiologie du cancer en tant qu'interaction entre les systèmes biologiques et l'environnement dès la conception?

Autres travaux?

…mortalité précoce toute cause cohorte 1958

ACE → risque mortalité précoce

Kelly-Irving et al (2013) *EJE*

… usure physiologique à 45 ans cohorte 1958

ACE → Charge allostatique plus élevé via behaviours & social pathways

Barbosa-Solis et al (2014) en révision *PNAS*

…other studies confirm the association between early life stress and cancer development

Kelly-Irving M, Lepage B, Dedieu D, et al. Adverse childhood experiences and premature all-cause mortality. *Eur J Epidemiol*. 2013:1-14 doi: 10.1007/s10654-013-9832-9

Autres travaux?

Résultats liant le stress précoce au cancer

- Keinan-Boker L et al, (2009) Cancer incidence in Israeli Jewish Survivors of WWII, *Journal of the National Cancer Institute*

Incidence élevé de tous cancers chez les personnes exposé à l'holocaust pendant l'enfance

- Kohn R et al, (2014), Cancer incidence and mortality following exposures to distal and proximal major stressors, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*

Survivants de l'holocauste avaient un risque accrue de cancers compare à la population générale

-Etudes avec des mesures fortes de stress précoce

-Tous cancers confondus

De la recherche vers la santé publique

- Les déterminants du cancer peuvent être conceptualisés dans un cadre biographique
- Approche globale des maladies chroniques par chaines de causalité
- Prévention des cancers & maladies chroniques autour sur leurs racines communes
- Interventions sur environnement précoce pourrait être particulièrement pertinente

De la recherche vers la santé publique

- En raison de la susceptibilité accrue pendant les phases de développement précoce, l'environnement des enfants peut être visé par la recherche et les interventions afin de promouvoir des trajectoires de bien-être au cours de la vie
- Les politiques publiques ayant pour objectif l'amélioration de l'environnement précoce comme un investissement de santé publique sont manquantes dans la plupart des pays

L'investisement dans la période précoce

"The almost total absence of nationwide data on the developmental progress of very young children may reflect the fact that the importance of early childhood development has only relatively recently been brought to public and political prominence. In part, also, it may reflect the traditional view that the collection of data on the lives of the very young is impractical, potentially intrusive, and of limited relevance to public policy. **But in part, also, the problem has been *the lack of any widely applicable means of measuring and monitoring children's developmental progress in the earliest years of life*. *Without such a measure, policy is blind, expenditure difficult to justify, goals impossible to set, and progress incapable of being monitored"***

pg 34 Unicef Innocenti report card 11, 2013

Remerciements

-Merci aux financeurs: La *Ligue Contre le Cancer & l'Agence National de Recherche*

-We are grateful to the Centre for Longitudinal Studies (CLS), Institute of Education for the use of the NCDS data and to the Economic and Social Data Service (ESDS) for making them available. However, neither CLS nor ESDS bear any responsibility for the analysis or interpretation of these data