

# Environnement social, incorporation biologique et inégalités sociales de santé

Cyrille Delpierre<sup>1</sup>, Raphaële Castagné<sup>1</sup>,  
Thierry Lang<sup>1,2</sup>, Michelle Kelly-Irving<sup>1</sup>

► Le gradient social de santé renvoie au fait que plus on s'élève dans la hiérarchie sociale meilleur est l'état de santé. La compréhension de la construction du gradient constitue un enjeu majeur en épidémiologie sociale. Une approche originale consiste à s'intéresser à la façon dont les différentes expositions associées à l'environnement social (chimiques, physiques, comportementales, psychosociales, etc.) s'expriment *in fine* biologiquement pour influencer positivement ou négativement la santé, renvoyant au concept d'incorporation biologique. Des données issues des modèles animaux et de l'épidémiologie dite « *life course* » permettent d'éclairer sous un jour nouveau les mécanismes biologiques potentiellement en jeu. Les découvertes récentes issues du champ de l'épigénétique permettent de mieux comprendre comment l'environnement social, notamment précoce, peut influencer le fonctionnement biologique sur le long terme, voire sur plusieurs générations. Les travaux sur l'incorporation biologique du social en lien avec l'épigénétique sont encore très largement à consolider, mais ils pourraient constituer un changement de perspective en biologie humaine notamment en reconsidérant l'influence de l'environnement sur le fonctionnement biologique, ce qui n'est pas sans conséquence en termes d'interventions en santé publique. ◀



<sup>1</sup>UMR1027, Université de Toulouse, Université Paul Sabatier, Inserm, Toulouse, France.

<sup>2</sup>Département d'épidémiologie, CHU de Toulouse, Toulouse, France.

[cyrille.delpierre@inserm.fr](mailto:cyrille.delpierre@inserm.fr)

40 ans jusqu'à 65 ans, en Europe, Gallo *et al.* ont observé qu'au fur et à mesure que le niveau d'éducation diminue, le risque de mortalité s'accroît de manière graduée et proportionnelle [1]. Le gradient social de santé traverse donc l'ensemble de la population, sans opposer simplement les catégories les plus favorisées aux moins favorisées. Cette situation est particulièrement marquée en France pour les inégalités sociales de mortalité prématurée, c'est-à-dire avant 65 ans.

Ce gradient social de santé est observé dans la majorité des pays, à la fois développés et en voie de développement, selon le revenu, le niveau d'éducation ou encore la profession. Il regroupe un large éventail de processus pathologiques que les facteurs de risque dits traditionnels (notamment les comportements de santé) ne suffisent pas à expliquer. Il se produit chez les hommes et chez les femmes, possiblement par des mécanismes différents. Il se manifeste très tôt dans la vie, notamment par un gradient de santé développemental. Clyde Hertzman [2] décrit ainsi le gradient social de santé comme un « fait social » selon la définition du sociologue Émile Durkheim (1858-1917)<sup>1</sup> [3].

## Incorporation biologique du social

La compréhension de la construction du gradient social de santé constitue un enjeu majeur en épidémiologie sociale, branche de l'épidémiologie qui cherche à comprendre comment la société et les différentes formes d'organisation sociale influencent la santé des populations et des individus qui les composent. L'épidémiologie du cours de la vie ou « *life course epidemiology* » propose un cadre conceptuel particulièrement pertinent pour répondre à cet enjeu. Elle propose en effet d'approcher la santé comme le résultat d'une combinaison

## Les inégalités sociales de santé : un gradient social

Le gradient social de santé renvoie au fait que plus on s'élève dans la hiérarchie sociale meilleur est l'état de santé. Ce phénomène est très largement démontré en ce qui concerne les inégalités sociales de mortalité. Ainsi, dans une étude portant sur le risque de mortalité cumulé au cours du temps, à partir de l'âge de

Vignette (Photo © Inserm - Frédérique Koulikoff et Alexandra Pinci).

<sup>1</sup> « Toute manière de faire, fixée ou non, susceptible d'exercer sur l'individu une contrainte extérieure ».



d'expositions multiples (chimiques, physiques, comportementales, psychosociales, etc.) susceptibles de modifier des processus biologiques favorisant sur le long terme le développement de pathologies [4]. La façon dont ces différentes expositions s'expriment *in fine* biologiquement pour influencer positivement ou négativement la santé, renvoie au concept d'incorporation biologique. Ce concept a été popularisé en épidémiologie, notamment par Nancy Krieger, sous le terme d'« *embodiment* »<sup>2</sup> [5], et Clyde Hertzman, sous le terme de « *biological embedding* »<sup>3</sup> [6]. Depuis, d'autres travaux ont tenté d'explorer comment ce phénomène pouvait être associé aux inégalités sociales de santé [7,8]. L'incorporation biologique renvoie littéralement à la façon dont une personne incorpore biologiquement le milieu dans lequel elle vit, « milieu » étant à considérer dans une définition large, incluant l'environnement physique et chimique mais aussi social et psychologique. Ainsi, des différences systématiques, stables et à long terme, de l'environnement en fonction des milieux sociaux peuvent conduire à des états biologiques différents selon les groupes sociaux [6]. Ce phénomène d'incorporation biologique n'influence pas que la santé mais aussi le bien-être, l'apprentissage, les comportements tout au long de la vie. Une des caractéristiques de cette incorporation est d'être plus forte à certains moments de la vie, en particulier lors de la vie intra-utérine et des premières années de vie, en lien notamment avec une plasticité cérébrale et une cinétique de développement plus importantes.

De fait, la littérature montre que les inégalités sociales de santé se construisent de manière précoce. Un travail fondateur souvent utilisé en épidémiologie sociale pour justifier de cette construction précoce des inégalités sociales de santé est appelé « hypothèse de Barker ». Au début des années 1990, Barker *et al.* ont en effet mis en évidence un lien entre retard de croissance intra-utérin et augmentation du risque de pathologies cardiovasculaires et métaboliques à l'âge adulte [9,10]. Ces travaux ont été parmi les premiers à observer un lien entre ce qui peut advenir très précocement dans la vie, et notamment la période intra-utérine, et un état de santé survenant des décennies plus tard, introduisant le concept de l'origine fœtale des maladies (*DOHaD* : *developmental origins of health and disease*). Ce concept repose sur le fait que les conditions environnementales rencontrées au cours de fenêtres de temps spécifiques sensibles du développement peuvent provoquer des effets biologiques à long terme. Il a été depuis largement démontré de manière expérimentale dans des modèles animaux. Chez les humains, de nombreux travaux ont montré un lien entre différentes expositions précoces, comme le niveau socioéconomique, la nutrition, ou l'adversité psychosociale, et différentes atteintes de santé selon les âges de la vie, comme l'obésité, l'hypertension artérielle, la santé mentale, et, plus tard dans la vie, les maladies cardiovasculaires, le diabète, les cancers, la mortalité, et même le vieillissement prématuré ou la cognition [33] (→).

(→) Voir le numéro thématique *Origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD), environnement et épigénétique*, m/s n° 1, janvier 2016

Une question fondamentale est alors celle des mécanismes par lesquels l'environnement social précoce agit sur l'état de santé ultérieur. Les mécanismes potentiellement en jeu sont multiples. Schématiquement, il est possible de les distinguer selon deux grandes catégories : (1) des mécanismes dits « exogènes » impliquant des expositions socialement différenciées à des agents/molécules extérieures au corps et susceptibles d'influencer le fonctionnement biologique : il s'agit, par exemple, des expositions chimiques ou physiques telles que la pollution de l'air, l'exposition professionnelles aux carcinogènes ou aux infections virales, et les comportements (tabac, alcool, alimentation) ; (2) des mécanismes dits « endogènes » impliquant des expositions psychosociales telles que l'isolement social, les contraintes organisationnelles liées au travail ou encore les adversités psychosociales, susceptibles d'agir sur des molécules internes au corps, en particulier celles en lien avec les systèmes de réponse au stress. Ce deuxième mécanisme reste moins étudié que celui lié à des expositions dites exogènes dans l'analyse des inégalités sociales de santé. Néanmoins, des travaux retrouvent un lien entre environnement psychosocial précoce et état de santé, même après ajustement sur les comportements et/ou la position sociale à l'âge adulte, en faveur de la plausibilité d'un effet biologique de l'environnement social [11, 12].

Une des difficultés de ces études réside dans l'identification des mécanismes biologiques par lesquels l'environnement social, notamment précoce, peut agir sur l'état de santé ultérieur et, plus largement, dans l'évaluation et la quantification de l'incorporation biologique de l'environnement social. Notre environnement est hautement variable, exigeant une adaptation permanente de certains systèmes physiologiques. Trois principaux systèmes, nerveux (axe hypothalamo-hypophysaire), endocrinien et inflammatoire/immunitaire, sont impliqués dans ce processus d'adaptation que l'on appelle *allostase*. Les expositions chroniques à des facteurs de stress et les différences inter-individuelles dans la susceptibilité à ces stress sont toutes deux associées à une activation prolongée de ces systèmes. Cela peut conduire, sur le long terme, à une surcharge *allostatique* avec des conséquences potentiellement néfastes en termes de santé. Le concept de charge *allostatique* a été défini par McEwen *et al.* : « *La contrainte physique sur le corps, produite par les hauts et les bas répétés de la réponse physiologique, les changements dans le métabolisme et l'impact de l'usure sur un certain nombre d'organes et tissus, peut prédisposer l'organisme à la maladie. Nous définissons cet état de l'organisme comme la charge allostatique* » [13].

<sup>2</sup> Ou corporéité.

<sup>3</sup> Ou incorporation biologique.

McEwen et son équipe ont ainsi proposé un score permettant de mesurer cette charge allostatique, et ils ont montré son association avec l'état de santé ultérieur [14]. Ce score était composé de paramètres biologiques reflétant l'activité de l'axe corticotrope ou influencés par l'activité accrue des glucocorticoïdes, à savoir la pression artérielle systolique et diastolique, le taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) et de cholestérol total<sup>4</sup>, le rapport taille-hanches, le taux sanguin d'hémoglobine glyquée totale<sup>5</sup>, le taux sérique de déhydroépiandrostérone (DHEA-S), les taux urinaires de cortisol, d'adrénaline et de noradrénaline<sup>6</sup>. Depuis, d'autres travaux utilisant des variantes de ce score ont mis en évidence une association entre charge allostatique et morbi-mortalité ultérieure, mais aussi entre environnements socio-économique et psychosocial, en particulier précoce, et charge allostatique. Ces caractéristiques font de la charge allostatique un candidat potentiellement pertinent pour approcher le phénomène d'incorporation biologique de l'environnement social. Une de ses limites est qu'il n'existe pas de standard permettant de la mesurer, tant au niveau des biomarqueurs et des systèmes physiologiques à considérer que de la façon de les intégrer sous forme de score. Se pose ainsi la question d'autres méthodes d'évaluation biologique ou biomarqueurs pertinents à utiliser pour mesurer l'incorporation biologique. À ce titre, le système inflammatoire pourrait s'avérer particulièrement pertinent, des travaux ayant mis en évidence son association avec le risque de nombreuses maladies chroniques (maladies métaboliques, cardiovasculaires, démences, cancer) mais aussi avec la position socio-économique [15, 16]. Les découvertes récentes en épigénétique ont aussi conduit à s'interroger sur le rôle que pourraient jouer certains mécanismes épigénétiques dans le lien entre environnement précoce et fonctionnement biologique.

### L'apport de l'épigénétique

L'épigénétique peut constituer l'un des mécanismes biologiques par lesquels l'organisme peut s'adapter à son environnement et, *in fine*, expliquer comment l'environnement social pourrait « pénétrer sous la peau »<sup>7</sup>. Bien avant le développement que connaît aujourd'hui l'épigénétique, de nombreux résultats, issus de travaux menés chez les insectes mais aussi sur des mammifères, ont révélé l'influence de l'environnement, notamment précoce, sur le phénotype ultérieur. Grâce aux progrès du séquençage du génome et du fait de l'accumulation d'évidence sur l'observation de différences phénotypiques entre individus partageant le même génome, l'analyse de l'influence de l'environnement, notamment *via* des mécanismes épigénétiques, s'en est trouvé renforcée.

Il a ainsi été suggéré que des mécanismes épigénétiques pouvaient expliquer une partie de l'influence de l'environnement psychosocial précoce sur la santé. Des évidences ont été obtenues à partir de

modèles animaux. Un lien entre ce que l'on appelle les événements précoces de la vie, ou « *early life events* (ELA) », et la méthylation de l'ADN est ainsi bien établi chez la souris, pour laquelle un lien est retrouvé entre la qualité de la relation avec la mère – évaluée notamment par le léchage, qui correspond à une mesure du soin que la mère apporte à sa progéniture – et l'expression de certains gènes, comme le gène codant le récepteur des glucocorticoïdes impliqués dans la réponse au stress *via* le cortisol. Cette étude, réalisée par Weaver *et al.* publiée en 2004 [17], est désormais devenue une référence très utilisée car elle marque le début des données « probantes » sur l'influence épigénétique des relations « sociales ». Depuis, d'autres travaux ont montré un lien entre cette qualité de la relation avec la mère et la méthylation globale de l'ADN [18, 19]. La méthylation est l'addition d'un groupement méthyle sur certains sites de l'ADN qui empêche le gène de s'exprimer. Schématiquement, quand un gène est méthylé, son expression est réprimée, ce qui provoque la diminution de la synthèse de la protéine qu'il code. Cet effet de la qualité de la relation avec la mère sur la méthylation de plusieurs gènes impliqués dans l'inflammation et la réponse immunitaire a aussi été observé chez le singe [20]. Chez ces derniers, la position sociale semble associée au niveau de méthylation [21], ce qui se rapproche un peu plus de ce qui pourrait être observé chez les humains. L'effet épigénétique de ces expositions est observé au niveau cérébral, mais également dans des cellules du sang périphérique, ce qui suggère un effet global de l'environnement précoce sur le profil de méthylation, qui n'est pas uniquement tissu-spécifique. Des travaux récents suggèrent enfin une possibilité de transmission de certaines modifications épigénétiques sur au moins trois ou quatre générations. Elle pourrait reposer sur la transmission d'un même comportement ou d'un même environnement de génération en génération, et donc aboutir aux mêmes modifications épigénétiques. Elle pourrait également impliquer la transmission des marques épigénétiques de génération à génération, notamment celles portées par les gamètes. En effet, des travaux menés chez la souris montrent que des méthylation de l'ADN présentes dans les spermatozoïdes peuvent se transmettre à la génération suivante, et sur trois ou quatre générations [22-24]. Ces effets épigénétiques semblent différents entre mâles et femelles et les mécanismes impliqués ne sont pas forcément identiques. Enfin il existerait un lien entre certains profils de méthylation et l'état de santé ultérieur [18, 25-28], renforçant ainsi la plausibilité d'un rôle de l'épigénétique pour expliquer l'effet de l'environnement psychosocial précoce sur la santé ultérieure.

<sup>4</sup> Pour le système cardiovasculaire.

<sup>5</sup> Pour les altérations métaboliques (diabète).

<sup>6</sup> Pour les réponses au stress.

<sup>7</sup> Selon le concept de « *biological embedding* ».



Chez l'homme, les données sont plus rares et évidemment non expérimentales. En 2015, une revue de la littérature portant sur le lien entre les ELA et la méthylation de l'ADN a été réalisée [28]. Parmi les 23 articles considérés, seuls 8 s'intéressaient au lien entre niveau socioéconomique précoce (mesuré par la profession du père, le niveau d'étude de la mère) et la méthylation de l'ADN à l'âge adulte, soulignant que les recherches n'en sont qu'à leurs prémices. Néanmoins, ces travaux ont révélé une modification du profil de méthylation de l'ADN en fonction de l'environnement socioéconomique précoce, avec une hyperméthylation de gènes codant les récepteurs des glucocorticoïdes, notamment chez les individus qui présentaient, au moment de l'enfance, un plus faible niveau socioéconomique. Cela sous-tend chez ces individus, une moindre expression de ces récepteurs et donc une moins grande capacité à pouvoir réguler le stress. Il est néanmoins nécessaire de rester prudent quant aux conclusions de ces travaux. Les modalités suivies dans ces études sont en effet différentes : il s'agit parfois de « méthylation globale », parfois de « méthylation ciblée », les effectifs sont souvent très faibles, et les analyses ne tiennent pas forcément compte des facteurs de confusion. De nombreuses questions restent donc à explorer. Notamment, quelles sont les expositions à considérer qui se cachent derrière la notion d'environnement socioéconomique (adversité précoce, stress, nutrition...) ? Quelles sont les périodes (*timing*) plus sensibles aux facteurs environnementaux (période intra-utérine, petite enfance, adolescence, etc.) ? Quels sont les sites du génome importants à cibler ? Quels sont les tissus biologiques à privilégier ? Il s'agit aussi et surtout de reproduire ces travaux, et donc de développer des études de réplication. Malgré ces limites, il existe un faisceau d'arguments permettant de penser que l'épigénétique peut être un mécanisme expliquant comment l'environnement psychosocial « pénètre » dans le corps depuis la vie intra-utérine, voire antérieurement, jusqu'à l'âge adulte [29].

### Enjeux sociétaux et de santé publique

Les travaux concernant l'incorporation biologique du social en lien avec l'épigénétique nécessitent d'être consolidés. Ils pourraient néanmoins constituer un changement de perspective en biologie humaine, notamment en considérant que l'environnement, en particulier précoce, joue un rôle actif sur le fonctionnement biologique avec des effets immédiats ou à long terme, fixes ou réversibles, voire transgénérationnels *via* une possible transmission de caractères acquis. Certains auteurs parlent ainsi d'une « nouvelle façon de penser » la biologie ou encore de « biologie sociale » [30]. Révéler le rôle de l'environnement social, en particulier précoce, dans la balance gène-environnement pose ainsi des questions majeures en épidémiologie sociale et en santé publique.

Pour l'épidémiologie sociale, ce lien entre ce que l'on pourrait appeler épigénétique sociale [31] et inégalités sociales de santé implique de penser le lien entre déterminants sociaux et santé dans un cadre biographique, en termes de chaînes de causalité en interaction avec l'expression des gènes. La réversibilité de certaines marques épigénétiques est une opportunité pour mener des interventions de prévention.

Mais cela reste difficile à développer car il s'agit de savoir quels types d'interventions doivent être mis en place. Faut-il en effet cibler l'environnement pour agir sur ces marques, ou cibler l'individu, voire développer des thérapeutiques pour « réparer » ces marques [32] ? Les effets biologiques multiples, globaux et dynamiques retrouvés dans la littérature sont plutôt en faveur d'une approche probabiliste et populationnelle, en opposition à une approche déterministe et individuelle. Il s'agit moins de recourir à l'épigénétique comme marqueur à des fins de dépistage ou de prédiction individuelle que de l'utiliser à l'échelle populationnelle afin de justifier le rôle central de l'environnement sur la santé et l'intérêt d'intervenir à cette échelle. Par ailleurs, la cinétique des expositions est importante. Le moment auquel l'intervention sera réalisée l'est donc également. L'incorporation biologique étant un processus continu, il n'est probablement jamais trop tard pour agir. Cependant, un investissement précoce pourrait avoir plus d'impact sur ces marques que des programmes visant à modifier les comportements à l'âge adulte.

Les enjeux de l'épigénétique en santé publique posent au moins deux questions majeures en termes de justice sociale :

1. La question de la responsabilité individuelle *versus* la responsabilité collective. L'influence d'expositions précoces physiques, chimiques, sociales, culturelles, professionnelles, ne peut se limiter à l'unique mise en cause de la responsabilité individuelle. Il s'agit donc de savoir comment impliquer la responsabilité collective et sociale, et plus largement la société, dans ces expositions
2. La question de la responsabilité de la génération actuelle *versus* la génération future : un problème qui se pose est en effet de savoir quelle responsabilité a une génération sur la suivante, et donc de s'interroger sur la possibilité d'agir sur la population actuelle afin de protéger la génération à venir. Si les mesures proposées sont bénéfiques pour les deux générations, le problème sera moins aigu. Mais qu'en est-il si les mesures restreignent les libertés d'une génération au profit de la suivante ? La santé étant une valeur parmi d'autres, la question est donc de savoir si, au nom de la santé, il est acceptable et juste d'agir contre les libertés d'une génération, ou certains de ses membres, au nom de la protection de la génération future (par exemple, la liberté de fumer pour une femme enceinte et les dommages induits sur son enfant). Un regard interdisciplinaire, combinant le regard croisé des sciences humaines et sociales et des sciences fondamentales, est ainsi indispensable pour évaluer ces enjeux qui risquent, à l'avenir, de se poser de manière de plus en plus aiguë

au gré des découvertes qui seront réalisées en épigénétique et qui, en termes de politique et d'action publiques, pourraient constituer un défi majeur pour nos sociétés. ♦

## SUMMARY

### Social environment, biological embedding and social inequalities in health

The social gradient in health refers to the fact that the higher individuals rise in the social hierarchy, the better is their health. Understanding the construction of this gradient is a major challenge in social epidemiology. An original approach consists in looking at how the different exposures (chemical, physical, behavioural, psychosocial...) associated with the social environment are ultimately expressed at the biological level influencing health positively or negatively, referring to the concept of biological embedding. Data from animal models and life course epidemiology have shed new light on the biological mechanisms potentially at play. Recent discoveries from the field of epigenetics provide a better understanding of how the social environment, especially the early environment, can influence biological functioning over the long term or even over several generations. The work on the biological embedding of the social environment in connection with epigenetics still needs to be very largely consolidated, but could constitute a change of perspective in human biology, particularly by reconsidering the influence of the environment on biological functioning, which is not without consequences in terms of public health interventions. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

- Gallo V, Mackenbach JP, Ezzati M, et al. Social inequalities and mortality in Europe : results from a large multi-national cohort. *PLoS One* 2012 ; 7 : e39013.
- Hertzman C. The biological embedding of early experience and its effects on health in adulthood. *Ann N Y Acad Sci* 1999 ; 896 : 85-95.
- Durkheim E. *Les règles de la méthode sociologique*. Paris : PUF, 1937 : 334 p.
- Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, et al. Life course epidemiology. *J Epidemiol Community Health* 2003 ; 57 : 778-83.
- Krieger N. Embodiment : a conceptual glossary for epidemiology. *J Epidemiol Community Health* 2005 ; 59 : 350-55.
- Hertzman C. Putting the concept of biological embedding in historical perspective. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 17160-7.
- Blane D, Kelly-Irving M, d'Errico A, et al. Social-biological transitions : how does the social become biological? *Longitudinal Life Course Studies* 2013 ; 4 : 136-46.
- Vineis P, Kelly-Irving M, Rappaport S, et al. The biological embedding of social differences in ageing trajectories. *J Epidemiol Community Health* 2016 ; 70 : 111-3.
- Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990 ; 301 : 1111.
- Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989 ; 2 : 577-80.
- Kelly-Irving M, Lepage B, Dedieu D, et al. Adverse childhood experiences and premature all-cause mortality. *Eur J Epidemiol* 2013 ; 28 : 721-34.
- 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.
- McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med* 1993 ; 153 : 2093-101.
- Seeman TE, Singer BH, Rowe JW, et al. Price of adaptation : allostatic load and its health consequences. *MacArthur studies of successful aging. Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 2259-68.
- Castagné R, Delpierre C, Kelly-Irving M, et al. A life course approach to explore the biological embedding of socioeconomic position and social mobility through circulating inflammatory markers. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 25170.
- Castagné R, Kelly-Irving M, Campanella G, et al. Biological marks of early-life socioeconomic experience is detected in the adult inflammatory transcriptome. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 38705.
- Weaver IC, Diorio J, Seckl JR, et al. Early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression : characterization of intracellular mediators and potential genomic target sites. *Ann NY Acad Sci* 2004 ; 1024 : 182-212.
- Kinnally EL, Feinberg C, Kim D, et al. DNA methylation as a risk factor in the effects of early life stress. *Brain Behav Immun* 2011 ; 25 : 1548-53.
- Schraut KG, Jakob SB, Weidner MT, et al. Prenatal stress-induced programming of genome-wide promoter DNA methylation in 5-HT-deficient mice. *Transl Psychiatr* 2014 ; 4 : e473
- Provencal N, Suderman MJ, Guillemin C, et al. The signature of maternal rearing in the methylome in rhesus macaque prefrontal cortex and T cells. *J Neurosci* 2012 ; 32 : 15626-42.
- Tung J, Barreiro LB, Johnson ZP, et al. Social environment is associated with gene regulatory variation in the rhesus macaque immune system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 6490-5.
- Dias BG, Ressler KJ. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nat Neurosci* 2014 ; 17 : 89-96.
- Gapp K, Jawaid A, Sarkies P, et al. Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat Neurosci* 2014 ; 17 : 667-9.
- Szyf M. Nongenetic inheritance and transgenerational epigenetics. *Trends Mol Med* 2015 ; 21 : 134-44.
- Conti G, Hansman C, Heckman JJ, et al. Primate evidence on the late health effects of early-life adversity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 8866-71.
- Franklin TB, Russig H, Weiss IC, et al. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol Psychiatry* 2010 ; 68 : 408-15.
- Marioni RE, Shah S, McRae AF, et al. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol* 2015 ; 16 : 25.
- Demetriou CA, van Veldhoven K, Relton C, et al. Biological embedding of early-life exposures and disease risk in humans : A role for DNA methylation. *Eur J Clin Invest* 2015 ; 45 : 303-32.
- Provencal N, Binder EB. The neurobiological effects of stress as contributors to psychiatric disorders : focus on epigenetics. *Curr Opin Neurobiol* 2015 ; 30 : 31-7.
- Meloni M. The social brain meets the reactive genome : neuroscience, epigenetics and the new social biology. *Front Hum Neurosci* 2015 ; 8 : 309.
- Kelly-Irving M, Delpierre C, Lang T. Épigénétique sociale, épidémiologie biographique et inégalités sociales de santé : une invitation à la prévention ? *ADSP* 2016 ; 86 : 49-51.
- Szyf M. Prospects for the development of epigenetic drugs for CNS conditions. *Nat Rev Drug Discov* 2015 ; 14 : 461-74.
- Junien C (coordination). Origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD), environnement et épigénétique. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 3-130.

**TIRÉS À PART**  
C. Delpierre



Tarifs d'abonnement m/s - 2018

**Abonnez-vous**  
**à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès  
des sciences biologiques et médicales

**Bulletin d'abonnement**  
**page 754 dans ce numéro de m/s**

