

Université de Montréal

Implications éthiques, légales et sociales de l'épigénétique

Perspectives rhétorique, dialectique et réflexive sur l'application des
connaissances scientifiques

par Charles Dupras

Département de médecine sociale et préventive
Faculté de médecine

Thèse présentée
en vue de l'obtention du grade de doctorat (PhD)
en sciences biomédicales, option bioéthique

Mars, 2017

© Charles Dupras, 2017

Université de Montréal

Cette thèse intitulée:

Implications éthiques, légales et sociales de l'épigénétique : Perspectives rhétorique,
dialectique et réflexive sur l'application des connaissances scientifiques

par

Charles Dupras

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Jocelyne St-Arnaud, président-rapporteur

Vardit Ravitsky, directrice

Frédéric Bouchard, membre du jury

Lyne Létourneau, examinatrice externe

Marianne Dion-Labrie, représentante du doyen

et soutenue devant jury le 20 juin 2017

à l'École de santé publique (ESPUM)

Résumé

L'épigénétique est un champ de recherche qui s'intéresse aux variations dans l'activité des gènes n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmises lors des divisions cellulaires. Les chercheurs dans ce domaine se penchent principalement sur le rôle de changements très précis dans la structure 3D de l'ADN, qui sont imposés par la méthylation de l'ADN et d'autres réactions biochimiques et qui ont pour effet de contraindre ou de faciliter la lecture des gènes en fonction du besoin des cellules. De nombreuses maladies ont été associées à une perturbation des mécanismes épigénétiques, comme les cancers, les maladies cardiovasculaires, les désordres hormonaux et métaboliques, les maladies inflammatoires chroniques et les troubles neuropsychologiques.

Au cours des quinze dernières années, l'épigénétique a connu un essor fulgurant. Elle fut particulièrement propulsée par la recherche en épigénétique environnementale, une spécialité qui s'intéresse aux causes externes de l'altération des mécanismes épigénétiques. Cette branche de la recherche a récemment suscité une vive attention de la part des médias et des chercheurs en sciences sociales et humaines, parce qu'elle met en évidence, au niveau moléculaire, l'influence critique de l'environnement physico-chimique et psychosocial des personnes sur leur santé. Elle apporte ainsi un éclairage supplémentaire sur la relation étroite qui existe entre les inégalités sociales et les inégalités de santé. L'épigénétique environnementale pourrait donc nous encourager, non seulement à imaginer des technologies biomédicales capables de renverser les perturbations acquises, mais aussi à élaborer des stratégies de santé publique préventives, soucieuses des considérations de justice sociale qui affectent la santé des personnes et des populations.

Dans cette thèse, nous proposons une exploration des implications éthiques, légales et sociales de l'épigénétique (EpigELS). Nous présentons d'abord une revue exhaustive des différentes observations, interprétations et spéculations exprimées dans la littérature en sciences sociales et humaines au sujet des conséquences épistémologiques et normatives de ce jeune champ de recherche. Nous procédons ensuite à une analyse en trois temps de l'application des connaissances. Une première approche, que nous appelons la *perspective rhétorique*, fait la promotion de l'épigénétique environnementale comme plaidoyer en faveur de politiques de

santé préventives et de l'expansion de la bioéthique nord-américaine pour y inclure les préoccupations environnementales et les enjeux relatifs aux déterminants sociaux de la santé (article 1). Une seconde approche, que nous appelons la *perspective dialectique*, offre un regard critique sur l'attribution de responsabilités morales fondée sur les découvertes en épigénétique. Elle démontre toute la complexité de cette entreprise en faisant la lumière sur les incertitudes scientifiques et les contradictions internes apparentes de ce champ d'étude, spécialement autour des concepts de norme épigénétique et de plasticité épigénétique (article 2). Une troisième approche, que nous appelons la *perspective réflexive*, se penche sur l'influence potentielle du paysage biopolitique contemporain – molécularisation de la santé et biomédicalisation de la vie – sur l'application des connaissances. Dans ce 'régime de vérité' néolibéral, qui favorise les processus d'internalisation, d'isolement, de marchandisation et de technologisation, il est probable que l'application clinique des découvertes en épigénétique soit injustement privilégiée, par défaut, au détriment de leur application en politiques de santé préventives (article 3). Nous terminons par une ouverture sur l'avenir du domaine EpigELS et une brève discussion sur la nature en partie interprétative du processus de passage des connaissances à la pratique.

Mots-clés : épigénétique, bioéthique, biopolitique, application des connaissances, justice distributive, responsabilité morale, stigmatisation, santé publique, déterminants sociaux de la santé, environnement

Abstract

Epigenetics is a field of research focusing on variations in gene activity that do not involve changes in the DNA sequence and that can be transmitted during cell divisions. Researchers in this field are studying the role of very precise changes in the 3D structure of DNA, imposed by DNA methylation and other biochemical reactions, that impede or facilitate the reading of genes depending on the need of the cells. Many diseases are associated with a disruption of epigenetic mechanisms, such as cancers, cardiovascular diseases, hormonal and metabolic disorders, chronic inflammatory diseases and neuropsychological disorders.

Over the past fifteen years, epigenetics has grown rapidly. It was particularly propelled by research in environmental epigenetics, which is interested in the external causes of the alteration of epigenetic mechanisms. This branch of research has recently attracted considerable attention from the media and researchers in social sciences and humanities because it highlights, at the molecular level, the critical influence of the physico-chemical and psycho-social environment on people's health. It also sheds additional light on the close relationship between social inequalities and health inequalities. Thus, environmental epigenetics could encourage us not only to conceive biomedical technologies capable of reversing the acquired detrimental variations, but also to develop preventive public health strategies that take into account social justice considerations affecting the health of individuals and populations.

In this thesis, we propose an exploration of the ethical, legal and social implications of epigenetics. We begin by presenting a comprehensive review of the various observations, interpretations and speculations expressed in the social sciences and humanities literature about the epistemological and normative consequences of this young field of research. We then proceed to a three-step analysis of knowledge translation. A first approach, that we call the *rhetorical perspective*, promotes environmental epigenetics as an advocacy tool for preventive health policies and the expansion of North American bioethics towards a view that includes environmental concerns and social determinants of health (Article 1). A second approach, that we call the *dialectical perspective*, offers a critical look at the assignment of moral responsibilities based on epigenetic discoveries. It demonstrates the complexity of this endeavor by shedding light on the scientific uncertainties and apparent internal contradictions of this field

of study, especially with regards to the notions of epigenetic normality and epigenetic plasticity (Article 2). A third approach, that we call the *reflexive perspective*, examines the potential influence of the contemporary biopolitical landscape – molecularization of health and biomedicalization of life – on knowledge translation. In this neoliberal ‘regime of truth’, which favors the processes of internalization, isolation, commodification and technologization, it is likely that the clinical translation of epigenetics will be unduly privileged, by default, impeding its translation into important preventive health policies (Article 3). We conclude with a view towards the future of the field of EpigELS and a brief discussion on the partly interpretive nature of the knowledge-to-practice process.

Keywords: epigenetics, bioethics, biopolitics, knowledge translation, distributive justice, moral responsibility, stigmatization, public health, social determinants of health, environment

Table des matières

Résumé	i
Abstract	iii
Table des matières	v
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	ix
Liste des abréviations et acronymes	x
Remerciements.....	xiii
Avant-propos	xvii
Introduction	1
Histoires et définitions de l'épigénétique	1
Mécanismes épigénétiques	6
Découvertes en épigénétique environnementale.....	12
Problématique, objectifs et questions de recherche	20
Structure de la thèse	29
Références.....	35
Chapitre 1 : Implications épistémologiques et normatives	45
Introduction.....	45
Partie A : Réconciliation des pôles nature et culture.....	48
Socialisation de la nature	51
Impact sur les théories de l'évolution	51
Impact sur le déterminisme biologique.....	56
Biologisation de la culture	59
Reconfiguration de l'espace social	59
Reconfiguration du temps social.....	61
Superposition nature-culture	64
Normes, catégories et biopolitiques.....	64
Métaphores et instrumentalisation d'un discours	68
Implications méthodologiques pour la recherche	71
Partie B : Implications éthiques, légales et sociales	76
Justice distributive	78
Justice environnementale.....	78
Justice intergénérationnelle.....	83
Responsabilité morale.....	87
Responsabilité collective	88

Responsabilité parentale	89
Responsabilité individuelle.....	90
Mécanismes de régulation	93
Applicabilité des lois, règlements et politiques	93
Applicabilité du « tort law »	95
Stigmatisation, discrimination et eugénisme	100
Stigmatisation parentale et discrimination de genre	100
Racisme et eugénisme.....	102
Confidentialité et vie privée.....	106
Conclusion	110
Références.....	112
Rappel	118
Chapitre 2: Epigenetics and the environment in bioethics	119
Abstract.....	119
Introduction.....	121
Two beginnings of bioethics.....	123
Two distinct conceptualizations of bioethics	125
Molecular epigenetics: linking the environment to gene expression.....	128
Justice and exposure to epigenetic risks as a determinant of health.....	132
Conclusion	135
Références.....	137
Rappel	142
Chapitre 3: The ambiguous nature of epigenetic responsibility.....	143
Abstract.....	143
Introduction.....	144
Towards moral epigenetic responsibilities.....	146
Learning from genetic responsibility	146
Moral epigenetic responsibilities	148
Epigenetic normality and the obligation criterion	150
Defining epigenetic normality	150
The mismatch model of disease development	151
Personal and public health ideals.....	152
Epigenetic plasticity and the capacity criterion	155
Spectrum of plasticity	155
Windows of sensitivity, opportunity and sustainability.....	156
Perspectives of distributive justice	158
Further limitations to normative claims.....	160

Conclusion	161
Acknowledgements.....	163
Références.....	164
Rappel	170
Chapitre 4: Epigenetics in the neoliberal ‘regime of truth’	171
Abstract.....	171
Introduction.....	173
Toward a translation of epigenetics	176
Policy translation of epigenetics	178
Clinical translation of epigenetics.....	179
The landscape of contemporary biopolitics	181
Molecularization	181
Biomedicalization	182
Epigenetics as reinforcing the neoliberal regime of truth.....	185
Internalizing the determinants of health	185
Isolating the determinants of health.....	186
Commodifying the epigenome.....	187
Technologizing health care interventions	188
Translating knowledge for the common good	191
Acknowledgements.....	192
Références.....	193
Discussion	199
Contribution et limites spécifiques des chapitres	200
Revue de la littérature.....	200
Approche rhétorique	202
Approche dialectique	206
Approche réflexive	210
Contribution générale de la thèse et avenir du domaine EpigELS	215
Références.....	222
Conclusion	227
La place de l’interprétation des connaissances en bioéthique	227
Références.....	233
Annexe 1: Risques épigénétiques de la procréation assistée	235
Annexe 2: Cartographie des implications de l’épigénétique.....	237
Annexe 3: Épigenétique sociale et racialisation	239
Annexe 4: Obstacles biopolitiques à la bioéthique de Potter	241

Liste des tableaux

Tableau 1. Définitions alternatives de l'épigénétique.....	3
Tableau 2. Structure de la revue de littérature (partie A)	50
Tableau 3. Structure de la revue de littérature (partie B).....	76

Liste des figures

Figure 1. Publications en épigénétique de 1990 à 2013 selon Web of Science.....	5
Figure 2. Méthylation de l'ADN et modifications post-traductionnelles des histones.....	8
Figure 3. Expérience des souris Agouti	13
Figure 4. Cadre éthique du cycle des connaissances à la pratique.....	26
Figure 5. Analyse en trois temps de l'application des connaissances.....	31
Figure 6. Publications pertinentes publiées de 2000 à 2015	46
Figure 7. Cadre éthique du cycle des connaissances à la pratique (modifié)	230

Liste des abréviations et acronymes

3D	Trois dimensions
5mC	5-méthylcytosine
AC	Application des connaissances
ACA	Affordable Care Act
ADA	American with Disabilities Act
ADAD	Révélation d'informations sensibles par l'ADN
ADN/DNA	Acide désoxyribonucléique
AR	Risque attribuable
ARN/RNA	Acide ribonucléique
ARNm	ARN messenger
ARNnc	ARN non codants
B.Sc.	Baccalauréat ès sciences
CA	Approche par capacités
CAA	Clean Air Act
CC	Création des connaissances
CCREES	Consortium canadien de recherche en épigénétique, environnement et santé
CERCLA	Comprehensive Environmental Response Compensation and Liability Act
CGP	Centre de génomique et politiques
ChIP	Immunoprécipitation de la chromatine
CIQSS	Centre interuniversitaire québécois de statistiques sociales
CpG	Courtes séquences cytosine-guanine
CRÉ	Centre de recherche en éthique
CWA	Clean Water Act
DAC	Comité d'accès aux données
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DNMT	DNA méthyltransférase
DOHaD	Origines développementales de la santé et des maladies
DSS	Déterminants sociaux de la santé
EACME	European Association of Centres of Medical Ethics
ELSI	Implications éthiques, légales et sociales

ENCODE	Encyclopedia of DNA Elements
EPA	Environmental Protection Agency
EpigELS	Implications éthiques, légales et sociales de l'épigénétique
ESPMH	European Society for Philosophy of Medicine and Healthcare
ESPUM	École de santé publique de Université de Montréal
EWAS	Étude d'association pangénomique
FDA	Food and Drug Administration
FFDCA	Federal Food, Drug and Cosmetic Act
FIFRA	Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act
FOA	Annonce d'opportunité de financement
FRQ-S	Fonds de recherche du Québec en santé
GELS	Implications éthiques, légales et sociales de la génomique
GINA	Genetic Information Nondiscrimination Act
HAT	Acétyltransférases d'histones
HDAC	Désacétylases d'histones
HI	Hérédité intergénérationnelle
HiAP	Initiatives santé dans toutes les politiques
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act
HPA	Hypothalamo-hypophyso-surrénale
HT	Hérédité transgénérationnelle
IAB	International Association of Bioethics
IC	Interprétation des connaissances
IFG2	Facteur de croissance ressemblant à l'insuline 2
IHEC	International Human Epigenome Consortium
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRSC/CIHR	Instituts de recherche en santé du Canada
IRSPUM	Institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal
M.Sc.	Maitrise ès sciences
NHGRI	National Human Genome Research Institute
NIH	National Institutes of Health
NR3C1	Gène codant pour des récepteurs des glucocorticoïdes
OMS/WHO	Organisation mondiale de la santé

OPECST	Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne
Ph.D.	Docteur philosophiae
PSB	Séquençage au bisulfite par PCR
RCRA	Resource Conservation and Recovery Act
RR	Risque relatif
RRSPQ	Réseau de la recherche en santé des populations du Québec
SCB	Société canadienne de bioéthique
SDWA	Safe Drinking Water Act
SSH	Sciences sociales et humaines
STS	Sciences, technologies et société
TC	Traduction des connaissances
TET	Ten-elevation translocation
TGD	Thymine DNA glycosylase
TSA	Trichostatine A
TSCA	Toxic Substances Control Act
UBC	University of British Columbia
UNESCO	Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture
UQTR	Université du Québec à Trois-Rivières

Remerciements

Mes recherches ont été possibles grâce au soutien financier des programmes de bioéthique et de sciences biomédicales de l'Université de Montréal, du Réseau de la recherche en santé des populations du Québec (RRSPQ), de l'Institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal (IRSPUM), du Centre de recherche en éthique (CRÉ), des Fonds de recherche du Québec en santé (FRQ-S) et des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). J'aimerais profiter de cette vitrine pour féliciter ces organismes pour leur contribution à la recherche en bioéthique au Québec et au Canada. Il est crucial de protéger l'indépendance des chercheurs dans ce domaine vulnérable par un financement public adéquat et durable.

Cette thèse de doctorat voit le jour grâce au soutien sans relâche et à la contribution importante de plusieurs personnes inspirantes. J'aimerais d'abord remercier chaleureusement ma directrice de recherche, Professeure Vardit Ravitsky, de m'avoir accompagné tout au long de ce chemin formidable. Votre optimisme, visiblement infaillible, votre écoute sensible et empathique, votre érudition exceptionnelle et vos conseils bien pesés, ainsi que vos encouragements toujours opportuns et parfaitement formulés, ont été plus que déterminants pour ma progression académique : ils m'ont littéralement fait adorer les études doctorales d'un bout à l'autre.

J'aimerais ensuite remercier le directeur des programmes, Bryn Williams-Jones, de m'avoir transmis sa passion pour la bioéthique dès mon arrivée et de m'avoir impliqué dans plusieurs projets qui m'ont lancé sur cette nouvelle trajectoire professionnelle fascinante. Je voudrais aussi saluer l'influence de mon collègue et ami Jean-Christophe Bélisle Pipon, avec qui j'ai partagé idées et expériences, déceptions et réussites, et qui a été pour moi une source constante de motivation. Je ne pourrais passer sous silence la présence importante de mon frère d'armes historien Paul-Étienne Rainville, avec qui j'ai vaincu la solitude doctorale et testé la solidité de nombreuses réflexions éthiques et politiques. Je suis aussi extrêmement reconnaissant envers Hazar Haidar, Isabelle Mondou, Jennifer Fishman, Johanna Ahola-Launonen, Katherine Frohlich, Marie-Christine Roy, Michele Loi, Stanislav Birko, Sylvana Côté et Thierry Morel-Laforce pour leur contribution à diverses parties de la thèse.

J'aimerais aussi souligner l'apport important de plusieurs autres personnes qui ont grandement enrichi ma formation de diverses façons, notamment, Aliya Affdal, Anne-Marie Laberge, Béatrice Godard, Bertrand Rainville, Catherine Olivier, Céline Lafontaine, Charles Marsan, Christian Bergeron, Elise Smith, Gregor Andelfinger, Guillaume Paré, Ian Charest, Ian Mercier, Jason Behrmann, Jacques Bernier, Jasmine Foulem, Johann Roduit, Louis-Charles Rainville, Marc-André Sirard, Marie-Josée Potvin, Marie-Ève Lemoine, Marion Avargues, Marjolaine Frenette, Marylin Fortin, Maude Laliberté, Michèle Paré, Pascale Koenig, Patrick Gogognon, Paule Savignac, Renaud Boulanger, Vanessa Chenel, Vincent Couture, Vincent Menuz et Yann Joly.

J'ai la chance d'être entouré par des amis et une famille extraordinaires. À ma mère, qui avec Richard m'a appris la considération d'autrui et le don de soi. À mon père, qui comme autodidacte toujours à la recherche de nouveaux défis a su éveiller ma curiosité envers la vie et mon sens critique. À mon frère, homme d'honneur qui inspire l'esprit de famille et avec qui j'ai la chance de partager un humour fraternel hilarant, bien que parfois déconcertant. Aux trois êtres incroyables qui partagent mon quotidien, ma femme Anne-Laure et mes filles Adèle et Ilana, je ne pourrais remercier suffisamment la vie de vous avoir près de moi. Vous êtes les trois merveilles qui me motivent et me font sourire un peu plus chaque jour. Je vous aime plus que tout au monde. Cette thèse est pour vous qui avez fait de moi qui je suis aujourd'hui et je l'espère celui que je serai demain.

Medicine is indeed socially useful to the degree that the majority of people believe and accept the proposition that what are actually politically caused conditions can be individually solved by medical interventions.

Vincente Navarro, *Medicine Under Capitalism* (1976)

...la recherche en épigénétique plaide en faveur d'une politique intégrative de la santé, laquelle ne se satisfait plus de se limiter au seul volet médical du système de santé mais préconise une synergie entre les politiques publiques...

OPECST, *Rapport de mission sur l'épigénétique* (2016)

Avant-propos

Lors d'entreprises académiques passées, comme étudiant en laboratoire, je fus initié à la complexité de la régulation des gènes. Tout juste diplômé en biochimie et biotechnologies (B.Sc.) à l'Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR), j'eus l'opportunité inattendue, dans le cadre d'une maîtrise en sciences expérimentales de la santé (M.Sc.) à l'INRS-Institut Armand-Frappier, de découvrir encore à son stade embryonnaire un jeune champ d'étude prometteur nommé l'*épigénétique*. Malgré ma formation, ce terme m'était encore inconnu. Si je saisis assez rapidement l'ampleur du phénomène scientifique, j'étais encore loin de réaliser l'ampleur du phénomène social, qui me pousserait plus tard à poursuivre mes études à l'École de santé publique de l'Université de Montréal (ESPUM) au doctorat en bioéthique, un champ d'étude et de pratique interdisciplinaire radicalement différent des sciences naturelles qui m'étaient jusqu'alors familières.

L'épigénétique est définie par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale en France comme « l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires » (INSERM, 2015). Si toutes les cellules de mon corps contiennent le même ADN, acquis lors de la rencontre entre le spermatozoïde paternel et l'ovule maternel, comment expliquer la distinction évidente entre les cellules de mon foie et celles de mon cerveau? Comment ces cellules peuvent-elles exercer une fonction si différente si la séquence nucléotidique (linéaire) de la double hélice est toujours la même? La réponse se trouve dans la fermeture et l'ouverture active des gènes durant notre développement, de façon ciblée et selon le tissu concerné. Ceci se produit grâce à une série de modifications dites *épi-génétiques* (*sur* les gènes; du grec ancien *ἐπί*), ayant comme effet de compacter ou de relaxer la structure 3D des gènes durant la différenciation cellulaire.

Les mécanismes épigénétiques sont ainsi impliqués dans la modulation de ce qui est couramment appelé l'*expression* d'un gène : un gène peut se taire ou se manifester, selon les besoins de l'organisme. Les chercheurs en épigénétique s'intéressent donc à une diversité de modifications biochimiques perturbant la structure de l'ADN à certains gènes précis et pouvant avoir des conséquences significatives sur le développement d'un organisme. Ils s'intéressent

aussi aux facteurs environnementaux et sociaux pouvant exercer une influence sur les mécanismes épigénétiques et pouvant affecter la santé des personnes et des populations. Alors que la plupart des modifications épigénétiques sont normales et nécessaires à l'intégrité biologique d'un membre d'une espèce spécifique, certains variants épigénétiques persistants pourraient induire une susceptibilité accrue à une maladie précise chez certains membres. Cette vulnérabilité épigénétique acquise pourrait même être transmise aux générations suivantes à l'occasion.

En partageant avec mon entourage mes apprentissages sur les avancées scientifiques fascinantes de la dernière décennie en épigénétique, je pus souvent constater que ce nouveau champ de recherche paraissait fournir *la* preuve scientifique tant attendue, qui viendrait modérer le « fétichisme de l'ADN »¹ (Barnes et Dupré, 2011, p. 419) instauré par la génétique du 20^e siècle. Pour plusieurs, l'épigénétique représentait littéralement la clé qui nous libérerait de la prison fataliste du déterminisme génétique. Moi le premier, je fus saisi d'un vif enthousiasme à son égard, puisque je détenais maintenant un outil remarquable, au niveau moléculaire, qui me permettrait de promouvoir l'importance de la justice sociale et la protection de l'environnement pour la santé publique. L'épigénétique était révolutionnaire, parce qu'elle faisait la lumière sur les procédés biochimiques par lesquels toutes sortes d'inégalités sociales se répercutent en inégalités de santé. Voilà des connaissances qui méritaient d'être diffusées! C'est vraiment cette première impression de l'épigénétique qui m'incita à entreprendre une thèse de doctorat sur l'impact potentiel de l'application des connaissances en épigénétique sur la société. Si j'étais encore à mes débuts en bioéthique, je pouvais néanmoins compter sur une solide expertise en biologie moléculaire, qui m'aiderait certainement à reconnaître les subtilités de cette science et leur traduction normative.

Dès que l'on constate, à travers l'étude des mécanismes épigénétiques, le pouvoir immense de l'environnement (micro-, méso- et macroscopique) sur l'expression des gènes, une série de questions sensibles et récurrentes en biologie évolutive refont surface. Quels sont les déterminants principaux de la variabilité biologique entre les espèces? Quels mécanismes

¹ Dans toute la thèse, nous avons pris la liberté de traduire en français la majeure partie des citations directes de moins qu'une ligne de longueur provenant de la littérature anglophone. À l'occasion, lorsque la traduction nuisait de façon significative au sens de la citation, nous avons préféré conserver la formulation anglaise.

biologiques peuvent expliquer cette diversité? Puis, au sein d'une espèce, comment pouvons-nous distinguer les éléments biologiques favorables à la santé des éléments indésirables, qui mettent en péril la survie – et la qualité de vie – des individus? L'épigénétique détiendrait peut-être une partie de la réponse à ces questions. De façon plus spécifique, elle pourrait s'avérer une source d'information privilégiée pour l'identification des sources de vulnérabilités et d'inégalités de santé parmi l'espèce humaine, qui nous permettrait ensuite de mieux cibler les interventions de santé, aussi bien thérapeutiques que préventives.

Identifier les menaces à la santé des personnes, biologiques ou autres, semble à première vue une entreprise légitime. En contrepartie, l'identification d'une norme biologique – ou de toute forme d'avantages biologiques conférant à certains membres d'une espèce une résistance supérieure aux maladies – peut s'avérer très sensible au niveau éthique. En effet, de telles investigations reviennent nous hanter le spectre de la discrimination raciale et les fantômes de l'eugénisme du début du 20^e siècle. Si l'épigénétique semble s'inscrire en porte-à-faux avec la génétique mendélienne et mettre en évidence le ridicule du caractère strictement héréditaire, familial et racial des « tares » biologiques humaines, il n'en demeure pas moins qu'elle paraît offrir une *capacité de contrôle accrue* sur la diversité biologique et sur les inégalités de santé désormais perçues comme étant programmées par l'environnement physico-chimique et psychosocial des personnes. Cette dilatation de la sphère de contrôle sur le corps humain, que ce soit de façon thérapeutique grâce au développement de nouveaux types d'interventions biomédicales, ou encore de façon préventive par l'élaboration de politiques sociales, implique comme nous le verrons une *dilatation de l'éthos* de la santé. Cette expansion, qui semble imposée par le développement et la diffusion des connaissances scientifiques, est marquée par l'apparition de « nouvelles » responsabilités (individuelles, professionnelles et collectives). Si le savoir crée le pouvoir, le pouvoir en retour, pave de nouvelles avenues pour l'obligation morale.

Cette thèse a pour objectif d'amorcer une étude approfondie des implications éthiques, légales et sociales des découvertes récentes en épigénétique (EpigELS). Bien qu'un nombre croissant d'auteurs aient récemment pris position dans un débat émergent sur l'application des connaissances (AC) issues de ce champ d'étude, la contribution des chercheurs en bioéthique demeure jusqu'à aujourd'hui assez modeste. En effet, la plupart des articles publiés en sciences

humaines et sociales (SSH) à ce jour au sujet de l'épigénétique sont de nature descriptive et ne tirent pas de conclusion normative franche. Comme nous le verrons, quelques raisons peuvent expliquer cette absence. Celle-ci devrait cependant être palliée dans les années à venir, en reconnaissant bien sûr les précautions qu'une telle investigation exige. Le travail entrepris ici consiste en un exercice de « défrichage éthique », une amorce permettant d'ouvrir un dialogue interdisciplinaire sur les conséquences potentielles de l'épigénétique pour la société. En filigrane, l'épigénétique nous servira d'objet d'étude pour l'élaboration simultanée d'un cadre d'analyse novateur qui, comme nous le suggérerons, pourrait inspirer une « éthique de l'AC » renouvelée, plus inclusive de la recherche fondamentale et attentive au caractère subjectif de l'interprétation des connaissances (IC), et dont la fin ultime est et n'est pas *ipso facto* l'application clinique des résultats générés par les sciences.

Il sera évident, à la lecture des trois articles publiés dans le cadre de cette thèse, que ma réflexion philosophique et éthique au sujet de l'épigénétique s'est développée et raffinée tout au long de mon parcours doctoral. Nul besoin de taire les motivations politiques et manifestement militantes qui semblent guider l'écriture du premier article (chapitre 2), publié dans la revue *Bioethics*, et qui mobilisent la puissance rhétorique de l'épigénétique comme argument scientifique en faveur de politiques publiques plus justes et socialement responsables. Cette observation ne devrait cependant pas être perçue comme un *mea culpa*. Au contraire, il me semble que l'appréciation générale de l'épigénétique qui y est présentée (c'est-à-dire *par rapport* à l'omniscience du paradigme génétique) justifie le style et le contenu de cet article, qui s'inscrit faisons-le remarquer au cœur d'une première série de réactions publiées par des chercheurs en SSH au sujet de l'épigénétique. Ces publications jetaient un coup d'œil furtif vers ce nouveau champ d'étude excitant, tout en tentant d'anticiper son impact pour la société.

À la suite de riches discussions entre collègues et avec ma directrice de recherche, les nuances scientifiques – et parfois même les contradictions philosophiques internes – se sont invitées dans le débat. C'est ainsi que ma thèse pris soudainement les allures d'un dialogue avec la littérature et avec moi-même, me permettant de cheminer, non sans vertige, sur un sentier dont la destination paraissait toujours mouvante. Le second article de la thèse (chapitre 3), publié dans le *Journal of Medical Ethics* (2016), introduit de façon sensible cette dialectique. Il présente, en réponse au premier article, une série d'ambiguïtés inhérentes à l'entreprise qui y est

amorcée, c'est-à-dire l'attribution de responsabilités morales motivée par les progrès récents en épigénétique.

Le troisième article (chapitre 4), publié dans le *Hastings Center Report* (2016), poursuit cette réflexion critique itérative. Cette fois, il ne s'agit pas de faire remarquer les forces en tension au sein de la biologie à l'étude, découlant des mécanismes épigénétiques eux-mêmes, mais plutôt les « courants de pensée » dominants qui émanent du – et construisent le – contexte technoscientifique, socio-économique et politique contemporain et dans lesquels sont enlisés les processus d'application des connaissances. Ce « paysage biopolitique » peut avoir différentes conséquences sur l'interprétation et l'intégration dans la société des avancées scientifiques.

L'application des connaissances scientifiques ne se produit pas en vase clos. Une multitude d'intérêts et des contraintes de toutes sortes (financières, communicationnelles, culturelles) peuvent avoir une influence sur la vitesse et la qualité de la diffusion et de la valorisation des savoirs. Pour cette raison, reconnaître le degré de subjectivité inhérente à l'application des connaissances est une étape cruciale de l'appréciation des faits scientifiques, nécessaire à l'adoption d'une posture réflexive toujours soucieuse d'un *arrière-plan* pouvant faire pression sur notre perception du sens et de l'utilité d'une découverte. C'est cette idée fort simple, mais souvent négligée, qui transpire d'un bout à l'autre de ma thèse et qui constitue son point culminant.

J'aimerais clarifier dès maintenant quatre aspects importants relatifs à la contribution de cet ouvrage. Premièrement, j'aimerais rassurer le lecteur : je suis bien conscient de ne pas être le premier à aborder cette problématique et à me soucier de l'intégrité de l'AC. Bien d'autres auteurs l'ont fait avant moi, de façon remarquable et dans divers contextes. L'épigénétique représente toutefois un objet d'étude nouveau et idéal pour mettre en lumière la nécessité d'une AC qui soit véritablement orientée vers le bien commun, plutôt que fixée uniquement sur l'application clinique des découvertes. Deuxièmement, je ne peux prendre tout le crédit pour le contenu de cette thèse, qui est le fruit de plusieurs échanges constructifs avec mes proches et est inspirée par les réflexions astucieuses de plusieurs collègues en anthropologie, droit, éthique, histoire, sociologie, philosophie et psychologie. Par-dessus tout, je ne pourrais relever avec suffisamment d'éloges la contribution soutenue de ma directrice de recherche, Professeure Vardit Ravitsky, au niveau de subtilité, profondeur et force des arguments qu'elle contient.

Troisièmement, il va sans dire que je n'ai aucunement la prétention d'atteindre l'objectivité face à l'AC. J'espère simplement faire tomber quelques voiles masquant de potentielles sources d'interférence à l'atteinte d'une représentation juste et proportionnelle des implications sociales d'une découverte scientifique. Enfin, je dois reconnaître la nature souvent prospective – donc en grande partie hypothétique – de mes analyses. L'épigénétique est un champ d'étude très récent. Il n'est pas possible de prédire avec assurance vers quels horizons il nous conduira. Cependant, malgré les nombreuses incertitudes scientifiques qui planent toujours – et les risques bien réels d'une inflation disproportionnée de ses bénéfices et risques potentiels –, le chercheur en bioéthique doit s'engager dans un *effort de prudence* et cela exige l'exercice périlleux de la prévision. Pour cette raison, nous devons considérer l'étude des implications éthiques, légales et sociales de la recherche en épigénétique (EpigELS) comme un « projet en cours » devant être enrichi sans cesse par une diversité de perspectives et mis à jour au gré des avancées scientifiques.

Introduction

L'introduction qui suit propose une brève histoire de l'épigénétique, ainsi que quelques définitions encore aujourd'hui concurrentes. Les mécanismes épigénétiques les plus importants et leurs propriétés biologiques distinctives seront aussi présentés. Une attention particulière sera portée sur les découvertes en épigénétique environnementale ayant récemment alimenté la discussion entre chercheurs des SSH. Puis, nous discuterons brièvement de l'épigénétique comme « révolution » scientifique et sociale. La légitimité de cette interprétation sera questionnée. Quelques problèmes relatifs à l'AC, associés par exemple à la distorsion de faits scientifiques et l'exagération des retombées envisageables, seront brièvement soulignés. Nous détaillerons ensuite les objectifs, la méthodologie et la structure de la thèse.

Histoires et définitions de l'épigénétique

Le terme « épigénétique » fut employé pour la première fois² en 1942 par Conrad H. Waddington, alors chercheur en biologie évolutive – au croisement de l'embryologie, de la génétique et de l'écologie –, pour désigner les processus biologiques permettant le *passage du génotype au phénotype* qui se produit durant le développement et au cours de la vie. Pour Waddington, l'épigénétique est l'étude des « [causal] mechanisms by which the genes of the genotype bring about phenotypic effects » (Waddington, 1942, p. 18). Ces mécanismes auraient émergé de l'évolution des espèces et seraient en grande partie responsables de la division du travail entre les différents types cellulaires d'un organisme. En d'autres termes, l'étude de l'« épigénèse » et de l'« épigénotype » permettrait de mieux comprendre par quels procédés les cellules sont orientées vers une fonction précise, entre d'autres termes « canalisées », lors de la différenciation cellulaire. Selon Waddington, le « paysage épigénétique » est principalement

² Certains auteurs se démarquent et soutiennent que la paternité de l'épigénétique est injustement réservée à C. H. Waddington. C'est le cas de Van Speybroeck (2002), qui observe une origine bien plus lointaine pour ce champ d'étude. Pour lui, Waddington s'est simplement inspiré des débats des 16^e et 17^e siècles entre les adeptes du *préformationnisme* et de l'*épigénèse* (cf. Aristote) pour créer son terme « épigénétique ». Il soutient également que l'épigénétique de Waddington est avant tout gène-centriste, puisqu'elle émane d'études focalisées sur le gène comme unité héréditaire principale. C'est aussi le cas de Byrnes (2015), qui soulève pour sa part la contribution importante de l'embryologiste afro-américain E. E. Just à l'émergence de l'épigénétique dans les années 1930. Sources : Van Speybroeck, L., Van de Vijver, G., & De Waele, D. (2002). From epigenesis to epigenetics. *Ann NY Acad Sci*, 981, 61-81. Byrnes, W. M. (2015). The forgotten father of epigenetics. *American Scientist*, 103(2), 106.

déterminé par les gènes. Il lui reconnaît cependant dans une certaine mesure dynamisme et flexibilité (Goldberg, Allis et Bernstein, 2007). La définition de l'épigénétique proposée par Waddington fût la plus souvent utilisée par les adeptes (peu nombreux) de ce champ d'étude jusqu'aux années 1980. Durant cette période, le sens dominant attribué au terme épigénétique est souvent résumé à l'expression (relativement vague) à fonction comparative: « genetics proposes ; epigenetics disposes » (Medawar et Medawar, 1983, p. 114).

À partir des années 1990, un tournant s'opère dans la communauté scientifique et la définition de l'épigénétique se transforme progressivement, de façon à relever le caractère persistant de certaines modifications inhabituelles³ de l'épigénotype survenant durant le développement et au cours de la vie. Pour Jablonka et Lamb (2002), les travaux de Robin Holliday sur la mémoire cellulaire dans les années 1990 sont en bonne partie à l'origine de cette reconfiguration partielle du champ d'étude (Jablonka et Lamb, 2002). Holliday comprend l'épigénétique de son temps comme « the study of the mechanisms of temporal and spatial control of gene activity during the development of complex organisms » (Holliday, 1990, p. 432). Cette approche renouvelée mettait en avant-plan l'implication de mécanismes épigénétiques dans la régulation de l'expression des gènes, par activation et répression sélective des gènes. En 1994, Holliday précise la définition de l'épigénétique, qu'il perçoit désormais: « The study of the changes in gene expression, which occur in organisms with differentiated cells, and the mitotic inheritance of given patterns of gene expression » (Holliday, 1994, p. 453). Il faisait ainsi une place importante à l'étude des mécanismes de transmission des marques épigénétiques durant la division cellulaire, un processus biologique aussi nommé l'héritabilité épigénétique⁴.

Selon l'organisme *ScienceWatch*, le nombre annuel des publications scientifiques en épigénétique est ensuite passé d'environ 1000 en 1992, à plus de 8500 en 2011; une croissance supérieure à un facteur huit en moins de vingt ans (ScienceWatch, 2013). Au cours de ces vingt

³ Nous entendons ici par *inhabituelles* les modifications de l'épigénotype qui ne sont pas programmées à l'avance par les gènes d'un organisme et pouvant être induites par l'environnement (au sens large). Ces modifications ne sont pas le résultat de la lente évolution des espèces (traits innés partagés par la grande majorité des membres d'une espèce). Au contraire, elles sont des modifications *acquises* par un individu ou au sein d'une famille (ou autre groupe social) dans une période relativement courte, allant d'une à cinq générations maximum.

⁴ Notre traduction du terme anglais « epigenetic inheritance ».

dernières années, plusieurs définitions de l'épigénétique ont été proposées, variables notamment en fonction du champ d'expertise des auteurs. Thayer et Non (2015) en rapportent quelques-unes, dont le sens et la portée diffèrent considérablement (tableau 1).

Tableau 1. Définitions alternatives de l'épigénétique

Sens et portées variables de la définition de l'épigénétique en fonction de l'accent qu'elle exprime. Source: Thayer, Z. M., & Non, A. L. (2015). Anthropology meets epigenetics: Current and future directions. *American Anthropologist*, 117(4), p.726.

Classical Definition	
“We certainly need to remember that between genotype and phenotype, and connecting them to each other, there lies a whole complex of developmental processes. It is convenient to have a name for this complex: ‘epigenotype’ seems suitable.”	Wadington 2012[1942]
Revival of Classical Definition:	
“The study of the properties of the pathways and processes that link the genotype and phenotype.”	Hallgrimsson and Hall (2011)
Molecular Definitions	
“The study of mitotically and/or meiotically heritable changes in gene function that cannot be explained by changes in DNA sequence.”	Riggs et al. (1996)
Emphasis on Expression Potential:	
“The study of stable alterations in gene expression potential that arise during development and cell proliferation.”	Jaenisch and Bird (2003)
“Epigenetics encompasses heritable changes in gene expression potential.”	Waterland and Michels (2007)
Emphasis on Latent Effects:	
“Any long-term change in gene function that persists even when the initial trigger is long gone that does not involve a change in gene sequence or structure.”	McGowan and Szyf (2010)
Consensus Definition of Cold Spring Harbor:	
“An epigenetic trait is a stably inherited phenotype resulting from changes in a chromosome without alterations in the DNA sequence.”	Stowers Institute for Medical Research (2009)

Aujourd'hui, la définition la plus souvent rencontrée dans la littérature scientifique – et empruntée par les observateurs en SSH – est celle proposée par Riggs et collègues en 1996, dans l'introduction du livre *Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation* de Russo, Martienssen et Riggs. Pour eux, l'épigénétique est « [t]he study of mitotically and/or meiotically heritable changes in gene function that cannot be explained by changes in DNA sequence » (Russo, Martienssen et Riggs, 1996, p. 1). Cette définition inclut non seulement la transmission des variants épigénétiques durant la division des cellules somatiques (mitose), mais aussi lors de la

production des gamètes par les cellules reproductrices (méiose). Elle évoque donc la possibilité encore aujourd’hui contestée d’une transmission directe⁵ de ces variants de l’adulte à l’enfant.

Nous aimerions faire remarquer que la définition de Riggs et collègues reflète surtout l’échelle microscopique (le niveau moléculaire) des investigations conduites aujourd’hui en épigénétique, par comparaison avec la perspective macroscopique qui lui avait donné naissance (le niveau populationnel). En effet, l’épigénétique contemporaine apparaît axée principalement sur l’étude de « those molecular mechanisms through which both dynamic and stable changes in gene expression are achieved, and ultimately how variations in environmental experiences can modify this regulation of DNA » (Bateson, 2014, p. 193). D’une certaine manière, l’épigénétique devient aux yeux d’un nombre croissant de chercheurs la « mémoire moléculaire des stimuli passés » (Bonasio, Tu et Reinberg, 2010, p. 612).

Ainsi, la recherche contemporaine en épigénétique, dont l’accent principal est dorénavant centré sur *les variants moléculaires persistants, mais non génétiques (en partie induits par l’environnement)*, est un phénomène qui date tout au plus du milieu des années 1990. C’est d’ailleurs seulement au début des années 2000 que Jablonka et Lamb observent « l’aspect changeant du concept d’épigénétique » vers une transition mécaniste, qu’elles décrivent comme attendue et nécessaire, en notant toutefois les limites possibles d’une telle focalisation (Jablonka et Lamb, 2002). C’est ensuite à partir de 2004 que la recherche en épigénétique moléculaire prit réellement son envol (figure 1), avec la sortie remarquée des études de Waterland et Jirtle (portant sur l’épigénétique de l’alimentation maternelle) et de Meaney et Szyf (portant sur l’épigénétique de l’attention maternelle), que nous décrirons plus loin (Brooke et Larsen, 2014).

Il serait vraisemblablement inapproprié de réduire la recherche en épigénétique à l’existence d’une seule vision ou définition qui soit univoque et consensuelle. Il serait tout aussi

⁵ Nous entendons par transmission *directe* la transmission d’un variant épigénétique de l’adulte à l’enfant qui passerait nécessairement par la réplication et la persistance de ce variant moléculaire durant tout le processus de reproduction; c’est-à-dire la gamétogenèse, la fécondation, l’embryogenèse et le développement fœtal. Par contraste, il est possible qu’un variant se retrouve transmis de façon *indirecte* de l’adulte à l’enfant, en empruntant d’autres voies d’hérédité comme par imitation du comportement parental par la progéniture. Ainsi, le variant partagé par les générations peut donner l’impression d’une transmission moléculaire si l’investigateur s’en tient à des études épistémologiques centrées sur l’observation de corrélations et limitées en matière d’explication causale. Pour plus d’information sur les différents systèmes d’hérédité voir Jablonka, E., & Lamb, M. J. (2005). *Evolution in four dimensions: Genetic, epigenetic, behavioral, and symbolic variation in the history of life*. London: The MIT Press.

incorrect, selon Haig (2004), de ne retenir qu'une seule histoire de l'épigénétique. Pour lui, l'épigénétique émerge d'« au moins deux origines semi-indépendantes au cours du 20^e siècle » (Haig, 2004, p. 1), opposant encore aujourd'hui les chercheurs en morphologie fonctionnelle et en biologie moléculaire. Si les premiers s'intéressent encore à « the entire series of interactions among cells and cell products which leads to morphogenesis and differentiation » (Herring, 1993, p. 472), les seconds se concentrent sur l'étude ciblée, au niveau biochimique et moléculaire, de variants épigénétiques comme la méthylation de l'ADN et les modifications post-traductionnelles des histones⁶. C'est cette dernière perspective qui nous intéressera de façon prioritaire dans le cadre de cette thèse.

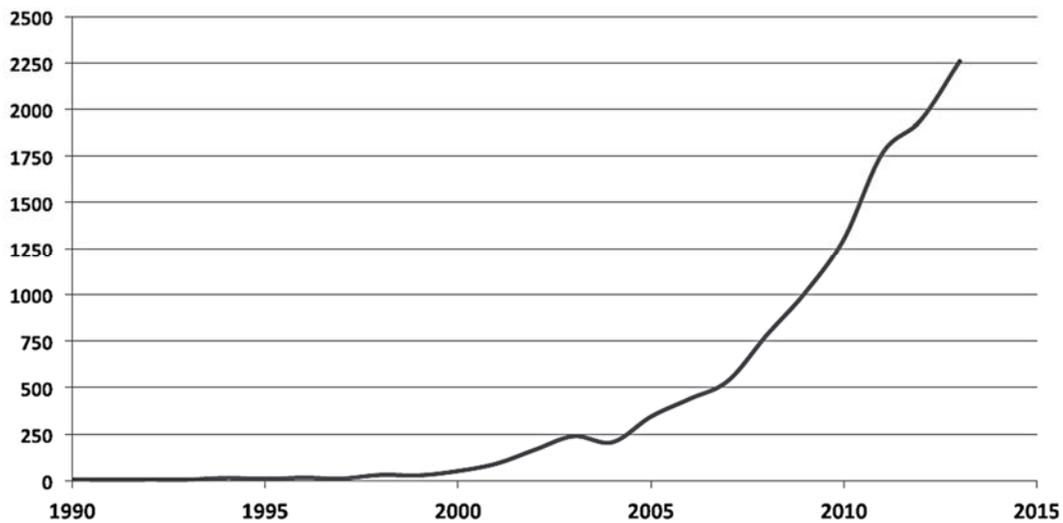


Figure 1. Publications en épigénétique de 1990 à 2013 selon Web of Science

La publication scientifique en épigénétique moléculaire connaît un essor fulgurant à partir de 2004. Source: Brooke, J. L. and C. S. Larsen (2014). The Nurture of Nature: Genetics, Epigenetics, and Environment in Human Biohistory. *The American Historical Review* 119(5): p.1511.

⁶ Les *histones* sont des petites protéines structurales autour desquelles s'enroule et se condense l'ADN. Les modifications *post-traductionnelles* des histones surviennent après la « traduction » de l'ARN messager en protéines par les ribosomes. Ces modifications biochimiques (acétylation, méthylation, phosphorylation et ubiquitinylation) se produisent sur les acides aminés lysines et arginines des queues N-terminales des histones.

Mécanismes épigénétiques

Parmi les divers types de mécanismes épigénétiques existants, la méthylation de l'ADN est certainement le plus étudié et le mieux compris à ce jour. La méthylation est une réaction biochimique qui implique la formation d'un lien covalent. Lorsque ce lien covalent est formé, il peut être difficile de le briser par la suite, puisque son énergie d'activation est élevée – ce qui lui confère une grande stabilité. Une méthylation peut survenir directement sur le brin d'ADN, plus précisément sur les bases nucléotidiques cytosines (C). Un groupement méthyle peut être ajouté à l'extrémité 5' de celles-ci, pour former la 5-méthylcytosine (5mC). La méthylation de l'ADN survient la plupart du temps non pas sur le gène lui-même, mais dans la région du promoteur, là où sont le plus souvent présents de petits îlots riches en courtes séquences cytosine-guanine (CpG). Lorsque la région du promoteur est hautement méthylée, l'accès à ce promoteur par les facteurs d'activation et la machinerie transcriptionnelle devient très difficile, ce qui a pour effet d'exercer une forte répression de l'expression de ce gène.⁷ Entre d'autres termes, la méthylation (du promoteur) d'un gène le rend « silencieux » (Jones, 2012; Robertson et Jones, 2000).

La méthylation de l'ADN est un phénomène normal chez les organismes eucaryotes qui se produit, par exemple, lors de la différenciation cellulaire et du développement des tissus. Pour que les différents types de cellules qui composent un organisme puissent exercer leur fonction spécifique, il est nécessaire que certains gènes soient activés et d'autres réprimés. Cette spécialisation fonctionnelle des cellules s'acquiert en grande partie grâce à la méthylation de l'ADN à des loci bien précis. Chez l'humain, environ 70-80% des sites CpG sont naturellement méthylés, ce qui permet de limiter la production des protéines à celles qui sont nécessaires à la fonction propre de chacune des cellules somatiques (Ziller et al., 2013). Les enzymes de type DNMT (DNA methyltransferases) sont responsables de la méthylation de l'ADN (Klose et Bird, 2006). Pour procéder au retrait du groupement méthyle (déméthylation), un état intermédiaire doit être obtenu par réaction d'hydroxyméthylation grâce aux enzymes de type TET (Tet-elevation translocation), qui serait ensuite reconvertie en cytosine de façon passive lors de la

⁷ Il existe des exceptions. Dans certains cas, la méthylation d'une cytosine à un site spécifique peut avoir l'effet contraire et favoriser la transcription d'un gène. Source : Rothbart, S. B., & Strahl, B. D. (2014). Interpreting the language of histone and DNA modifications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1839(8), 627-643.

réplication de l'ADN ou de façon active grâce aux enzymes de type TGD (thymine DNA glycosylase) (He et al., 2011; Wu et Zhang, 2014). Le taux de méthylation de l'ADN total d'une cellule ou spécifique à la région d'un gène d'intérêt peut être mesuré en laboratoire par immunoprécipitation de la chromatine (ChIP), séquençage au bisulfite par PCR (PSB) et pyroséquençage (Beck et Rakyán, 2008; Tost et Gut, 2007). En mesurant de façon précise le taux de méthylation au promoteur d'un gène spécifique, les chercheurs obtiennent des indices importants sur le taux d'expression de ce gène dans le type cellulaire étudié. Le « méthylome » d'une cellule peut être obtenu en identifiant le taux de méthylation de tous ses gènes.

D'autres mécanismes épigénétiques participent activement à la modulation de la structure 3D de la chromatine et à la régulation de l'expression des gènes : les modifications post-traductionnelles des histones. Cette fois, le processus n'implique pas une interaction directe avec la double hélice d'ADN, mais plutôt une diversité de modifications chimiques pouvant survenir sur les queues N-terminales des histones. Les histones sont des petites protéines structurales organisées en octamères, autour desquels est enroulé l'ADN. Chez les mammifères, les histones peuvent être acétylées, méthylées, phosphorylées ou ubiquitinylées (figure 2). Ces modifications biochimiques altèrent la charge électrostatique des nucléosomes⁸. Ainsi, elles participent à condenser ou à détendre l'ADN dans l'espace. Lorsque l'ADN est très condensé par resserrement des histones dans une région spécifique, les gènes proximaux peuvent plus difficilement s'exprimer (Tessarz et Kouzarides, 2014).

L'acétylation d'une histone, par exemple, lui soutire une charge positive dans sa région N-terminale. Cette modification a pour effet immédiat de diminuer l'attraction électrostatique entre l'histone et l'ADN, puisque l'ADN seul est chargé négativement. En amoindrissant la force qui retient les histones et l'ADN ensemble, l'acétylation révèle, un peu à la manière d'un parchemin qui se déroule, les plans cachés dans l'ADN (Zentner et Henikoff, 2013). L'acétylation des histones est potentialisée par les enzymes de type HAT (« *histone acetyltransferases* »), dont l'activité est le plus souvent associée à l'activation des gènes. À l'inverse, la désacétylation des histones est prise en charge par les enzymes de type HDAC (« *histone deacetylases* »), dont l'activité est le plus souvent associée à la répression des gènes

⁸ Nucléosome : ADN d'une longueur d'environ 200 paires de bases enroulé autour d'un octamères d'histones.

(Zhang et Dent, 2005). Notons que quelques composés pharmaceutiques ayant un pouvoir d'inhibition des HDAC sont présentement en phase d'essais cliniques pour le traitement de certains types de cancers. Ils seraient en mesure de réactiver, par la voie de mécanismes épigénétiques, l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs (Minucci et Pelicci, 2006; West et Johnstone, 2014).

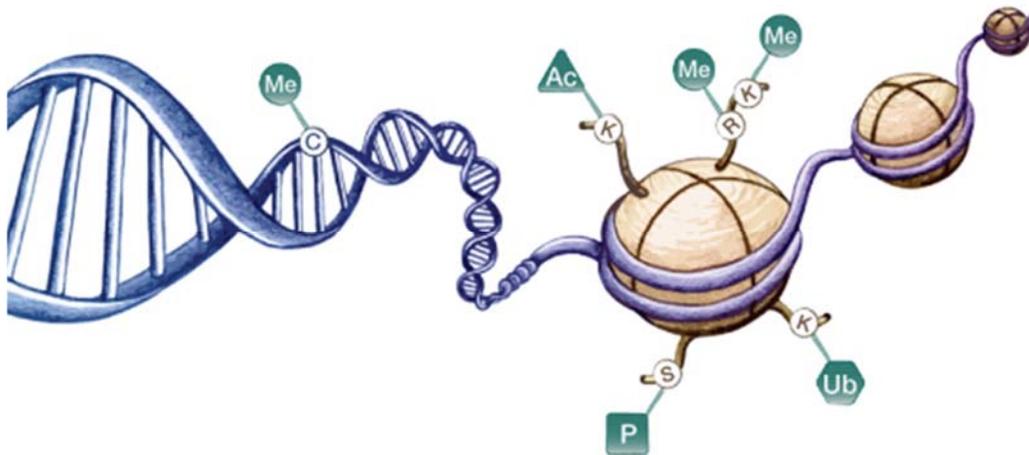


Figure 2. Méthylation de l'ADN et modifications post-traductionnelles des histones

Les cytosines (C) de l'ADN (en bleu) peuvent être méthylées (Me). Les histones (en jaune) peuvent être acétylées (Ac), méthylées (Me), phosphorylées (P) ou ubiquitinylées (Ub) sur leurs acides aminés lysines (L) ou arginines (R). Source: <https://www.promega.ca>

À ce jour, l'effet biologique des modifications post-traductionnelles des histones a été moins bien caractérisé que celui de la méthylation de l'ADN. Ces modifications représentent un objet d'étude encore plus complexe que la méthylation de l'ADN pour au moins trois raisons. Premièrement, il est extrêmement difficile de soumettre la chromatine à des conditions expérimentales et de la manipuler *in vitro* sans en même temps perturber l'état des nucléosomes. Si les modifications des histones impliquent aussi la formation de liens covalents, l'attraction entre l'ADN et les histones procède, tel un aimant, d'une simple affinité électrostatique. De plus, les modifications covalentes qui se produisent sur les histones montrent pour la plupart une plus faible stabilité que la méthylation de l'ADN *in vivo*. Ensemble, ces deux propriétés expliquent la fragilité des histones comme objet d'étude. Deuxièmement, l'immense diversité de possibilités de réactions chimiques pouvant être étudiées complexifie encore davantage la caractérisation de ce que certains ont appelé le « code histone » (Jenuwein et Allis, 2001). Non

seulement existe-t-il plusieurs types de groupements chimiques pouvant être fixés aux histones, mais chaque histone contient aussi plusieurs sites de liaisons pouvant accueillir ces marques épigénétiques. Troisièmement, une histone peut même à l'occasion être complètement retirée d'un nucléosome pour être remplacée par une autre. Différents types d'histones existent et leur contribution spécifique pourrait être variable et affecter le niveau d'expression des gènes pour répondre aux besoins de la cellule (Moradian, Kalli, Sweredoski et Hess, 2014).

Un troisième type de mécanisme épigénétique – moins souvent invoqué par les observateurs en SSH – est orchestré par l'inhibition des ARN messager (ARNm) par de petits brins d'ARN non codants (ARNnc). En se fixant par hybridation aux ARNm, les ARNnc empêchent la lecture de cette commande moléculaire par les ribosomes et la traduction du signal en protéines. Entre d'autres termes, les ARNnc font *interférence* à l'expression des gènes en empêchant l'ARNm de transmettre l'information requise pour la production des acides aminés correspondants à la séquence du gène émetteur (Castel et Martienssen, 2013; Holoch et Moazed, 2015). Ce type de régulation n'implique pas de changement dans la charge électrostatique des nucléosomes, la structure tridimensionnelle de la chromatine ou le recrutement des facteurs de transcription au promoteur des gènes. Il est tout de même considéré par plusieurs chercheurs comme un mécanisme épigénétique pour sa capacité à moduler l'expression des gènes. Certains d'entre eux vont jusqu'à inclure les prions – petites protéines dont la configuration serait influencée par l'environnement, capables de multiplication et impliquées dans certaines pathologies neurodégénératives⁹ – parmi les modifications dites épigénétiques (Halfmann et Lindquist, 2010).

Les modifications épigénétiques peuvent être regroupées en trois classes, en fonction de leur niveau de dépendance au génotype. La première regroupe les marques épigénétiques prévues par le génotype d'un individu. Dans certains cas, par exemple, le taux de méthylation d'un gène – dans un type cellulaire donné et à un moment précis du développement – peut être ordonné par un gène lié (en position *cis* ou *trans*). Il s'agit alors d'une modification épigénétique « obligatoire ». Ces commandes sont courantes durant la différenciation cellulaire. Elles participent à l'apparition des grandes lignées cellulaires et la formation des tissus lors de

⁹ Comme par exemple la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'humain ou l'encéphalopathie spongiforme bovine, connue aussi sous le nom de « maladie de la vache folle ».

l'embryogenèse. La seconde classe regroupe les modifications épigénétiques « facilitées » par le génotype. Elles sont potentialisées par les gènes (occurrence probabiliste), sans toutefois être déterminées par ceux-ci. La troisième classe regroupe les modifications épigénétiques dites « stochastiques ». Celles-ci sont perçues comme indépendantes du génotype et peuvent survenir de façon aléatoire, ou conséquemment à diverses formes d'exposition environnementale (Whitelaw et Whitelaw, 2006).

Les modifications épigénétiques possèdent quelques propriétés uniques, ou sept « dimensions », qui les distinguent des mutations génétiques. Premièrement, elles peuvent *être initiées par l'environnement* dans une période de « temps social » relativement courte. Si les mutations génétiques peuvent être causées par des facteurs environnementaux (ex. radiations, produits chimiques mutagènes), il s'agit la plupart du temps de conséquences ponctuelles, accidentelles et indésirables. Deuxièmement, certaines modifications épigénétiques pourraient *être renversées* par l'intervention humaine, comme par des changements dans les habitudes de vie des personnes ou des politiques de santé. Troisièmement, la programmation épigénétique est particulièrement *sensible durant le développement embryonnaire et fœtal*, ce qui n'est pas le cas pour le génome. Quatrièmement, l'épigénome démontre une *certaine flexibilité (ou plasticité) lui permettant de s'adapter* à des conditions changeantes sur des périodes de temps relativement courtes. Les mutations génétiques favorables, elles, ne procurent un avantage significatif à une population qu'au terme d'une sélection naturelle exercée sur plusieurs générations. Cinquièmement, l'épigénome est *spécifique à la lignée cellulaire ou au tissu étudiés*, ce qui n'est pas le cas du génome, qui demeure largement le même dans toutes les cellules du corps. Sixièmement, l'épigénome des cellules et des tissus *varie dans le temps* (ex. en fonction de l'âge d'un individu), contrairement au génome qui lui ne change pas si ce n'est qu'à l'exception des mutations ponctuelles aléatoires et du raccourcissement des télomères. Septièmement, la possible transmission héréditaire des modifications épigénétiques impliquerait une *unité d'hérédité d'une échelle plus grande* (ex. métabolique). Cette unité correspondrait à l'ensemble de la cellule ou de l'organisme, plutôt qu'à la mutation génétique ponctuelle (Meloni, 2015a).

Quelques précisions supplémentaires en lien avec la particularité des modifications épigénétiques sont importantes pour notre investigation. D'abord, la *fréquence d'occurrence*

d'une mutation épigénétique chez les nourrissons exposés à un composé chimique toxique est généralement beaucoup plus grande que celle d'une mutation génétique. Une telle exposition perturbe la plupart du temps le génome de moins de 0.01% des descendants, alors que les mécanismes épigénétiques sont affectés chez pratiquement chacun d'eux, à des degrés divers. Les taux de modifications épigénétiques seraient corrélés de façon proportionnelle à la *dose de l'exposition*, par comparaison avec les mutations génétiques ponctuelles qui surviennent ou non. De plus, le fait que l'épigénome ait un « cycle de vie » – rattaché aux étapes du développement et à l'âge d'un organisme – soulève l'importance du *moment* et de la *durée d'exposition* à ses perturbateurs. Il faut également tenir compte du caractère *espèce-spécifique* des susceptibilités épigénétiques, ce qui complique l'évaluation de la toxicité épigénétique pour l'homme d'un produit à partir de modèles expérimentaux classiques comme les procaryotes (ex. bactéries), eucaryotes (ex. levures, plantes). Les animaux invertébrés, par exemple, ne possèdent pas de méthylation de l'ADN, ce qui proscrit leur utilisation dans ces études. Notons enfin la difficulté expérimentale inhérente à la configuration *tissu-spécifique* de l'épigénome, qui confère une sensibilité variable des tissus aux perturbateurs potentiels (Rothstein, Cai et Marchant, 2009b).

Les mécanismes épigénétiques sont impliqués dans plusieurs phénomènes biologiques tels que le changement de phase locus-spécifique de l'activité des transposons, l'inactivation du chromosome X chez les organismes femelles et les processus d'empreinte parentale. Ces phénomènes avaient d'abord été observés parce qu'ils ne répondaient pas à la logique mendélienne classique de transmission héréditaire. L'épigénétique fournit aujourd'hui une explication moléculaire à ces exceptions. Elle offre un « système alternatif d'hérédité » fondé sur des preuves tangibles (Richards, 2006a). Dans le cadre de cette thèse, les modifications épigénétiques obligatoires – c'est-à-dire imposées par le génotype – ne seront pas le centre de l'attention. Ce qui intéresse les SSH, c'est avant tout l'influence de l'environnement, du milieu social et du comportement individuel sur la régulation de l'expression des gènes. Notre objet d'étude se réduira donc aux variants *acquis par exposition* à différents stimuli externes¹⁰ durant le développement et au cours de la vie et pouvant être transmis aux descendants.

¹⁰ Nous entendons par stimuli *externes* les facteurs environnementaux et sociaux pouvant induire des modifications épigénétiques persistantes. Par contraste, les stimuli *internes* regroupent tous les éléments biologiques présents à

Découvertes en épigénétique environnementale

Les mécanismes épigénétiques peuvent être affectés par l'environnement et être ainsi impliqués dans le développement de plusieurs maladies à haute prévalence telles que les troubles d'ordre métabolique, comme l'obésité (Van Dijk et al., 2015) et le diabète de type 2 (Martínez, Milagro, Claycombe et Schalinske, 2014), les maladies cardiovasculaires (Ordovas et Smith, 2010; Schiano et al., 2015) et diverses formes de cancers (Esteller, 2008; Rodríguez-Paredes et Esteller, 2011; Sharma, Kelly et Jones, 2010). Diverses formes d'hyperactivation du système immunitaire et pathologies auto-immunes, comme les allergies (Tezza, Mazzei et Boner, 2013), l'asthme (Durham, Wiegman et Adcock, 2011) et la maladie de Crohn (Ventham, Kennedy, Nimmo et Satsangi, 2013) ont aussi été associées à des variants épigénétiques particuliers. Certaines altérations épigénétiques seraient impliquées dans les troubles du spectre de l'autisme (Grafodatskaya, Chung, Szatmari et Weksberg, 2010), l'apparition de psychopathies comme la schizophrénie (Hasan, Mitchell, Schneider, Halene et Akbarian, 2013), ainsi que dans la dégénérescence des fonctions cérébrales motrices et cognitives comme la maladie de Parkinson (Feng, Jankovic et Wu, 2015) et la maladie d'Alzheimer (Lord et Cruchaga, 2014). Des affections neurologiques plus rares telles que le syndrome de Rett (Urduingio, Sanchez-Mut et Esteller, 2009) et autres dysfonctionnements du processus d'empreinte parentale, comme le syndrome de Beckwith-Wiedemann (Soejima et Higashimoto, 2013), seraient aussi reliés aux mécanismes épigénétiques.

Certains patrons de méthylation de l'ADN, souvent au site promoteur d'un gène précis dans un type cellulaire donné, sont aujourd'hui reconnus comme des « signatures » (Sharma et al., 2010) propres à certaines maladies physiologiques et psychologiques bien spécifiques. Les chercheurs en *épidémiologie épigénétique* (Relton et Smith, 2010) établissent des corrélations entre variants épigénétiques et maladies. Ce qui est plus difficile à comprendre, c'est pourquoi ces modifications épigénétiques nuisibles surviennent et de quelle façon elles initient le développement des pathologies étudiées. L'environnement physico-chimique et psychosocial auquel sont exposés les organismes durant leur développement (embryonnaire et fœtal) et au

l'intérieur du corps pouvant contribuer aux modifications épigénétiques, comme par exemple les gènes impliqués dans la modulation de types « obligatoire » ou « facilitée » des mécanismes épigénétiques.

cours de la vie jouerait, semble-t-il, un rôle important. Si les facteurs de risque épigénétique les plus souvent ciblés sont les habitudes de vie durant la grossesse – comme la consommation d’alcool (Liu, Balaraman, Wang, Nephew et Zhou, 2009) et le tabagisme (Knopik, Maccani, Francazio et McGeary, 2012) – et l’exposition aux polluants environnementaux – comme les pesticides (Collotta, Bertazzi et Bollati, 2013) et autres perturbateurs endocriniens (Casals-Casas et Desvergne, 2011), les conditions de vie plus générales comme la dynamique familiale, le milieu culturel, ou la situation socio-économique des personnes, semblent aussi pouvoir influencer (et potentiellement perturber) les mécanismes épigénétiques. Ces découvertes émergent progressivement de la recherche en *épigénomique environnementale* (Jirtle et Skinner, 2007), d’une série d’études phares que l’on pourrait distinguer, de façon plus précise comme appartenant au champ de l’« épigénétique sociale » (Loi, Del Savio et Stupka, 2013)¹¹. Quelques découvertes en épigénétique environnementale retiennent notre attention dans le cadre de cette thèse.



Figure 3. Expérience des souris Agouti

L’addition de groupements méthyles à la diète des mères – croissante de la gauche vers la droite – réprime le gène agouti chez les descendants et inhibe leur coloration particulière. Source: Waterland, R. A. and R. L. Jirtle (2004). Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 20(1): p.65.

¹¹ Nous emploierons seulement le terme « épigénétique environnementale » tout au long de la thèse, pour éviter les répétitions inutiles. Ce terme devra donc être lu comme incluant l’épigénétique sociale.

En 2004, les chercheurs Rob Waterland et Randy Jirtle de l'Université Duke aux États-Unis observent qu'un supplément nutritif en groupements méthyles, lorsqu'ajouté à la diète des souris Agouti femelles deux semaines avant la conception, avait pour effet de favoriser la méthylation du gène agouti chez les descendants. L'expression du gène agouti est associée au pelage jaune de ces souris, ainsi qu'à un risque élevé d'obésité et de diabète. En favorisant par l'alimentation de la mère la méthylation de régions impliquées dans les processus de transposition et d'*imprinting* du gène agouti, ces chercheurs réussirent à réprimer le gène agouti chez les descendants, inhibant du même coup la coloration particulière de ces souris (figure 3) et renversant presque complètement leur susceptibilité aux troubles métaboliques (Waterland et Jirtle, 2004). Quelques années plus tard, la même équipe démontra que la génistéine, une isoflavone présente en grande quantité dans le soya, avait un impact similaire sur le gène agouti. Cette observation représentait une piste pour l'explication de l'incidence plus faible de l'obésité et du cancer chez les populations orientales – qui consomment des produits dérivés du soya en grande quantité (Dolinoy, Weidman, Waterland et Jirtle, 2006).

En 2008, Bastiaan Heijmans et collègues de l'Université Leiden aux Pays-Bas publient une seconde étude phare, toujours relative à la diète maternelle durant la grossesse, mais cette fois chez l'humain. Ils identifient chez les descendants des marques épigénétiques possiblement causés par l'exposition des fœtus à une alimentation sévèrement compromise. Plus précisément, les chercheurs se sont intéressés à l'exposition des foetus à la grande famine de l'hiver 1944-45, ayant sévi aux Pays-Bas à la fin de la Seconde Guerre mondiale (« *Hongerwinter* »). Il était déjà connu que les enfants et les descendants de deuxième génération de ces femmes étaient généralement plus petits que la moyenne et exhibait une forte intolérance au glucose. L'étude de Heijmans, conduite cette fois au niveau moléculaire, permettait d'associer ces désordres métaboliques à des taux altérés de méthylation de l'ADN, au gène codant pour le facteur de croissance ressemblant à l'insuline 2 (*IGF2*), chez des cellules du sang issues du système hématopoïétique. Cette mise en évidence de la persistance de certains effets épigénétiques de la diète maternelle représentait une avenue prometteuse, qui nous permettrait possiblement de mieux comprendre les mécanismes biologiques par lesquelles sont transmises les vulnérabilités métaboliques familiales acquises (Heijmans et al., 2008).

Les travaux sur la plasticité développementale et la « programmation épigénétique » de Peter D. Gluckman, chercheur à l'Université d'Auckland en Nouvelle-Zélande, méritent aussi une attention particulière. Selon lui, il faut rester prudent et ne pas considérer d'emblée toute modification épigénétique comme une altération néfaste pour l'organisme. Certaines d'entre elles se produiraient en fait *en réponse* à l'environnement de l'organisme (parental, *in utero* et/ou *ex utero*). Le corps se servirait des mécanismes épigénétiques pour s'adapter, dans une certaine mesure, à l'environnement développemental. De cette façon, l'organisme serait en mesure de programmer les niveaux d'expression de certains gènes de façon à s'intégrer de façon optimale à un contexte particulier. Les maladies épigénétiques ne surviendraient donc pas simplement lorsqu'il y a modification épigénétique, mais lorsqu'une programmation ne correspond pas à l'environnement de l'organisme une fois adulte. Cette *théorie de l'incompatibilité* (« mismatch theory ») soutient qu'un changement important entre les conditions de vie passées et présentes pourrait avoir un impact considérable sur la santé. Pour Gluckman, c'est donc avant tout aux différences qualitatives et quantitatives entre la diète parentale et celle des descendants qu'il faut s'intéresser pour mieux comprendre l'obésité et le diabète de type 2 (Gluckman, Hanson, Cooper et Thornburg, 2008).

L'alimentation maternelle n'est pas la seule source de modifications épigénétiques chez les descendants. D'autres formes d'exposition du fœtus à l'environnement prénatal pourraient avoir un effet significatif. En 2008, une étude a permis d'identifier un taux anormalement élevé de méthylation de l'ADN au gène NR3C1 – codant pour les récepteurs des glucocorticoïdes – dans les cellules de sang de cordon des nouveau-nés dont la mère avait été diagnostiquée dépressive. Cette méthylation aberrante du gène NR3C1 aurait une influence sur la réponse hypothalamo-hypophyso-surrénale (HPA) au stress chez la progéniture. La santé mentale de la mère durant la grossesse pourrait donc avoir des conséquences sur le développement du fœtus et la santé de l'enfant (Oberlander et al., 2008). Certains mécanismes épigénétiques seraient aussi sensibles à la durée de l'exposition du fœtus dans le ventre de la mère. En effet, la prématurité serait associée à une méthylation excessive de plusieurs gènes juste après la naissance et de quelques gènes spécifiques jusqu'à l'âge de 18 ans (Cruickshank et al., 2013).

Le comportement parental suivant la naissance aurait aussi un rôle important à jouer dans la programmation épigénétique de la santé des enfants. En 2004, les chercheurs Michael

Meaney et Moshe Szyf de l'Université McGill au Canada ont montré, grâce à un modèle murin, qu'un déficit affectif lors du développement était corrélé à une altération de l'acétylation des histones et une diminution de la méthylation de l'ADN dans la région du gène codant pour le récepteur de glucocorticoïdes 1 (GR1) dans les cellules de l'hippocampe. Ces modifications épigénétiques expliqueraient une hypersensibilité au stress des petits en situation anxiogène (Weaver et al., 2004). En 2006, ils réussirent à renverser ces altérations par l'administration d'un inhibiteur des HDAC, la trichostatine A (TSA), ou encore d'un acide aminé donneur de groupements méthyles, la méthionine (Weaver, Meaney et Szyf, 2006). Même si ces découvertes proviennent de modèles murins, elles semblent révéler des avenues prometteuses – mais aussi controversées – pour le développement d'interventions biomédicales permettant de renverser des torts épigénétiques causés en première instance par des déficits affectifs.

Une influence significative du comportement des pères – ainsi que de l'interaction entre le père et la mère – a également été proposée (Curley, Mashoodh et Champagne, 2011). De façon générale l'exposition des petits à des événements traumatisants a été associée à des effets persistants sur leur épigénome. Une séparation précoce de la mère (Franklin et al., 2010) ou certaines formes de maltraitance (Yang et al., 2013) sont des exemples concrets de tels événements. Les chercheurs de l'Université McGill ont d'ailleurs identifié des patrons de méthylation anormaux dans les cellules de l'hippocampe de personnes ayant été abusées durant leur enfance (McGowan et al., 2009). Ensemble, ces publications suggèrent une influence significative du milieu familial sur la programmation épigénétique et la santé des personnes.

D'autres travaux ont aussi rapporté une influence persistante du milieu social sur la programmation épigénétique de l'enfant (Champagne, 2010; Szyf, 2011). En 2013, l'équipe du chercheur Michael S. Kobor de l'Université de Colombie-Britannique (UBC) au Canada a montré que les jeunes enfants (<1 an) se développant dans une famille dont la mère vivait un niveau de stress particulièrement intense portaient encore les marques épigénétiques de cette exposition dix ans plus tard (Essex et al., 2013). Pour Patrick McGowan et Moshe Szyf, il ne fait aucun doute que l'« adversité sociale » peut avoir un impact épigénétique sur le développement des fonctions cognitives et la santé mentale (McGowan et Szyf, 2010). D'ailleurs, il semble d'ailleurs que le statut socio-économique soit associé à une variation des patrons de méthylation de l'ADN à certains gènes (McGuinness et al., 2012). Ces altérations

épigénétiques imposées par la situation financière pourraient avoir des conséquences sur la santé mentale de populations défavorisées (Uddin et al., 2013).

D'autres recherches importantes ont permis d'observer une variation significative de la méthylation de l'ADN tout au long de la vie des personnes (Bjornsson et al., 2008). Parmi celles-ci, des études longitudinales impliquant des jumeaux monozygotes (identiques) ont permis de détecter une différenciation active, durant l'âge adulte, des épigénomes de ces frères et sœurs dont l'ADN est exactement le même. Cette individualisation épigénétique progressive pourrait aider à expliquer la susceptibilité inégale entre jumeaux face à certaines maladies; survenant probablement en fonction des habitudes de vie et de l'exposition environnementale (Fraga et al., 2005; Petronis, 2006; Talens et al., 2012; Wong et al., 2010).

Le caractère héréditaire – et potentiellement transmissible (transmission des variants acquis autrement que par l'exposition directe du fœtus ou des cellules germinales)¹² – des modifications épigénétiques est encore aujourd'hui sujet de controverses, puisqu'encore bien peu d'études ont pu mettre en évidence un tel mécanisme chez l'humain (Youngson et Whitelaw, 2008). Parmi celles-ci, la publication de deux articles importants par les chercheurs Gunnar Kaati de l'Institut Karolinska en Suède et Marcus Pembrey de l'Université Bristol en Angleterre enflamme encore aujourd'hui les discussions sur la possibilité d'une transmission transgénérationnelle chez l'humain. Dans cette étude, menée avec la participation des habitants d'un petit village isolé du nord de la Suède (Överkalix) et grâce à un répertoire civil élaboré et bien conservé de l'approvisionnement du village en nourriture, les chercheurs ont pu identifier une relation entre l'apport alimentaire des grands-pères à l'âge d'environ dix ans (entre 1890 et

¹² L'hérédité *intergénérationnelle* (HI) de variants épigénétiques peut être expliquée par l'exposition directe des cellules germinales ou reproductrices des parents (préconception), ou encore des cellules fœtales (durant la gestation). L'hérédité *transgénérationnelle* (HT) implique pour sa part un mécanisme actif de transmission (épigénétique ou autre) du variant des cellules exposées aux cellules non exposées. Dans l'étude d'Överkalix, les chercheurs peuvent conclure à une HT puisqu'une génération sépare les grands-pères exposés et des petits enfants affectés. Il semble donc que les torts causés aux petits enfants ne peuvent pas être expliqués seulement par l'exposition des cellules germinales des grands-pères. Une transmission active semble être à l'œuvre. Si l'étude avait été conduite avec les grands-mères, il aurait fallu s'assurer que celles-ci n'étaient pas exposées à l'élément perturbateur lorsqu'elles étaient enceintes, sans quoi les chercheurs n'auraient pas pu conclure hors de tout doute que l'impact sur la santé des petits enfants n'est pas dû à l'exposition directe des cellules germinales du fœtus. L'HT suggérée par l'étude d'Överkalix est particulièrement controversée parce qu'elle chambarde, dans une certaine mesure, les théories de l'évolution centrées sur le gène et pavent la voie pour des théories alternatives de l'évolution. Source: Thayer, Z. M., & Non, A. L. (2015). Anthropology meets epigenetics: Current and future directions. *American Anthropologist*, 117(4), 722-735.

1920) et le taux de mortalité des petits enfants. Cette corrélation était observée chez les garçons seulement (Kaati, Bygren, Pembrey et Sjöström, 2007; Pembrey et al., 2006). Ces résultats suggèrent qu'une transmission transgénérationnelle – et non simplement intergénérationnelle – de variants épigénétiques acquis est possible chez l'humain, plus particulièrement chez l'homme. Les chromosomes sexuels X et Y et le processus d'empreinte parentale seraient d'ailleurs impliqués. Cette étude suggère que l'épigénétique pourrait procurer une explication moléculaire à plusieurs phénomènes biologiques – quelque peu mystérieux lorsqu'analysés dans le cadre de la génétique classique – comme l'hérédité non mendélienne et le problème de l'hérédité manquante (« missing heritability »), une proportion de l'hérédité non explicable par l'altération de la séquence d'ADN (Trerotola, Relli, Simeone et Alberti, 2015).

L'épigénétique environnementale (ou sociale) pourrait mener à au moins quatre types d'intervention. Le premier type consiste en l'*élimination des causes* de l'altération des mécanismes épigénétiques. L'utilisation des produits chimiques « épigénotoxiques » par l'industrie agroalimentaire ou cosmétique, par exemple, devrait être bannie pour protéger la santé de la population. Le second type d'intervention – plus modeste et possiblement plus réaliste – consiste en une *réduction des risques à leur niveau minimal*. Si l'anxiété parentale est nuisible au développement de l'enfant, les programmes préventifs de santé publique devraient s'intéresser davantage à la situation sociale des familles, puisque d'améliorer les conditions de travail ou le statut socio-économique des parents, par exemple, pourrait avoir des effets bénéfiques notables pour la santé des enfants (Gesche, 2010).

Contrastant quelque peu avec ces mesures préventives, le développement de *produits pharmacologiques thérapeutiques* permettant de corriger les altérations épigénétiques néfastes serait une troisième option envisageable. En effet la « thérapie épigénétique » pourrait s'avérer nécessaire – à condition qu'elle soit disponible bien sûr – lorsqu'un variant épigénétique spécifique menace la santé d'une personne : « ...advances in epigenetic research technologies may eventually lead to nutritional, psychological, or even pharmacological therapies to reverse or mitigate some of the effects of poverty and social disadvantage on human health. » (Thayer et Non, 2015, p. 731). La détection de variants épigénétiques à risque chez les jeunes enfants pourrait, par exemple, faciliter le diagnostic précoce et le traitement de certaines maladies psychiatriques (Thomas, 2015). En revanche, si la science confirme que certaines injustices

sociales induisent des torts épigénétiques, nous pourrions nous demander dans quelle mesure il serait légitime de pallier ces risques pour la santé par des moyens pharmacologiques, sachant que certains pourraient vraisemblablement être prévenus par des moyens politiques. Enfin, la frontière entre interventions thérapeutiques et amélioratives n'étant pas toujours bien définie, le développement des connaissances épigénétique pourrait éventuellement conduire à certaines formes d'*amélioration humaine* (« human enhancement ») (Gesche, 2010). Par exemple, il est permis de croire que la modulation de l'expression d'un gène précis, grâce au contrôle biomédical des mécanismes épigénétiques, puisse un jour permettre l'optimisation d'une faculté cognitive comme la mémoire (Frick, Zhao et Fan, 2011).

La persistance des altérations épigénétiques possiblement influencées par les conditions de vie des personnes soulève l'importance de la prévention en santé publique (Rozek, Dolinoy, Sartor et Omenn, 2014). La recherche en épigénétique environnementale nous permet de mieux comprendre comment l'adversité sociale vécue par les personnes entre en étroite interaction avec leur corps et se traduit en problèmes de santé plus tard au cours de leur vie. Ce que nous savions déjà grâce à la recherche en épidémiologie, nous pouvons maintenant l'expliquer au niveau moléculaire. En d'autres termes, l'épigénétique nous permet d'aborder de plus près les relations de causalité entre l'environnement externe et la biologie humaine, même si la plupart des découvertes en épigénétique sociale demeurent à ce jour associatives (Park et Kobor, 2015). L'épigénétique nous offre par ailleurs un précieux instrument de mesure de l'exposition des personnes à divers perturbateurs environnementaux. En fait, les variants épigénétiques pourraient même être perçus dans certains cas comme des « biomarqueurs d'inégalités sociales »¹³ pouvant fournir des données fiables et convaincantes pour guider l'élaboration de politiques publiques préventives. Ces politiques pourraient avoir pour objectif, par exemple, de promouvoir la justice sociale *dans le but* de réduire les inégalités de santé observées dans la population (Marmot, Friel, Bell, Houweling et Taylor, 2008).

¹³ À notre connaissance, nous sommes les premiers à avoir employé l'expression *biomarqueurs d'inégalités sociales* pour parler des variants épigénétiques associés à des conditions sociales inégales entre les personnes ou les populations. Conférence : Dupras C. « L'épigénétique comme biomarqueur d'inégalités sociales ». *Politiques sociales et inégalités de santé : une perspective internationale*, Centre interuniversitaire québécois de statistiques sociales (CIQSS), Montréal (Canada), 7-9 mai 2014.

Problématique, objectifs et questions de recherche

En 2012, inspirée par les progrès fulgurants en épigénétique, la chercheuse Nessa Carey, de l'Imperial College de Londres, publie un livre de vulgarisation scientifique grand public dans lequel elle avance: « La révolution épigénétique est en cours » (Carey, 2012, p. 312). De façon plus spécifique, explique-t-elle :

The revolution that has happened very recently in biology is that for the first time we are actually starting to understand how amazing epigenetic phenomena are caused. We're no longer just seeing the large image, we can now analyse the individual dots that created it. Crucially, this means that we are finally starting to unravel the missing link between nature and nurture; how our environment talks to us and alters us, sometimes forever. (Carey, 2012, p. 7)

En effet, les découvertes récentes en épigénétique représentent pour plusieurs observateurs un bouleversement important de la science contemporaine, puisqu'elles s'inscrivent en porte-à-faux avec la génétique moléculaire de la fin du 20^e siècle. Comme l'observe l'anthropologue Margaret Lock (2015), l'épigénétique provoque « a partial shake-up of 'normal science' » et propose « a cautionary tale for genomic medicine » (Lock, 2015, p. 152). En faisant la lumière sur la plasticité de l'expression des gènes, l'épigénétique paraît effectivement s'opposer au fatalisme réducteur du déterminisme génétique et dans un sens, l'épigénétique représente la percée scientifique qui avait été tant « espérée » par les détracteurs de visions gène-centristes de l'identité et de la santé (Lewontin, Rose et Kamin, 1984; Nelkin et Lindee, 1995). Enfin, la science procurait des preuves matérielles tangibles qui assureraient à l'être humain « la victoire sur les gènes » (Der Spiegel, 2010), puisque dorénavant, « votre ADN n'est pas votre destin » (TIMES, 2010). Nous aurions maintenant une *capacité d'action accrue* sur la santé, que ce soit par des changements dans nos habitudes de vie, des stratégies de santé publique, ou encore une pharmacopée nouveau genre ciblant les mécanismes épigénétiques. En effet, c'est à la lumière de ces nouveaux pouvoirs sur la santé que plusieurs d'entre nous furent charmés par l'« allure séduisante » de l'épigénétique (Miller, 2010).

Pour le chercheur Randy Jirtle, de l'Université de Caroline du Nord aux États-Unis, l'épigénétique est littéralement « la chose la plus chaude en bioscience » (2011). En effet, l'épigénétique a connu au cours de la dernière décennie un franc succès auprès des grands organismes subventionnaires qui financent la recherche à travers le monde. Au Canada, les IRSC soutiennent activement depuis quelques années le *Consortium canadien de recherche en*

épigénétique, environnement et santé (CCREES), pour assurer à ce pays « un rôle de premier plan en épigénétique par la mise en application des découvertes » (CCREES, 2014). Aux États-Unis, le *National Institutes of Health* (NIH) vient tout juste de réitérer son appui à ce champ d'étude en annonçant un appel de soumissions « for projects involving human-based epigenomic research to identify and characterize the mechanisms by which social experiences affect gene function to influence health and disease in minority and health disparity populations » (NIH, 2016).

L'aspect novateur de l'épigénétique est aussi apprécié par un nombre croissant de théoriciens de l'évolution, qui entrevoient la mise en évidence de l'hérédité épigénétique comme la renaissance du lamarckisme et la chute des théories néodarwinistes¹⁴ (Gissis et Jablonka, 2011; Szyf, 2013). Pour certains chercheurs en SSH, l'épigénétique environnementale et les découvertes sur la transmission transgénérationnelle de traits épigénétiques acquis pourraient véritablement marquer, selon les critères du philosophe Thomas Kuhn (1962), un « changement de paradigme » en biologie moléculaire (Petronis, 2010).

L'aspect révolutionnaire de l'épigénétique n'est toutefois pas reconnu par tous. Alors que certains la perçoivent comme « une nouvelle façon de penser, un changement de paradigme, une révolution », d'autres la caractérisant comme « une mode, un engouement passager, un cafouillage du financement » de la recherche (Landecker et Panofsky, 2013, p. 4). Pour l'instant, l'applicabilité réelle des découvertes en interventions de santé demeure modeste. Le discours autour de l'épigénétique reste pour sa part largement spéculatif, parsemé de « tentative 'coulds' and hopeful 'mays' » (Pickersgill, Niewöhner, Müller, Martin et Cunningham-Burley, 2013, p. 434). D'ailleurs, il est remarquable de constater la rapidité avec laquelle l'enthousiasme entretenu jusqu'à tout récemment par le Projet Génome Humain et la pharmacogénomique semble avoir été détourné par l'épigénétique. Pour Meloni, un tel virage représente un matériel rêvé pour une « sociologie des attentes » envers la science (Meloni, 2015b, p. 117). Cette montée en puissance de l'épigénétique mérite d'être explorée sous la lentille des SSH, dans un contexte où le terme « épigénétique » est souvent galvaudé pour désigner *tout ce qui n'est pas génétique*.

¹⁴ Nous élaborerons davantage sur cette transition dans la partie A du Chapitre 1, portant sur les implications épistémologiques de l'épigénétique.

Jusqu'à présent, la plupart des discussions philosophiques au sujet de l'épigénétique sont issues du milieu *Sciences, Technologies et Société* (STS). Ces discussions ont porté surtout sur les implications épistémologiques de ce nouveau champ d'étude, en lien par exemple avec son impact sur la dichotomie nature vs culture et les théories de l'évolution. Quelques implications normatives ont été soulevées, mais globalement, l'épigénétique est demeurée dans l'angle mort de la bioéthique.¹⁵ Très peu de collègues se sont penchés de façon approfondie sur les implications éthiques, légales et sociales de l'épigénétique (EpiGELS). L'application responsable des connaissances issues de ce milieu en effervescence ne semble pas susciter le même engouement que d'autres thèmes dont l'intérêt et le nombre de publications ont explosé ces dernières années, comme les nanotechnologies (Ferrari, 2010; Johnson, 2007), la médecine personnalisée (génomique prédictive, pharmacogénomique) (Chadwick, 2014; Peterson-Iyer, 2008), la neuroéthique (lecture des pensées par *fMRI*, stimulation magnétique transcranienne) (Dubljević, Saigle et Racine, 2016; Greely, Ramos et Grady, 2016), les technologies de procréation assistée (dépistage génétique préimplantatoire, transfert mitochondrial) (Knoppers, Bordet et Isasi, 2006; Newson, Wilkinson et Wrigley, 2016) et les techniques d'édition de gènes comme Crispr-Cas9 (Baltimore et al., 2015; Krishan, Kanchan et Singh, 2016).

Pourquoi l'épigénétique passe-t-elle sous le radar de la bioéthique? Selon nous, au moins cinq raisons peuvent expliquer le faible taux d'engagement des chercheurs en bioéthique dans les discussions émergentes. Premièrement, il est possible que le champ de la bioéthique ne soit pas encore suffisamment bien équipé en matière de cadres d'analyse pour aborder les questions

¹⁵ Cette observation s'appuie sur ma connaissance de la littérature, mais également sur mon expérience personnelle dans plusieurs congrès nationaux et internationaux en bioéthique au cours des dernières années, comme par exemple aux rencontres de la *Société canadienne de bioéthique* (SCB), l'*International Association of Bioethics* (IAB), l'*European Society for Philosophy of Medicine and Healthcare* (ESPMH) et l'*European Association of Centres of Medical Ethics* (EACME). Très rares furent les occasions où je rencontrai des collègues qui s'intéressaient aux EpiGELS – et ce même parmi la communauté GELS (ex. lors du *CIHR GE3LS Meeting 2015*). Étonnamment, je n'ai jamais rencontré un chercheur qui faisait de l'EpiGELS son champ d'investigation principal. Par cette remarque, je ne voudrais surtout pas minimiser l'apport important de quelques auteurs du champ de la bioéthique aux discussions émergentes en bioéthique (qui seront présentées dans la partie B du chapitre 1) et d'initiatives avant-gardistes telles que le Bioethics Workgroup de l'*International Human Epigenome Consortium* (IHEC), dirigé par Dr Yann Joly du Centre de génomique et politiques (CGP) de l'Université McGill, ou encore le *Workshop Questioning Research in Epigenetics - a Multidisciplinary Approach*, organisé par Dr Emmanuelle Rial-Sebbag de l'INSERM en juin 2015 à Toulouse (France). J'aimerais ajouter que ces deux dernières années ont vu le nombre de publications sur les EpiGELS augmenter considérablement, annonçant un intérêt croissant pour l'épigénétique.

normatives relatives au développement d'une science comme l'épigénétique ayant peu d'application clinique imminente. L'analyse de l'impact social de l'épigénétique environnementale exige un niveau de réflexion macroscopique, à l'intersection de la santé publique, des politiques de santé et de l'écologie. Cette échelle d'analyse est plus rarement privilégiée par les partisans d'une bioéthique réduite à l'éthique biomédicale. Si l'éthique clinique et l'éthique de la recherche avec des êtres humains sont des axes relativement matures, l'éthique de l'application des connaissances aux politiques de santé – et particulièrement de la recherche fondamentale¹⁶ – est un sujet d'intérêt plus récent en bioéthique.¹⁷

Deuxièmement, les connaissances en épigénétique ne sont pas focalisées sur le développement d'une biotechnologie, d'un instrument technoscientifique permettant d'intervenir directement sur le corps humain ou ses parties.¹⁸ Elle ne suggère pas encore des interventions invasives, comme l'édition préimplantatoire des gènes d'un embryon conçu *in vitro* ou l'utilisation de nanorobots pour délivrer des médicaments *in situ*, et génère possiblement moins d'inquiétudes pour cette raison.

Troisièmement, la diversité et le niveau de complexité des mécanismes épigénétiques rendent la compréhension de ce champ encore plus difficile que la génétique par les personnes intéressées. Les chercheurs en bioéthique formés en épigénétique – ou suffisamment bien informés – sont extrêmement rares, ce qui diminue possiblement du même coup le nombre d'entre eux se percevant qualifiés pour en analyser la portée normative.

Quatrièmement, l'épigénétique environnementale étant encore à ses balbutiements, les preuves scientifiques sont encore limitées, peu reproduites et difficilement transférables des

¹⁶ Nous entendons la *recherche fondamentale* comme l'ensemble des investigations dont l'objectif est avant tout de comprendre certains phénomènes, comme par exemple l'origine du développement des maladies (ex. prévalence, associations, mécanismes), par contraste avec la *recherche clinique*, qui s'intéresse avant tout au contrôle actif et direct de ces phénomènes (ex. pharmacopée et technologies palliatives ou curatives).

¹⁷ Les philosophes et les chercheurs en sciences sociales s'intéressent depuis longtemps à la construction, à l'interprétation et à l'utilisation des sciences à différentes fins dans la société. Notons par exemple les travaux inspirants de Georges Canguilhem sur la définition des normes par le développement technoscientifique dans son ouvrage fondateur *Le normal et le pathologique* (1966), ou encore la « théorie de l'acteur-réseau » de Bruno Latour, qui nous permet de mieux comprendre l'élaboration d'un fait scientifique en tenant compte du contexte culturel et professionnel des chercheurs. Ce qui nous interpelle ici, c'est plutôt la nouveauté du champ de recherche bien spécifique que l'on associe au « programme stratégique » d'application des connaissances (AC), en tant que domaine d'étude et de pratique spécifique, tel que promu par les IRSC depuis environ cinq ans.

¹⁸ Il existe toutefois quelques exceptions comme le développement d'inhibiteurs des HDAC pour le traitement de certains cancers.

modèles expérimentaux à l'être humain. Ces problèmes rebutent plusieurs chercheurs en bioéthique, qui préfèrent ne pas se prononcer sur une science encore trop jeune (Juengst, Fishman, McGowan et Settersten, 2014).

Cinquièmement, les EpigELS semblent appréhendés par quelques chercheurs comme étant très similaires à ceux de la génétique. Pour eux, les nombreux mécanismes de régulation développés pour assurer la gestion responsable des produits de la recherche en génétique sont suffisants : l'épigénétique ne mérite pas à elle seule une attention « exceptionnelle » (Rothstein, 2013).

Si nous reconnaissons la pertinence des deux dernières observations, ainsi que les torts que peuvent causer la distorsion et l'exagération d'un fait scientifique par les médias et les chercheurs eux-mêmes (Joly, So, Saulnier et Dyke, 2016), nous contestons néanmoins l'influence dissuasive que ces phénomènes doivent avoir sur l'évaluation critique et approfondie des implications réelles *et* potentielles de l'épigénétique sur la société. S'il est possiblement trop tôt pour parler d'un changement de paradigme en biologie avec le développement des connaissances en épigénétique, il n'en demeure pas moins qu'un « tournant social » est en cours dans les sciences de la vie (Meloni, 2014b).

...recognition of exaggerated claims and controversial issues is not a sufficient reason to shy away from the potential of epigenetic research, especially when understood in sophisticated postgenomic frameworks. [T]he new reactive view of the genome that is emerging from postgenomics offer us enough conceptual elements to think in a different way the separation of the human world into a “biological” and a “social” domain that was characteristics of the century of the gene... (Meloni, 2015a, p. 129)

Du moins, la question de savoir si l'épigénétique est révolutionnaire ou non n'est peut-être pas celle qui mérite le plus d'attention.

Beyond the rather philosophical question whether epigenetics has initiated a paradigm shift in biology, it remains an important task for the observers of developments in science and technology to closely analyse the infrastructures [...] that support and drive knowledge practices in epigenetics, particularly with a view to their translations into public health. (Niewöhner, 2011, p. 293)

C'est dans cette optique qu'a été réalisée cette thèse, avec l'intention de caractériser la pertinence, la complexité et le contexte de l'analyse des implications normatives de l'épigénétique environnementale. Comme nous l'avons mentionné précédemment, il s'agit

avant tout d'un exercice de défrichage, ayant pour objectif général d'identifier différentes *zones de discussions* et de mettre en lumière l'épigénétique comme objet d'étude pour les chercheurs en bioéthique.

De façon plus spécifique, nous discuterons des diverses responsabilités morales qui semblent émerger (ou être mises en évidence) par le dévoilement des connaissances en épigénétique. Cette réflexion sur l'influence de la science sur l'attribution d'obligations morales s'appuie sur l'histoire des conséquences normatives de la recherche en génétique. Par le passé, des variants génétiques héréditaires ont été associés à une vulnérabilité accrue de certaines personnes ou populations face à diverses maladies. Les connaissances qui furent créées, puis diffusées, eurent pour effet de générer de nouvelles attentes envers le domaine biomédical et envers les individus. Du même coup, elles définirent de nouvelles responsabilités morales – suggérées par l'analyse théorique ou observées de façon empirique – qui eurent une influence considérable sur le comportement des personnes et les décisions politiques (Beckwith, 1993; Petersen, 1998; Rhodes, 1998). D'une certaine façon, le développement des connaissances en génétique eut pour effet d'étendre l'éthos de la santé à la surveillance publique et la gestion politique, biomédicale et comportementale des risques génétiques.

With the emergence of the genetically at risk person, genes themselves have been constituted, as what Foucault (1982) might term an 'ethical substance' that one works upon in relation to the self (genetic identity, reproduction, health) and in relation to others (siblings, marriage, children). [These practices] intersect with, and become allied to, contemporary norms of selfhood that stress autonomy, self-actualization, prudence, responsibility and choice. (Novas et Rose, 2000, p. 502)

Aujourd'hui, l'étude des implications éthiques, légales et sociales de la génétique – connu aussi sous l'acronyme GELS¹⁹ – s'est constituée en tant que domaine de spécialisation en bioéthique. Certains chercheurs en feront la vocation d'une vie tellement ce sujet est vaste et

¹⁹ L'acronyme *ELSI*, pour « Ethical, Legal and Social Issues or Implications », est couramment utilisé en bioéthique pour nommer l'étude des situations moralement sensibles émergeant avec le développement des sciences de la santé et des biotechnologies. La première allusion à ce terme est parfois attribuée à James Watson, qui aurait appelé le *National Institutes of Health* (NIH) dans les années 1980 à se pencher sérieusement, entre autres, sur la menace pour la vie privée de la détection de l'information génétique des individus. L'acronyme *ELSI* s'est ensuite répandu à d'autres technologies comme les neurosciences et les nanotechnologies. Plus tard, l'acronyme *GELS*, pour « Genomics Ethical, Legal and Social » implications a fait son apparition. Il distingue de façon explicite l'étude des enjeux rencontrés en génomique de ceux rencontrés dans d'autres champs de recherche et regroupe une communauté de chercheurs bien investis dans cette spécialité de la bioéthique. Source : Cook-Deegan, R. (1994). *Ethical, legal and social issues: A new social contract. The gene wars: Science, politics, and the human genome* (pp. 231-255): WW Norton & Company.

diversifié. De façon similaire, il serait pertinent d'analyser dans quelle mesure les découvertes en épigénétique participent (ou non) à l'émergence ou la mise en évidence de nouvelles responsabilités morales. Pour répondre à cet objectif, nous accorderons une attention toute spéciale aux particularités biologiques des mécanismes épigénétiques (article 1), ainsi qu'aux ambiguïtés scientifiques inhérentes à la recherche dans ce domaine (article 2). Nous nous pencherons aussi sur l'influence du contexte biopolitique de l'interprétation des connaissances scientifiques, pouvant ultimement influencer l'interprétation des découvertes en épigénétique et leur intégration à la santé publique (article 3).

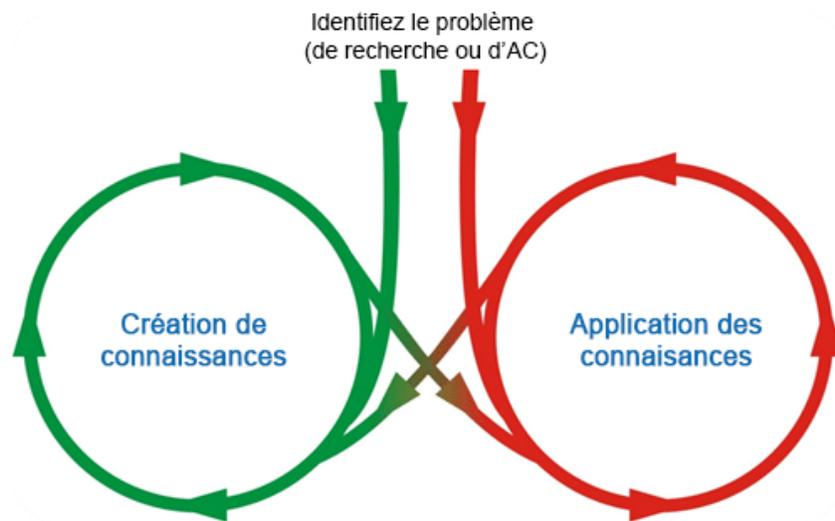


Figure 4. Cadre éthique du cycle des connaissances à la pratique

Cette thèse s'intéresse davantage à l'application des connaissances (AC), en rouge, qu'à la création des connaissances (CC), en vert. Source: IRSC (2014). Intégration de la dimension éthique au cycle des connaissances. *Instituts de la recherche en santé du Canada*, Gouvernement du Canada, <http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/48802.html?wbdisable=true>.

Pour les Instituts de la recherche en santé du Canada (IRSC), l'éthique doit être intégrée aux multiples et diverses étapes du « cycle des connaissances à la pratique ». Ce cycle est divisé en deux phases distinctives en étroite relation : la « création des connaissances » (CC) et

l'« application des connaissances » (AC)²⁰. L'éthique de la création des connaissances se concentre principalement sur l'éthique de la recherche avec des êtres humains et la conduite responsable de la recherche (intégrité scientifique). Elle regroupe des enjeux éthiques touchant par exemple à la sélection des participants à la recherche et la scientificité des résultats publiés, qui sont l'objet de discussions en bioéthique depuis ses débuts. L'éthique de l'application des connaissances est plus récente et s'intéresse, par exemple, à l'allocation des ressources limitées à diverses priorités en recherche et à l'accès équitable à l'innovation en santé (figure 4). Elle porte une attention spéciale aux obstacles pouvant interférer de façon indue avec l'utilisation appropriée des produits de la science (2014). Cette thèse se limite à l'éthique de l'AC.

Nous proposons une analyse en trois temps de l'AC de l'épigénétique, correspondant en fait à trois périodes marquantes de notre réflexion durant le parcours doctoral. Comme nous l'avons fait remarquer plus tôt, il nous semble important de reconnaître la chronologie des idées qui sont développées dans cette thèse, puisque chacune d'elles fût élaborée *en réaction* et *en guise de complément* aux précédentes. Il en résulte, nous l'espérons, une enrichissante appréciation de la complexité et de l'étendue du domaine de l'éthique de l'AC. Par ailleurs, l'idée de marquer une distinction méthodologique entre les trois approches empruntées est inspirée de l'éclairante analyse de Lawrence Gostin, qui observe au moins trois niveaux d'interaction entre l'éthique et la santé publique : « *ethics for public health* », « *ethics in public health* » et « *ethics of public health* » (Gostin, 2001). L'éthique *pour* la santé publique est souvent chargée par un objectif politique, orientée vers une fin prédéterminée. Elle se traduit par une sorte de plaidoyer général en faveur de la santé des populations. L'éthique *en* santé publique s'intéresse aux enjeux éthiques d'interventions spécifiques. Elle s'attarde donc aux valeurs en tension dans les situations particulières et détermine l'acceptabilité éthique des stratégies proposées. L'éthique *de* la santé publique regroupe l'éthique professionnelle et la valeur épistémique de différents types d'expertise en santé publique. De manière

²⁰ L'application des connaissances (ou « knowledge translation ») est : « un processus dynamique et itératif qui englobe la synthèse, la dissémination, l'échange de connaissances et l'application des connaissances conforme à l'éthique dans le but d'améliorer la santé de la population canadienne, d'offrir de meilleurs produits et services de santé et de renforcer le système de santé. [Celui-ci se produit par] interactions entre les chercheurs et les utilisateurs des connaissances, dont l'intensité, la complexité et le degré d'engagement peuvent varier en fonction de la nature de la recherche et des résultats ainsi que des besoins particuliers de chaque utilisateur des connaissances ». Source: (2014) « Intégration de la dimension éthique au cycle des connaissances » *Instituts de la recherche en santé du Canada*, Gouvernement du Canada, <http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/50024.html>

correspondante, notre analyse de l'épigénétique se développe autour de trois facettes de l'analyse philosophique que nous considérons essentielles à l'AC : l'approche *rhétorique* (axée sur la promotion d'un argument), l'approche *dialectique* (axée sur les contradictions internes apparentes d'un fait) et l'approche *réflexive* (axée sur le contexte de l'application d'un fait). Ces perspectives, que nous décrirons plus en détail sous peu, nous permettront de répondre à trois questions :

- 1. Propriétés biologiques particulières (perspective rhétorique) :** Puisque l'épigénétique établit, par contraste avec la génétique, un pont moléculaire et conceptuel entre l'environnement et la biologie humaine, quelles sont les implications de ce champ d'étude *pour la bioéthique et pour les politiques de santé*?
- 2. Ambiguïtés biologiques internes (perspective dialectique) :** Considérant la diversité et la complexité des mécanismes épigénétiques, comment faire pour identifier et attribuer de *nouvelles responsabilités morales* qui aient pour objectif de protéger la santé des personnes et des populations contre les risques épigénétiques?
- 3. Contexte de l'interprétation et de l'intégration des connaissances (perspective réflexive) :** Comment le *paysage technoscientifique, socio-économique et politique* contemporain peut-il favoriser et/ou nuire à l'AC de l'épigénétique, et inversement, comment l'AC en l'épigénétique peut-elle modifier ce paysage?

Structure de la thèse

Cette thèse est divisée en quatre chapitres²¹. Le premier chapitre propose une revue exhaustive de la littérature pertinente en deux parties²². Une première partie, *descriptive* (partie A), rapporte avant tout les analyses épistémologiques de l'épigénétique présentées par les chercheurs en SSH. Une seconde partie, *prescriptive* (partie B), rapporte les implications normatives potentielles de l'épigénétique sur diverses thématiques d'intérêt en éthique, telles que suggérées à ce jour par la littérature²³. La méthode employée pour la revue de littérature présentée aux parties A et B est la même, seule la nature des thématiques relevées diffère. C'est pourquoi nous n'avons pas consacré un chapitre entier à chacune d'elles. Les trois chapitres qui suivent présentent des analyses conceptuelles de l'éthique de l'AC en épigénétique. Elles font l'objet de publications évaluées par les pairs dans des revues bien établies en bioéthique.

La partie A du chapitre 1 s'intéresse principalement à l'impact des découvertes en épigénétique sur la tension nature *vs* culture (« Nature *vs* Nurture »), omniprésente dans les écrits en philosophie et en sciences sociales. Nous verrons comment l'épigénétique problématise le dualisme inhérent à cette opposition, en faisant le pont entre les traits biologiques (nature) et les phénomènes socio-environnementaux (culture) au niveau moléculaire. La partie A sera divisée en trois sous-sections, qui correspondent à trois angles d'analyse épistémologique observés dans la littérature : la socialisation du concept de nature, la biologisation du concept de culture et les implications épistémiques d'un rapprochement entre ces deux concepts. La diversité des perspectives rapportées reflète le caractère interdisciplinaire des discussions en cours. Les thèmes abordés dans ce chapitre émergent principalement du domaine STS. Bien que certains auteurs de ce domaine prennent à l'occasion position sur les implications normatives de l'épigénétique, nous avons préféré réserver ce niveau d'analyse pour la partie B.

²¹ Pour l'instant, le chapitre 1 ne fait pas l'objet d'une publication. Quelques revues francophones ont cependant manifesté le désir de publier une revue de littérature sur les EpigELS.

²² La revue de littérature présentée dans cet ouvrage n'est pas systématique. Il s'agit d'un « scoping review » que nous qualifions d'exhaustif dans la mesure où, par méthode « boule de neige », nous avons identifié un nombre limité de publications pertinentes portant sur le sujet à l'étude, jusqu'à saturation des thèmes abordés. Nous aimerions aussi faire remarquer que nous nous sommes attardés principalement à la littérature en SSH et non pas à l'ensemble des interprétations des chercheurs en biologie moléculaire au sujet des implications éthiques, légales et sociales leur propre champ de recherche.

²³ La littérature évolue rapidement au sujet d'un fait d'actualité comme l'épigénétique. Nous croyons avoir rapporté les publications les plus importantes jusqu'au 1er janvier 2016.

La partie B du chapitre 1 se concentre sur l'émergence progressive d'études que nous avons désignées plus haut comme appartenant au domaine EpigELS. La teneur des discussions rapportées dans ce chapitre est politique et parfois polémique, puisqu'elles soulèvent la sensibilité éthique d'un champ de recherche encore très jeune. Les quatre sous-sections de la partie B reflètent donc les propos à « portée éthique » les plus souvent observés: la justice distributive (environnementale et intergénérationnelle); les responsabilités morales (collectives, parentales et individuelles); les lois, règles et politiques publiques (régulation applicable, applicabilité du 'tort system'); la stigmatisation, la discrimination et l'eugénisme (stigmatisation parentale et discrimination de genre, racisme et eugénisme); et confidentialité et vie privée. Les auteurs des articles analysés proviennent encore une fois d'une diversité de champs d'expertise, comme l'anthropologie, le droit, l'éthique, la géographie, la philosophie, la psychologie, les sciences politiques et la sociologie.

Le chapitre 2 amorce une analyse en trois temps de l'épigénétique comme objet d'étude en éthique de l'AC (figure 5). Nous commençons en entreprenant une comparaison générale des différences les plus marquées entre l'épigénétique et la génétique, qui nous permettra d'identifier certains éléments novateurs de cette nouvelle science et ce qu'ils signifient pour le champ de la bioéthique. L'analyse présentée a été retravaillée avec la collaboration du directeur des programmes de bioéthique Professeur Bryn Williams-Jones et de ma directrice de recherche Professeure Vardit Ravitsky, tous deux coauteurs sur un article publié dans la revue *Bioethics* en 2014 et dont le titre est « Epigenetics and the environment in bioethics ». L'argument principal qui y est proposé consiste à s'appuyer sur les découvertes récentes en épigénétique pour relever l'importance de la protection de l'environnement et de la justice sociale sur la santé publique et du même coup, souligner la pertinence d'une approche pottérienne²⁴ de la bioéthique pour pallier les insuffisances de la bioéthique nord-américaine. En faisant ressortir l'interaction entre les conditions de vie des personnes et l'expression des gènes, nous suggérons que

²⁴ Van Rensselaer Potter (1911-2001) est reconnu par plusieurs comme le père fondateur de la bioéthique. Cependant, sa vision de la bioéthique, intéressée entre autres par la protection de l'environnement pour la survie de l'humanité, ne semble pas s'être matérialisée et avoir perduré dans la bioéthique nord-américaine contemporaine – surtout axée sur l'éthique biomédicale de l'Université de Georgetown et d'André Hellegers.

l'épigénétique représente un argument supplémentaire de poids (perspective rhétorique²⁵), cette fois à l'échelle moléculaire, pour promouvoir l'équité et faire ressortir les responsabilités de nature avant tout préventives des parties potentiellement impliquées dans la programmation épigénétique de la santé d'autrui.

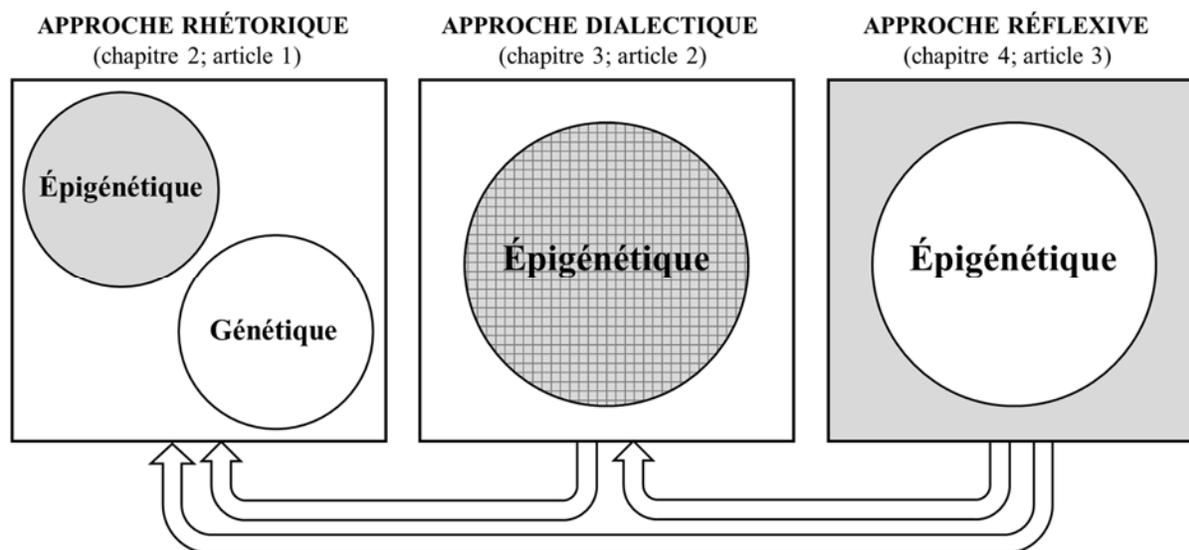


Figure 5. Analyse en trois temps de l'application des connaissances

L'accent des articles est surligné en gris. *Approche rhétorique* : promotion de la particularité du nouveau champ d'étude considéré comme entité homogène. *Approche dialectique* : identification des subtilités scientifiques et contradictions internes apparentes par dissection du nouveau champ d'étude, considéré comme entité hétérogène. *Approche réflexive* : contextualisation de l'application des connaissances issues du nouveau champ d'étude.

Le chapitre 3 poursuit notre investigation en trois temps, par l'élaboration d'une analyse détaillée sur le thème de la responsabilité morale qui avait été abordé dans le chapitre précédent

²⁵ L'approche *rhétorique* que nous adoptons au chapitre 2 s'inspire d'une conception aristotélicienne d'un « art de persuader » qui ne repose pas seulement sur l'argumentaire strictement factuel, mais qui inclut également des stratégies communicationnelles, comme les figures de style, pour mousser la crédibilité d'un argument et/ou préparer une audience spécifique à recevoir et adhérer à cet argument. Pour Aristote, la rhétorique peut – et même doit, à l'occasion – être employée pour mettre en valeur une idée que l'on présume juste et bien fondée auprès d'un public *a priori* récalcitrant. Le public visé par notre approche rhétorique de l'AC en épigénétique est la communauté des bioéthiciens nord-américains dont l'intérêt, le discours et la pratique sont réservés à une éthique biomédicale centrée sur la clinique et qui ne sont que très peu engagés dans les discussions autour des déterminants sociaux de la santé, des enjeux de santé publique et des préoccupations environnementales. Source : Rapp, C. (2010). Aristotle's Rhetoric. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. Site web accédé le 27 février 2017 au lien : <https://plato.stanford.edu/archives/spr2010/entries/aristotle-rhetoric/>

de façon superficielle. Il ne s'agit plus par contre de caractériser l'épigénétique par rapport à la génétique. Au contraire, l'attention est transportée sur les contradictions internes qui semblent apparaître en étudiant les subtilités scientifiques de l'épigénétique elle-même – c'est-à-dire lorsqu'on cesse de décrire ce nouveau champ de recherche comme étant similaire ou différent de la génétique. L'argumentaire présenté dans ce chapitre a été développé grâce à la contribution importante de Professeure Ravitsky, puis publié en tant qu'« extended essay » en 2016 dans la revue évaluée par les pairs *Journal of Medical Ethics*, sous le titre « The ambiguous nature of epigenetic responsibility ». En disséquant les propriétés de différents mécanismes et modifications épigénétiques, nous identifions deux « ambiguïtés biologiques » majeures, qui viennent compliquer de façon significative l'identification et l'attribution de responsabilités morales en lien avec le développement des connaissances en épigénétique. Ces ambiguïtés, nous le suggérons, s'organisent autour des concepts de *normalité épigénétique* et de *plasticité épigénétique*. Face à ce nouveau degré de complexité de l'appréciation normative de l'épigénétique, on ne peut désormais plus parler de la responsabilité épigénétique, mais d'une multitude de responsabilités épigénétiques divergeant sur plusieurs plans. Selon nous, cet article propose une alternative convaincante à la vision quelque peu réductrice de la « responsabilité épigénétique » élaborée quelques années plus tôt par la politologue Maria Hedlund (2013), qui attribuait la responsabilité épigénétique à l'État en bloc et de façon simplement prospective. Cet article répond aux limites de l'analyse présentée au Chapitre 2, grâce à une approche dialectique²⁶ centrée sur les tensions internes de notre objet d'étude.

Le chapitre 4 de la thèse complète notre analyse en trois temps. L'attention est déplacée cette fois sur le contexte biopolitique dans lequel est enlisée – donc se construit, s'exprime, se

²⁶ L'approche *dialectique* que nous adoptons au chapitre 3 (article 2), par contraste avec l'approche rhétorique du chapitre précédent, est fondée sur la prémisse que tout phénomène (synthèse) résulte de forces en tension (thèse et antithèse), parfois imperceptibles en première analyse. Grâce à cette perspective analytique, un objet d'étude comme les mécanismes épigénétiques peut être finement disséquer de façon à caractériser les diverses parties et propriétés qui le composent. La « mémoire épigénétique » de l'exposition des cellules à divers environnements, par exemple, n'est possible que par la combinaison de deux propriétés au moins en apparence contradictoires des variants épigénétiques : la plasticité et la stabilité. Faire la lumière sur ces propriétés en tension, dans le second article, ouvrira la voie vers une analyse plus riche, plus subtile et plus profonde des implications normatives de l'épigénétique, qui ira désormais au-delà d'une appréciation générale et surtout pré-orientée de l'objet d'étude. En somme, la différence majeure entre les deux premières approches suggérées peut être résumée ainsi: « While dialectic tries to test the consistency of a set of sentences, rhetoric tries to achieve the persuasion of a given audience ». Source : Rapp, C. (2010). Aristotle's Rhetoric. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. Site web accédé le 27 février 2017 au lien : <https://plato.stanford.edu/archives/spr2010/entries/aristotle-rhetoric/>

comprend et se réalise – l’AC en épigénétique. De façon plus spécifique, nous verrons comment le mouvement socio-économique néolibéral, couplé aux courants de *molécularisation* de la santé et de *biomédecinalisation* des sphères de la vie, peut entrer en interaction avec l’AC en épigénétique. D’abord, nous prévoyons que ce contexte favorise l’application clinique (« clinical translation ») de l’épigénétique, principalement technoscientifique/biomédicale et curative, au détriment de son application aux politiques de santé (« policy translation »), axée avant tout sur la précaution et la prévention par l’élaboration de politiques publiques. Ensuite, nous suggérons que l’épigénétique, contre toute attente, pourrait contribuer à renforcer ce que nous appelons le « ‘régime de vérité’ néolibéral » sous-jacent, si seulement l’application clinique de l’épigénétique est retenue. Selon nous, une boucle de rétroaction positive est susceptible de se produire à travers quatre canaux (ou processus) communs à l’application clinique de l’épigénétique et au contexte biopolitique contemporain : l’*internalisation*, l’*isolement* (« isolation »), la *marchandisation* (« commodification ») et la *technologisation*. Cette approche réflexive²⁷ est le point culminant de notre analyse. Elle nous rappelle que l’AC ne se produit pas en vase clos et que de multiples forces agissent sur elle. Ce troisième et dernier article de la thèse a lui aussi été développé avec la participation active de Professeure Ravitsky. Il a fait l’objet d’une publication intitulée « Epigenetics in the Neoliberal ‘Regime of Truth’ : A Biopolitical Perspective on Knowledge Translation » dans la revue évaluée par les pairs *Hastings Center Report*. Il consiste lui aussi en un regard critique constructif sur les arguments avancés dans les articles précédents. En réponse à l’article 1, il conteste la mobilisation d’arguments biologiques issus de l’échelle moléculaire pour promouvoir la protection de l’environnement et la justice sociale. En réponse à l’article 2, il prévient que la seule prise en

²⁷ L’approche *réflexive* que nous adoptons au chapitre 4 (article 3), consiste en une analyse du contexte et des prédispositions propres aux interprètes/utilisateurs des connaissances, pouvant affecter – et être affectées par – l’AC en épigénétique. Il s’agit donc d’une analyse « en boucle », qui ne s’intéresse pas simplement à l’effet unidirectionnel du paysage biopolitique sur l’AC, mais aussi à l’effet de l’AC sur ce paysage biopolitique, ainsi qu’aux multiples facettes et interactions qu’ils partagent. Notre approche réflexive, bien qu’elle s’intéresse pour sa part à l’interprétation et intégration des connaissances, et non à la production technique des connaissances, est tout de même grandement inspirée par – et peut être résumée à – la conception suivante de la réflexivité : « The etymological root of the word ‘reflexive’ means ‘to bend back upon oneself’. In research terms this can be translated as thoughtful, self-aware analysis of the intersubjective dynamics researcher and the researched. Reflexivity requires critical self-reflection of the ways in which researchers’ social background, assumptions, positioning, and behavior impact on the research process. » Source: Finlay, L., & Gough, B. (2003). *Reflexivity: A practical guide for researchers in health and social sciences*. Oxford UK: Blackwell Science Ltd, p.ix.

considération des subtilités scientifiques est insuffisante à l'identification et l'attribution des responsabilités morales épigénétiques, puisque les forces et les barrières qu'exerce le contexte biopolitique sur l'AC sont elles aussi déterminantes.

Vous trouverez à l'annexe 1 un quatrième article, dans lequel nous nous penchons sur les enjeux éthiques récemment soulevés par l'identification de risques épigénétiques pour la santé des enfants conçus par les techniques de procréation assistée.²⁸ De façon générale, nous y discutons d'un conflit moral que pourraient vivre prochainement les professionnels de la santé reproductive si certaines de leurs obligations entrent en tension, comme la promotion de l'autonomie procréative des parents d'intention et la protection des intérêts de l'enfant à venir. Nous nous intéressons, plus spécifiquement, aux contraintes philosophiques imposées dans ce débat par le « problème de non-identité », à la difficulté de déterminer les risques devant être communiqués aux parents d'intention et à l'importance de favoriser leur consentement libre et éclairé dans la mesure du possible. Cet article a été développé dans le cadre d'une collaboration avec Marie-Christine Roy, étudiante à la maîtrise en bioéthique, et notre directrice de recherche commune, Professeure Ravitsky. Il a été accepté le 21 février 2017 sous condition de révisions mineures par le *Journal of the Developmental Origins of Health and Diseases* (JDOHAD). J'ai contribué activement à l'écriture et la révision de cet article et le thème est directement lié aux questions de recherche de ma thèse. Toutefois, puisque je ne suis pas le premier auteur sur cet ouvrage, nous l'avons exclu du corps de la thèse et inclus comme lecture complémentaire à votre disposition. Il nous semble illustrer particulièrement bien le genre d'enjeux éthiques très concrets pouvant émerger des découvertes issues de la recherche en épigénétique.

²⁸ Roy, M. C., Dupras, C., & Ravitsky, V. (2017). The epigenetic effects of assisted reproductive technologies: ethical considerations. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 1-7.
DOI: <https://doi.org/10.1017/S2040174417000344>

Références

- Baltimore, D., Berg, P., Botchan, M., Carroll, D., Charo, R. A., Church, G., . . . Fenner, M. (2015). A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science*, 348(6230), 36-38.
- Barnes, B. et Dupré, J. (2011). *Genomes and What to Make of Them*. London IL: The University of Chicago Press.
- Bateson, P. (2014). Evolution, epigenetics and cooperation. *Journal of biosciences*, 39(2), 191-200.
- Beck, S. et Rakyán, V. K. (2008). The methylome: Approaches for global DNA methylation profiling. *TRENDS in Genetics*, 24(5), 231-237.
- Beckwith, J. (1993). A historical view of social responsibility in genetics. *BioScience*, 43(5), 327-333.
- Bjornsson, H. T., Sigurdsson, M. I., Fallin, M. D., Irizarry, R. A., Aspelund, T., Cui, H., . . . Harris, T. B. (2008). Intra-individual change over time in DNA methylation with familial clustering. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 299(24), 2877-2883.
- Bonasio, R., Tu, S. et Reinberg, D. (2010). Molecular signals of epigenetic states. *Science*, 330(6004), 612-616.
- Brooke, J. L. et Larsen, C. S. (2014). The nurture of nature: Genetics, epigenetics, and environment in human biohistory. *The American Historical Review*, 119(5), 1500-1513.
- Carey, N. (2012). *The Epigenetics Revolution: How Modern Biology is Rewriting Our Understanding of Genetics, Disease, and Inheritance*. Columbia University Press.
- Casals-Casas, C. et Desvergne, B. (2011). Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annual review of physiology*, 73, 135-162.
- Castel, S. E. et Martienssen, R. A. (2013). RNA interference in the nucleus: roles for small RNAs in transcription, epigenetics and beyond. *Nature reviews genetics*, 14(2), 100-112.
- CCREES. (2014). Consortium canadien de recherche en épigénétique, environnement et santé. Repéré le 20 janvier 2017 à <http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/43602.html>
- Chadwick, R. (2014). Ethical issues in personalized medicine. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 10(4), 171-174.
- Champagne, F. A. (2010). Epigenetic influence of social experiences across the lifespan. *Developmental psychobiology*, 52(4), 299-311.

- Collotta, M., Bertazzi, P. et Bollati, V. (2013). Epigenetics and pesticides. *Toxicology*, 307, 35-41.
- Cruickshank, M., Oshlack, A., Theda, C., Davis, P., Martino, D., Sheehan, P., . . . Craig, J. (2013). Analysis of epigenetic changes in survivors of preterm birth reveals the effect of gestational age and evidence for a long term legacy. *Genome Medicine*, 5(10), 96.
- Curley, J. P., Mashoodh, R. et Champagne, F. A. (2011). Epigenetics and the origins of paternal effects. *Hormones and behavior*, 59(3), 306-314.
- Der Spiegel. (2010). Der Sieg Über Die Gene. Repéré le 21 février 2017 à <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-73109479.html>
- Dolinoy, D. C., Weidman, J. R., Waterland, R. A. et Jirtle, R. L. (2006). Maternal genistein alters coat color and protects A vy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environmental Health Perspectives*, 114(4), 567-572.
- Dubljević, V., Saigle, V. H. et Racine, E. (2016). The bright future of neuroethics. *Neuroethics*, 9(2), 103-105.
- Durham, A. L., Wiegman, C. et Adcock, I. M. (2011). Epigenetics of asthma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1810(11), 1103-1109.
- Essex, M. J., Thomas Boyce, W., Hertzman, C., Lam, L. L., Armstrong, J. M., Neumann, S. et Kobor, M. S. (2013). Epigenetic vestiges of early developmental adversity: childhood stress exposure and DNA methylation in adolescence. *Child development*, 84(1), 58-75.
- Esteller, M. (2008). Epigenetics in cancer. *New England Journal of Medicine*, 358(11), 1148-1159.
- Feng, Y., Jankovic, J. et Wu, Y.-C. (2015). Epigenetic mechanisms in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 349(1), 3-9.
- Ferrari, A. (2010). Developments in the debate on nanoethics: traditional approaches and the need for new kinds of analysis. *NanoEthics*, 4(1), 27-52.
- Fraga, M. F., Ballestar, E., Paz, M. F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M. L., . . . Benitez, J. (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(30), 10604-10609.
- Franklin, T. B., Russig, H., Weiss, I. C., Groeff, J., Linder, N., Michalon, A., . . . Mansuy, I. M. (2010). Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biological psychiatry*, 68(5), 408-415.
- Frick, K. M., Zhao, Z. et Fan, L. (2011). The epigenetics of estrogen: epigenetic regulation of hormone-induced memory enhancement. *Epigenetics*, 6(6), 675-680.

- Gesche, A. H. (2010). Taking a First Step: Epigenetic Health and Responsibility. Dans A. G. Haslberger (dir.), *Epigenetics and Human Health: Linking Hereditary, Environmental and Nutritional Aspects* (p. 281-285). Weinheim: Wiley-Blackwell.
- Gissis, S. et Jablonka, E. (2011). *Transformations of Lamarckism: From Subtle Fluids to Molecular Biology*. London: MIT Press.
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Cooper, C. et Thornburg, K. L. (2008). Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *New England Journal of Medicine*, 359(1), 61-73.
- Goldberg, A. D., Allis, C. D. et Bernstein, E. (2007). Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*, 128(4), 635-638.
- Gostin, L. O. (2001). Public health, ethics, and human rights: A tribute to the late Jonathan Mann. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 29(2), 121-130.
- Grafodatskaya, D., Chung, B., Szatmari, P. et Weksberg, R. (2010). Autism spectrum disorders and epigenetics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(8), 794-809.
- Greely, H. T., Ramos, K. M. et Grady, C. (2016). Neuroethics in the age of brain projects. *Neuron*, 92(3), 637-641.
- Haig, D. (2004). The (dual) origin of epigenetics. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 69, 1-4.
- Halfmann, R. et Lindquist, S. (2010). Epigenetics in the extreme: prions and the inheritance of environmentally acquired traits. *Science*, 330(6004), 629-632.
- Hasan, A., Mitchell, A., Schneider, A., Halene, T. et Akbarian, S. (2013). Epigenetic dysregulation in schizophrenia: molecular and clinical aspects of histone deacetylase inhibitors. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 263(4), 273-284.
- He, Y.-F., Li, B.-Z., Li, Z., Liu, P., Wang, Y., Tang, Q., . . . Li, L. (2011). Tet-mediated formation of 5-carboxylcytosine and its excision by TDG in mammalian DNA. *Science*, 333(6047), 1303-1307.
- Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., Putter, H., Blauw, G. J., Susser, E. S., . . . Lumey, L. H. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(44), 17046-17049.
- Herring, S. W. (1993). Formation of the vertebrate face epigenetic and functional influences. *American Zoologist*, 33(4), 472-483.
- Holliday, R. (1990). Mechanisms for the control of gene activity during development. *Biological Reviews*, 65(4), 431-471.

- Holliday, R. (1994). Epigenetics: an overview. *Developmental genetics*, 15(6), 453-457.
- Holoch, D. et Moazed, D. (2015). RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression. *Nature reviews genetics*, 16(2), 71-84.
- INSERM. (2015). Dossiers d'information: Épigenétique. Repéré le 18 janvier 2017 à <http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/epigenetique>
- IRSC. (2014). Intégration de la dimension éthique au cycle des connaissances à la pratique. Repéré le 20 janvier 2017 à <http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/48802.html#fig1>
- Jablonka, E. et Lamb, M. J. (2002). The changing concept of epigenetics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 981(1), 82-96.
- Jan Gurley, R. (2011). Epigenetics: The hottest topic in bioscience. Repéré le 20 janvier 2017 à <http://www.centerforhealthjournalism.org/blogs/epigenetics-and-you-hottest-topic-biosciences>
- Jenuwein, T. et Allis, C. D. (2001). Translating the histone code. *Science*, 293(5532), 1074-1080.
- Jirtle, R. L. et Skinner, M. K. (2007). Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature reviews genetics*, 8(4), 253-262.
- Johnson, D. G. (2007). Ethics and technology 'in the making': An essay on the challenge of nanoethics. *NanoEthics*, 1(1), 21-30.
- Joly, Y., So, D., Saulnier, K. et Dyke, S. O. (2016). Epigenetics ELSI: Darker Than You Think? *TRENDS in Genetics*, 32(10), 591-592.
- Jones, P. A. (2012). Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nature reviews genetics*, 13(7), 484-492.
- Juengst, E. T., Fishman, J. R., McGowan, M. L. et Settersten, R. A. (2014). Serving epigenetics before its time. *TRENDS in Genetics*, 30(10), 427-429.
- Kaati, G., Bygren, L. O., Pembrey, M. et Sjöström, M. (2007). Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity. *European Journal of Human Genetics*, 15(7), 784-790.
- Klose, R. J. et Bird, A. P. (2006). Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends in biochemical sciences*, 31(2), 89-97.
- Knopik, V. S., Maccani, M. A., Francazio, S. et McGeary, J. E. (2012). The epigenetics of maternal cigarette smoking during pregnancy and effects on child development. *Development and psychopathology*, 24(4), 1377-1390.

- Knoppers, B. M., Bordet, S. et Isasi, R. M. (2006). Preimplantation genetic diagnosis: An overview of socio-ethical and legal considerations. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 7, 201-221.
- Krishan, K., Kanchan, T. et Singh, B. (2016). Human genome editing and ethical considerations. *Science and engineering ethics*, 22(2), 597-599.
- Landecker, H. et Panofsky, A. (2013). From social structure to gene regulation, and back: A critical introduction to environmental epigenetics for sociology. *Annual Review of Sociology*, 39(1), 333-357.
- Lewontin, R. C., Rose, S. et Kamin, L. J. (1984). *Not in our Genes: Biology, Ideology, and Human Nature*. New-York: Pantheon Books.
- Liu, Y., Balaraman, Y., Wang, G., Nephew, K. P. et Zhou, F. C. (2009). Alcohol exposure alters DNA methylation profiles in mouse embryos at early neurulation. *Epigenetics*, 4(7), 500-511.
- Lock, M. (2015). Comprehending the body in the era of the epigenome. *Current Anthropology*, 56(2), 151-177.
- Loi, M., Del Savio, L. et Stupka, E. (2013). Social epigenetics and equality of opportunity. *Public health ethics*, 6(2), 142-153.
- Lord, J. et Cruchaga, C. (2014). The epigenetic landscape of Alzheimer's disease. *Nature neuroscience*, 17(9), 1138-1140.
- Marmot, M., Friel, S., Bell, R., Houweling, T. A. J. et Taylor, S. (2008). Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. *The Lancet*, 372(9650), 1661-1669.
- Martínez, J. A., Milagro, F. I., Claycombe, K. J. et Schalinske, K. L. (2014). Epigenetics in adipose tissue, obesity, weight loss, and diabetes. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 5(1), 71-81.
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., . . . Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature neuroscience*, 12(3), 342-348.
- McGowan, P. O. et Szyf, M. (2010). The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes. *Neurobiology of disease*, 39(1), 66-72.
- McGuinness, D., McGlynn, L. M., Johnson, P. C. D., MacIntyre, A., Batty, G. D., Burns, H., . . . McConnachie, A. (2012). Socio-economic status is associated with epigenetic differences in the pSoBid cohort. *International journal of epidemiology*, 41(1), 151-160.

- Medawar, P. B. et Medawar, J. S. (1983). *Aristotle to Zoos*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Meloni, M. (2014). How biology became social, and what it means for social theory. *The Sociological Review*, 62(3), 593-614.
- Meloni, M. (2015a). Epigenetics for the social sciences: justice, embodiment, and inheritance in the postgenomic age. *New Genetics and Society*, 34(2), 125-151.
- Meloni, M. (2015b). Heredity 2.0: the epigenetics effect. *New Genetics and Society*, 34(2), 117-124.
- Miller, G. (2010). The seductive allure of behavioral epigenetics. *Science*, 329(5987), 24-27.
- Minucci, S. et Pelicci, P. G. (2006). Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nature Reviews Cancer*, 6(1), 38-51.
- Moradian, A., Kalli, A., Sweredoski, M. J. et Hess, S. (2014). The top-down, middle-down, and bottom-up mass spectrometry approaches for characterization of histone variants and their post-translational modifications. *Proteomics*, 14(4-5), 489-497.
- Nelkin, D. et Lindee, M. S. (1995). *The DNA Mystique: The Gene as Cultural Icon*. New-York: WH Freeman and Co.
- Newson, A. J., Wilkinson, S. et Wrigley, A. (2016). Ethical and legal issues in mitochondrial transfer. *EMBO molecular medicine*, 8(6), 589-591.
- Niewöhner, J. (2011). Epigenetics: Embedded bodies and the molecularisation of biography and milieu. *BioSocieties*, 6(3), 279-298.
- NIH. (2016). The National Institutes of Health (NIH) to fund research on social epigenomics, health disparities in minorities. Repéré le 20 janvier 2017 à <https://www.genomeweb.com/research-funding/nih-fund-research-social-epigenomics-health-disparities-minorities>
- Novas, C. et Rose, N. (2000). Genetic risk and the birth of the somatic individual. *Economy and society*, 29(4), 485-513.
- Oberlander, T. F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S. et Devlin, A. M. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3(2), 97-106.
- Ordovas, J. M. et Smith, C. E. (2010). Epigenetics and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, 7(9), 510-519.
- Park, M. et Kobor, M. S. (2015). The potential of social epigenetics for child health policy. *Canadian Public Policy*, 41(suppl. 2), S89-S96.

- Pembrey, M. E., Bygren, L. O., Kaati, G., Edvinsson, S., Northstone, K., Sjöström, M. et Golding, J. (2006). Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *European Journal of Human Genetics*, 14(2), 159-166.
- Petersen, A. (1998). The new genetics and the politics of public health. *Critical Public Health*, 8(1), 59-71.
- Peterson-Iyer, K. (2008). Pharmacogenomics, ethics, and public policy. *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 18(1), 35-56.
- Petronis, A. (2006). Epigenetics and twins: three variations on the theme. *TRENDS in Genetics*, 22(7), 347-350.
- Petronis, A. (2010). Epigenetics as a unifying principle in the aetiology of complex traits and diseases. *Nature*, 465(7299), 721-727.
- Pickersgill, M., Niewöhner, J., Müller, R., Martin, P. et Cunningham-Burley, S. (2013). Mapping the new molecular landscape: social dimensions of epigenetics. *New Genetics and Society*, 32(4), 429-447.
- Relton, C. L. et Smith, G. D. (2010). Epigenetic epidemiology of common complex disease: prospects for prediction, prevention, and treatment. *PLoS medicine*, 7(10), e1000356.
- Rhodes, R. (1998). Genetic links, family ties, and social bonds: rights and responsibilities in the face of genetic knowledge. *Journal of Medicine and Philosophy*, 23(1), 10-30.
- Richards, E. J. (2006). Inherited epigenetic variation—revisiting soft inheritance. *Nature reviews genetics*, 7(5), 395-401.
- Robertson, K. D. et Jones, P. A. (2000). DNA methylation: past, present and future directions. *Carcinogenesis*, 21(3), 461-467.
- Rodríguez-Paredes, M. et Esteller, M. (2011). Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nature medicine*, 330-339.
- Rothstein, M. (2013). Epigenetic exceptionalism. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 41(3), 733-736.
- Rothstein, M. A., Cai, Y. et Marchant, G. E. (2009). The ghost in our genes: legal and ethical implications of epigenetics. *Health Matrix*, 19(1), 1-62.
- Rozek, L. S., Dolinoy, D. C., Sartor, M. A. et Omenn, G. S. (2014). Epigenetics: relevance and implications for public health. *Annual Review of Public Health*, 35, 105-122.
- Russo, V. E., Martienssen, R. A. et Riggs, A. D. (1996). *Epigenetic mechanisms of gene regulation*. Cold Spring Harbor Laboratory Press.

- Schiano, C., Vietri, M. T., Grimaldi, V., Picascia, A., De Pascale, M. R. et Napoli, C. (2015). Epigenetic-related therapeutic challenges in cardiovascular disease. *Trends in pharmacological sciences*, 36(4), 226-235.
- ScienceWatch. (2013). Epigenetics: 20 years and rising. Repéré le 18 janvier 2017 à <http://sciencewatch.com/articles/special-topic-epigenetics>
- Sharma, S., Kelly, T. K. et Jones, P. A. (2010). Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*, 31(1), 27-36.
- Soejima, H. et Higashimoto, K. (2013). Epigenetic and genetic alterations of the imprinting disorder Beckwith–Wiedemann syndrome and related disorders. *Journal of human genetics*, 58(7), 402-409.
- Szyf, M. (2011). The early life social environment and DNA methylation: DNA methylation mediating the long-term impact of social environments early in life. *Epigenetics*, 6(8), 971-978.
- Szyf, M. (2013). Lamarck revisited: Epigenetic inheritance of ancestral odor fear conditioning. *Nature neuroscience*, 17(1), 2-4.
- Talens, R. P., Christensen, K., Putter, H., Willemsen, G., Christiansen, L., Kremer, D., . . . Heijmans, B. T. (2012). Epigenetic variation during the adult lifespan: cross-sectional and longitudinal data on monozygotic twin pairs. *Aging Cell*, 11(4), 694-703.
- Tessarz, P. et Kouzarides, T. (2014). Histone core modifications regulating nucleosome structure and dynamics. *Nature reviews Molecular cell biology*, 15(11), 703-708.
- Tezza, G., Mazzei, F. et Boner, A. (2013). Epigenetics of allergy. *Early human development*, 89(suppl. 1), S20-S21.
- Thayer, Z. M. et Non, A. L. (2015). Anthropology meets epigenetics: Current and future directions. *American Anthropologist*, 117(4), 722-735.
- Thomas, C. R. (2015). Epigenetics and child psychiatry: Ethical and legal issues. *Behavioral Sciences & the Law*, 33(5), 644-652.
- TIMES. (2010). Why your DNA is not your destiny. Repéré le 21 février 2017 à <http://content.time.com/time/subscriber/article/0,33009,1952313-2,00.html>
- Tost, J. et Gut, I. G. (2007). DNA methylation analysis by pyrosequencing. *Nature protocols*, 2(9), 2265-2275.
- Trerotola, M., Relli, V., Simeone, P. et Alberti, S. (2015). Epigenetic inheritance and the missing heritability. *Human genomics*, 9(1), 17-28.

- Uddin, M., Galea, S., Chang, S. C., Koenen, K. C., Goldmann, E., Wildman, D. E. et Aiello, A. E. (2013). Epigenetic signatures may explain the relationship between socioeconomic position and risk of mental illness: Preliminary findings from an urban community-based sample. *Biodemography and social biology*, 59(1), 68-84.
- Urduingio, R. G., Sanchez-Mut, J. V. et Esteller, M. (2009). Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies. *The Lancet Neurology*, 8(11), 1056-1072.
- Van Dijk, S., Molloy, P., Varinli, H., Morrison, J., Muhlhausler, B., Buckley, M., . . . Samaras, K. (2015). Epigenetics and human obesity. *International Journal of Obesity*, 39(1), 85-97.
- Ventham, N. T., Kennedy, N. A., Nimmo, E. R. et Satsangi, J. (2013). Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology*, 145(2), 293-308.
- Waddington, C. H. (1942). The epigenotype. *Endeavor*, 1, 18-20.
- Waterland, R. A. et Jirtle, R. L. (2004). Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition-New York*, 20(1), 63-68.
- Weaver, I., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., . . . Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature neuroscience*, 7(8), 847-854.
- Weaver, I. C., Meaney, M. J. et Szyf, M. (2006). Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(9), 3480-3485.
- West, A. C. et Johnstone, R. W. (2014). New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *The Journal of clinical investigation*, 124(1), 30-39.
- Whitelaw, N. C. et Whitelaw, E. (2006). How lifetimes shape epigenotype within and across generations. *Human molecular genetics*, 15(suppl. 2), R131-R137.
- Wong, C. C. Y., Caspi, A., Williams, B., Craig, I. W., Houts, R., Ambler, A., . . . Mill, J. (2010). A longitudinal study of epigenetic variation in twins. *Epigenetics*, 5(6), 516-526.
- Wu, H. et Zhang, Y. (2014). Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions. *Cell*, 156(1), 45-68.
- Yang, B.-Z., Zhang, H., Ge, W., Weder, N., Douglas-Palumberi, H., Perepletchikova, F., . . . Kaufman, J. (2013). Child abuse and epigenetic mechanisms of disease risk. *American journal of preventive medicine*, 44(2), 101-107.

- Youngson, N. A. et Whitelaw, E. (2008). Transgenerational epigenetic effects. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 9, 233-257.
- Zentner, G. E. et Henikoff, S. (2013). Regulation of nucleosome dynamics by histone modifications. *Nature structural & molecular biology*, 20(3), 259-266.
- Zhang, K. et Dent, S. Y. R. (2005). Histone modifying enzymes and cancer: going beyond histones. *Journal of cellular biochemistry*, 96(6), 1137-1148.
- Ziller, M. J., Gu, H., Müller, F., Donaghey, J., Tsai, L. T.-Y., Kohlbacher, O., . . . Bernstein, B. E. (2013). Charting a dynamic DNA methylation landscape of the human genome. *Nature*, 500(7463), 477-481.

Chapitre 1 : Implications épistémologiques et normatives

Introduction

Ce premier chapitre consiste en une revue exhaustive de la littérature en deux parties au sujet des implications épistémologiques et normatives de l'application des connaissances (AC) en épigénétique. La majeure partie de la collecte d'articles s'est déroulée à travers le moteur de recherche Google Scholar. Dans un premier temps, les auteurs, les revues et les publications les plus pertinentes (2000-2015) ont été identifiés. Les mots-clés employés pour la recherche en anglais étaient : « epigenetic » ou « epigenomic » ET « social » ou « society » ou « ethic » ou « legal » ou « law » ou « politic » ou « policy ». En français, les mots-clés employés étaient : « épigénétique » ou « épigénomique » ET « social » ou « société » ou « éthique » ou « légal » ou « loi » ou « droit » ou « politique ». Dans un deuxième temps, une recherche complémentaire d'ouvrages pertinents a été menée à partir des listes de références des publications sélectionnées au premier tour. Au total, 79 publications ont été retenues pour l'analyse. Les observations, interprétations et spéculations relatives aux implications épistémologiques et normatives de l'AC en épigénétique ont été relevées, puis regroupées par sujets de discussion récurrents grâce au logiciel NVivo.

Même si quelques publications pionnières ont été répertoriées de 2006 à 2012, ce sont surtout les années 2013 à 2015 qui ont vu naître un réel engouement des SSH pour l'épigénétique (figure 6). Plus du deux tiers des ouvrages sélectionnés ont été publiés durant cette courte période de trois ans. En 2015, deux numéros spéciaux furent pour la première fois consacrés entièrement à l'épigénétique, l'un par la revue *New Genetics and Society* et coordonné par le philosophe des sciences Maurizio Meloni, et l'autre par la revue *Behavior Sciences & the Law* et coordonné par les psychiatres Tracy D. Gunter et Alan R. Felthous. C'est également en 2015 que fût publié le livre intitulé « *Epigenetics in Society* », coécrit par un groupe d'étudiants et coordonné par le professeur de biologie Michael Crawford de l'Université de Windsor (Canada). Parmi les périodiques intéressés, la revue *BioSocieties* est celle qui a consacré le plus d'attention à l'épigénétique, avec quatre publications dans quatre numéros distincts. La très grande majorité des articles publiés et rapportés dans les deux parties de ce chapitre sont en anglais.

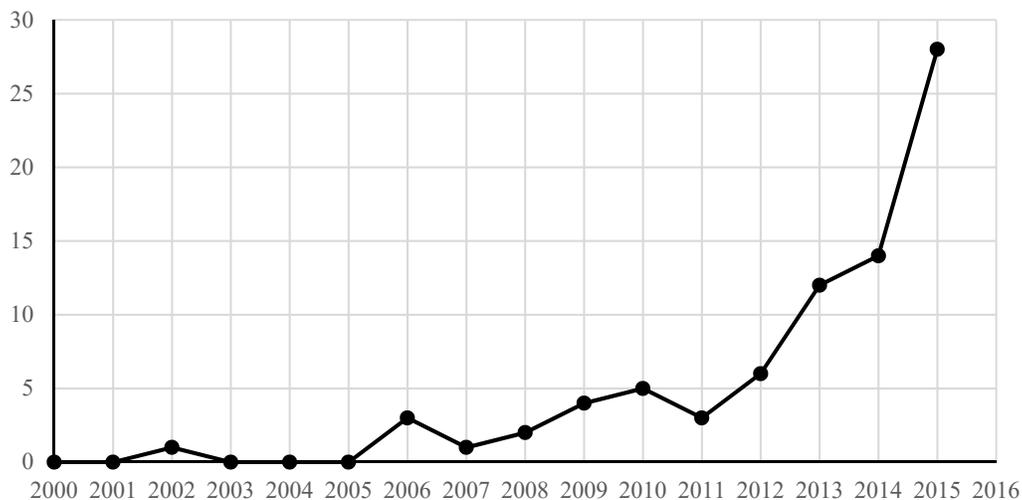


Figure 6. Publications pertinentes publiées de 2000 à 2015

Le graphique ci-dessus reflète la croissance récente du nombre de publications en SSH au sujet de l'épigénétique. Les ouvrages rapportés sont ceux qui avaient pour objectif premier d'analyser les implications épistémologiques et/ou normatives de l'AC en épigénétique.

La partie A de notre revue de littérature sera consacrée à la présentation des observations, interprétations et spéculations typiquement formulées par les chercheurs du domaine *Sciences, technologies et société* (STS) – un champ de recherche aussi connu en anglais sous l'appellation « Sciences and Technology Studies ». Elle s'intéresse aux implications épistémologiques de l'épigénétique. L'objectif principal était de regrouper les conclusions *moralement neutres*²⁹ les plus importantes publiées par ces chercheurs.³⁰ L'idée centrale qui ressort de notre analyse de cette littérature – et qui nous sert de repère pour élaborer la structure du texte de la partie A – est l'idée selon laquelle l'épigénétique participe à une réconciliation des concepts « nature » et « culture ». Différents angles d'analyse de ce rapprochement seront identifiés et caractérisés.

²⁹ Nous entendons par « moralement neutre » toute affirmative de nature principalement *descriptive* qui n'a pas pour objectif premier une fin normative (ou prescriptive). Ce genre d'affirmation n'a pas pour but d'identifier de nouvelles obligations ou responsabilités morales qui *doivent* découler de l'objet à l'étude. Il arrive que certaines interprétations épistémologiques glissent vers une forme de normativité. De façon similaire, l'étude des EpigELS est souvent teintée par l'étude des implications épistémologiques. Pour cette raison, la séparation parfaitement franche entre les parties A et B de la revue, davantage pragmatique que réelle, représentait un défi important.

³⁰ Une publication pouvait contenir à la fois des conclusions épistémologiques et normatives. Pour cette raison, le contenu d'une publication a parfois été séparé et distribué au sein des deux parties de la revue de littérature. Ce ne sont pas les auteurs qui ont été qualifiés puis regroupés, mais bien les différentes idées présentées par ceux-ci.

La partie B de notre revue de littérature sera consacrée à la présentation des observations, interprétations et spéculations à saveur normative, qui ont été formulées au cours des quinze dernières années par des chercheurs provenant d'une pluralité de disciplines en SSH comme l'anthropologie, le droit, la philosophie, les sciences politiques et la sociologie, au sujet des implications éthiques, légales et sociales de l'épigénétique (EpigELS). Elle a pour objectif d'identifier et de caractériser diverses conclusions sur les conséquences (potentiellement) *moralement sensibles*³¹ de l'AC en épigénétique. Les EpigELS discutées ont été regroupées en cinq grands thèmes récurrents : 1) la justice distributive, 2) la responsabilité morale, 3) les mécanismes de régulation, 4) la stigmatisation, la discrimination et l'eugénisme, et 5) la confidentialité et la vie privée.

³¹ Nous entendons par « moralement sensible » toute affirmation à saveur *normative* (ou prescriptive) qui implique des observations, interprétations et spéculations touchant de près ou de loin à l'obligation morale.

Partie A : Réconciliation des pôles nature et culture

What we want to emphasize here is the fact that [...] ‘a more epigenetic understanding of nature’ goes together with ‘a more mechanistic understanding of nurture’ and both these phenomena are a direct consequence of the fact that genes are today postgenomically defined ‘by their broader context’. (Meloni et Testa, 2014, p. 449)

L’opposition des traits humains « naturels » et « non naturels » figure parmi l’une des prémisses théoriques les plus importantes de la philosophie occidentale (Meloni, 2015a). Cette distinction, qui remonte à l’antiquité (cf. Platon, Aristote), est omniprésente encore aujourd’hui que ce soit dans le monde médical, pour distinguer la condition normale de la condition pathologique (cf. Georges Canguilhem), ou encore en philosophie politique dans l’élaboration des théories de la justice (cf. John Rawls). Souvent, le naturel est distingué du non-naturel par son hermétisme au contrôle humain. Ce chapitre prêtera une attention toute particulière à l’impact de l’épigénétique sur le « schisme » conceptuel entre le naturel et le non-naturel, aussi connu comme l’opposition entre les concepts de *nature* et *culture*.³²

L’épigénétique permet de mieux comprendre comment l’environnement physico-chimique et psychosocial (culture) des personnes influence l’expression des gènes (nature) et leur santé. Pour plusieurs observateurs, « [t]his interchange of environmental and bodily molecules suggests a transformation in what we mean by ‘nature’ and ‘nurture’ such that the lines between them are being erased, even obliterated » (Guthman et Mansfield, 2012, p. 12). Cette nouvelle « perméabilité » entre les pôles nature et culture suppose en même temps l’avènement d’une relation renouvelée, plus dynamique, entre les sciences naturelles et les sciences sociales. À la lumière des progrès récents en épigénétique, « sociology is becoming more open to biological suggestions, just at a time when biology is becoming more social » (Meloni, 2014b, p. 594). Ce rapprochement conceptuel est bien visible, en cette ère « post-

³² Même si la démarcation entre étude de la nature et étude de la société est très ancienne, l’opposition entre les concepts *nature* et *culture* (« nature and nurture ») a été formalisée vers la fin du 19^e siècle par le père de l’eugénisme Francis Galton (1822-1911). Cette distinction devait lui servir ensuite à identifier les traits naturels nobles, devant être favorisés pour l’amélioration de l’humanité, des traits naturels indésirables, pouvant nuire à la survie de l’espèce. Plusieurs observateurs se sont opposés à une telle distinction à travers l’histoire. C’est le cas de l’anthropologue Franz Boas (1858-1942), qui déjà au début du 20^e siècle soulevait l’importance de l’environnement dans l’apparition du phénotype. Aujourd’hui, plusieurs auteurs comme l’écrivaine féministe Evelyn Fox-Keller continuent de critiquer vigoureusement une telle dichotomie. Source: Lock, M. (2013). The Epigenome and Nature/Nurture Reunification: A Challenge for Anthropology. *Medical Anthropology*, 32(4), 291-308.

génomique », par le développement simultané de nouvelles représentations théoriques comme le « gène socialisé », le « cerveau social » et la « vision prosociale de l'évolution ». Il sert de structure à cette première partie du premier chapitre.

Une analyse approfondie de la littérature pertinente nous a permis d'identifier une variété d'implications épistémologiques de l'AC en épigénétique. Avec l'aide du logiciel NVivo, nous avons d'abord souligné, extraits, puis regroupé ces implications autour de huit nœuds (« nodes ») ou *thèmes* significativement distincts l'un de l'autre (sous-sections de la partie A). Ces huit thèmes ont ensuite été regroupés à l'intérieur de trois sections, correspondant en fait à trois *angles* d'analyse différents de la réconciliation des concepts nature et culture : la socialisation du biologique, la biologisation du social et la superposition nature-culture. Cette division nous permettra de montrer que le rapprochement conceptuel entre les pôles nature et culture n'est pas toujours abordé de la même façon par les auteurs (tableau 2).

La première section de cette revue de littérature rapporte l'impact (potentiel) de l'épigénétique sur les théories de l'évolution et le déterminisme biologique. Elle présente l'épigénétique comme figure de proue³³ de l'« ère post-génomique », en tant qu'élément perturbateur des théories néo-darwiniennes de l'évolution et des visions gène-centristes (essentialistes et déterministes) de l'identité humaine. L'épigénétique fait la lumière, au niveau moléculaire, sur l'influence du milieu social sur la biologie. Pour quelques auteurs, ces nouvelles preuves scientifiques provoquent une sorte de déplacement du concept de nature vers le concept de culture, une socialisation du biologique. À l'inverse, la deuxième section se concentre sur le déplacement du concept de culture vers le concept de nature, une biologisation du social qui se produit par molécularisation et digitalisation de l'espace et du temps social. La troisième section examine quelques champs d'application de cette nouvelle superposition des concepts de nature et de culture et ses implications épistémologiques. Notre attention sera posée sur la définition des normes et des catégories au sein de l'espèce humaine (ex. genres, races et classes), sur l'épigénétique comme discours, métaphore et outil de revendication politique, et sur son impact anticipé sur les méthodes de recherche en sciences biologiques et en SSH.

³³ L'épigénétique, comme champ d'étude de l'influence des facteurs environnementaux sur la santé humaine, est la « figure de proue » de l'ère post-génomique en ce sens qu'elle sert de symbole pour cette ère nouvelle.

Tableau 2. Structure de la revue de littérature (partie A)

Huit *thèmes* ont émergé d’une analyse qualitative détaillée de la littérature sur les implications épistémologiques de l’épigénétique (sous-sections). Les trois sections découlent pour leur part d’une observation centrale – plus générale et omniprésente dans la littérature – selon laquelle l’épigénétique suggère une réconciliation des pôles nature et culture. Les huit thèmes ont ensuite été classés sous trois *angles* différents de ce rapprochement conceptuel.

Sections (angles)	Sous-sections (thèmes)
1-Socialisation du biologique	Impact sur les théories de l’évolution
	Impact sur le déterminisme biologique
2-Biologisation du social	Reconfiguration de l’espace social
	Reconfiguration du temps social
3-Superposition nature-culture	Normalisation, catégorisation et biopolitiques
	Métaphores et instrumentalisation d’un discours
	Implications méthodologiques pour la recherche

The diagram shows two dashed circles at the top, one labeled 'Nature' on the left and one labeled 'Culture' on the right. A horizontal arrow labeled '1' points from the 'Nature' circle to the 'Culture' circle, and another horizontal arrow labeled '2' points from the 'Culture' circle back to the 'Nature' circle. Below these two circles are two solid overlapping circles. The intersection of these two solid circles is labeled '3' and 'Nature-Culture'.

Socialisation de la nature

The genetic-centered view of the organism and its underlying genetic determinism were consolidated as the mainstream of biological science through the twentieth century. At the beginning of the twenty-first century, it is important to highlight that there is something 'Epi', something over or beyond genes, which makes the overestimation of digital information unable to answer the major questions of biological sciences, and means that organisms are not survival machines; instead, they are interpreters of their surroundings. (Burbano, 2006, p. 861)

Impact sur les théories de l'évolution

Près de quinze ans après le séquençage du génome humain, une période de réévaluation critique des théories gènes-centristes de l'évolution et de l'identité humaine s'est installée. En cette nouvelle ère, qu'il convient aujourd'hui de nommer avec Griffiths et Stotz (2013) l'ère post-génomique, la « nature humaine » n'est plus simplement biologique et immuable, mais aussi façonnée et modulée par son environnement. L'ère post-génomique marque la fin de l'hypothèse – que l'on reconnaît aujourd'hui simpliste – selon laquelle *un* gène mènerait à *un* phénotype. L'ère post-génomique se traduit par l'importance de phénotypes multigéniques, de la régulation de l'expression des gènes (ex. par méthylation de l'ADN), des interactions moléculaires (ex. interférence à l'ARNm par les ARNnc), de la complexité étiopathogénique et des approches biopsychosociales : « Of this postgenomic age, with its tensions and promises, hypes and controversies, epigenetics is a perfect incarnation and an excellent theoretical spyglass through which to see the changing thought-style (and possibly ethos) of the biosciences in this early twenty-first century » (Meloni, 2015a, p. 125). L'épigénétique ne représenterait pas seulement un tournant chronologique, une nouvelle page d'histoire scientifique, mais également un tournant épistémologique : une diminution significative de l'importance théorique et pratique du génome, entre autres, comme fondement des théories néo-darwinistes de l'évolution (Meloni et Testa, 2014).

Les mécanismes de programmation épigénétique suggèrent que la nature humaine est dans une certaine mesure adaptative. En fonction de la disponibilité des nutriments durant le développement de l'enfant, par exemple, des gènes associés au métabolisme des glucides seraient activement configurés de façon à optimiser l'utilisation et le stockage des calories consommées au cours de la vie. Ce processus d'optimisation favoriserait la survie de l'espèce

en situation d'abondance ou de pénurie alimentaire (Drake et Liu, 2010). Une programmation similaire permettrait à l'organisme de prévoir une réponse adéquate aux facteurs de stress en fonction du niveau de dangerosité de l'environnement développemental (Gershon et High, 2015).

Entre adaptation biologique à très court terme des individus, médiée par les processus homéostatiques du corps, et adaptation à très long terme des espèces médiée par la sélection naturelle, les mécanismes épigénétiques rendraient possible une adaptation sur une échelle de temps « intermédiaire ». Les variants épigénétiques, grâce à une combinaison ingénieuse de plasticité et de stabilité, seraient responsables d'une transmission inédite (transgénérationnelle) de caractéristiques biologiques acquises n'impliquant pas la séquence d'ADN (Kuzawa et Thayer, 2011). Cette héritabilité épigénétique³⁴ pourrait, semble-t-il, nous forcer à élargir la théorie synthétique de l'évolution (néo-darwinisme)³⁵, pour tenir compte de systèmes écologiques (« ecologically-relevant ») et interactionnistes d'héritabilité (Bossdorf, Richards et Pigliucci, 2008) :

...there is now an overwhelming amount of evidence in support of the epigenetic character of evolution and ontogeny, of the multiple, integrated dimensions of evolution, and of the role of the organism's own embodied action and of culture in creating change within and across generations. (Lerner et Overton, 2014, p. 2)

L'épigénétique exigerait donc la formulation d'une théorie de l'évolution qui prendrait en considération l'ensemble des facteurs comportementaux et sociaux pouvant influencer la reproduction et la survie des individus, puis la transmission des gènes à travers les âges.

En atténuant l'attention portée auparavant de façon disproportionnée sur le *réplicateur* (le « gène égoïste » de Dawkins, 1976) à la faveur du *véhicule* (l'organisme ou l'individu pris

³⁴ Nous aimerions rappeler que la plupart des découvertes publiées à ce jour au sujet de l'héritabilité des variants épigénétiques sont issues d'études menées chez les plantes et les animaux non humains. Les conclusions sur la transmission de variants d'une génération aux suivantes sont encore incertaines et font l'objet de controverses.

³⁵ La « théorie synthétique de l'évolution » est la perspective dominante en biologie évolutive. Aussi reconnue comme la théorie néo-darwinienne, elle consiste en une combinaison des théories de la sélection naturelle de Charles Darwin, des lois de transmission familiale des traits héréditaire de Gregor Mendel et de la génétique populationnelle. À ces travaux s'est aussi ajouté la génétique moléculaire de la seconde moitié du 20^e siècle, de la révélation de la double hélice d'ADN par Francis Crick et James Watson en 1953 au séquençage du génome humain en 2003. La vision néo-darwinienne de l'évolution soutient que l'unité héréditaire est une chose « solide » et fixe dans le temps. Selon la théorie synthétique de l'évolution, cette unité héréditaire principale – en l'occurrence le gène – n'est pas elle-même influencée par l'environnement. Source: Richards, E. J. (2006). Inherited epigenetic variation: revisiting soft inheritance. *Nature reviews genetics*, 7(5), 395-401.

dans toute sa complexité et ses interactions avec son environnement), l'épigénétique souligne le rôle crucial de la collaboration entre les membres d'une communauté sur les *processus* évolutifs. Ainsi, elle permet de dépasser la seule analyse des *conséquences* biologiques de l'évolution, tâche à laquelle s'affairait la génétique moléculaire. Il importe toutefois de noter que la nouvelle perspective proposée n'entre pas en contradiction avec la logique darwinienne de la sélection naturelle, mais plutôt en adéquation avec celle-ci (Bateson, 2014).

En fait, l'épigénétique pourrait offrir une partie de la solution, au niveau moléculaire, à la « difficulté spéciale » de Darwin, qu'il exprimait comme l'impossibilité d'expliquer la conservation des castes d'abeilles non fertiles – mais visiblement nécessaires à la survie de l'essaim – par la seule sélection de gènes favorisant la survie et la reproduction. Les mécanismes épigénétiques, en permettant de dériver plusieurs phénotypes distincts à partir d'un seul génotype, seraient responsables de la division du travail chez les insectes sociaux et ainsi, de la préservation des castes vulnérables.³⁶ Ces mécanismes biologiques auraient été conservés à travers l'évolution parce qu'ils confèrent au collectif un avantage important face à la pression sélective de l'évolution darwinienne, en favorisant la survie et la reproduction du groupe et non seulement des individus (Herb, 2014).

La vision prosociale de l'évolution, récemment propulsée par l'épigénétique, pourrait avoir des conséquences importantes sur notre compréhension du rôle de certains comportements ou traditions – voire même de certaines valeurs morales – sur le développement de l'espèce humaine. En effet, « [t]echnical changes in evolutionary literature [...] have made possible a rethinking of the possibility of altruism and cooperation in evolution » (Meloni, 2014b, p. 594). L'épigénétique met en évidence la relation intime entre progrès socioculturels et biologie humaine – qui se traduisent entre autres par une augmentation de la longévité –, puisqu'elle propose des mécanismes moléculaires par lesquels une même espèce peut évoluer à travers les âges pour mieux s'adapter aux contraintes imposées par son environnement. En plus du

³⁶ Notons que la différence entre les abeilles travailleuses et la reine n'est pas génétique, mais bien épigénétique. C'est l'alimentation de la reine durant son développement (gelée royale) qui modifie l'expression de ses gènes et lui confère des traits phénotypiques distinctifs et sa position sociale unique. Source: Jablonka, E., & Lamb, M. J. (2002). The changing concept of epigenetics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 981(1), 82-96.

phénomène de construction de niches³⁷, une adaptation biologique rapide à un environnement changeant pourrait être rendue possible grâce au caractère « fluide » des mécanismes épigénétiques, conférant ainsi une saveur « quasi-lamarckienne » (ou néo-lamarckienne)³⁸ aux découvertes dans ce domaine (Brooke et Larsen, 2014).

Malgré les incertitudes scientifiques persistantes et la résistance de la communauté scientifique à l'égard d'une réhabilitation possible des thèses lamarckiennes, il n'existerait pour l'instant aucune raison de rejeter en bloc l'hypothèse d'une transmission transgénérationnelle de variants épigénétiques. Toutefois, deux observations importantes réduisent la probabilité d'une telle transmission : la séparation weismannienne³⁹ entre les cellules somatiques (fonctionnelles) et germinales (reproductrices), et la reprogrammation des cellules souches embryonnaires durant le développement fœtal (Richards, 2006b). Premièrement, il n'existe pas de mécanisme connu à ce jour pour soutenir la théorie d'une communication active de l'information épigénétique des cellules somatiques différenciées vers les gamètes. Pour cette raison, il semble que la possibilité d'une hérédité transgénérationnelle doive être limitée aux variants épigénétiques acquis uniquement par les cellules germinales. Deuxièmement, le variant acquis par ces cellules devrait pouvoir persister à travers deux phases de (re)méthylation presque complète de l'ADN qui surviennent dans les cellules embryonnaires. Ces phases de

³⁷ La « construction de niche » est une théorie selon laquelle la conservation des espèces à travers l'évolution n'est pas seulement le fruit de la constitution biologique privilégiée (ou le « fitness ») de certaines d'entre elles, mais aussi de la façon dont certaines espèces modifient leur environnement. Chez l'humain, le développement d'une diversité d'institutions afférées entre autres à la protection sociale et à la santé publique est souvent perçu comme une construction de niches favorable à la survie de l'espèce. Source : Laland, K. N., Odling-Smee, J., & Feldman, M. W. (2001). Cultural niche construction and human evolution. *Journal of evolutionary biology*, 14(1), 22-33.

³⁸ Jean-Baptiste Lamarck (1744–1829) est un théoricien de l'évolution pré-darwinien qui soutenait que la survie de certaines espèces serait favorisée par des mécanismes d'adaptation à leur environnement. Ces mécanismes leur permettraient d'*amplifier* ou d'*atrophier* des traits biologiques pour mieux répondre aux conditions de vie. Ces traits favorables acquis pourraient ensuite à l'occasion être transmis aux générations suivantes. Cette théorie de l'hérédité « souple », longtemps discréditée par les travaux de Darwin sur la sélection naturelle de composantes biologiques acquises de façon aléatoire (mutations favorables de l'ADN), pourrait renaître aujourd'hui à la lumière des travaux en épigénétique sous l'appellation *néo-lamarckisme*. Source: Richards, E. J. (2006). Inherited epigenetic variation: revisiting soft inheritance. *Nature reviews genetics*, 7(5), 395-401.

³⁹ Le biologiste August Weismann (1834-1914) réfuta la théorie lamarckienne de l'évolution sur la base de la distinction entre les cellules germinales et somatiques. Puisqu'une cellule différenciée ne peut pas « retourner en arrière » et retrouver la totipotence des cellules germinales, il est peu probable que les fonctions acquises par les cellules somatiques soient perpétuées à travers la procréation, qui passe nécessairement par les cellules germinales. Source: Richards, E. J. (2006). Inherited epigenetic variation: revisiting soft inheritance. *Nature reviews genetics*, 7(5), 395-401.

reprogrammation sont nécessaires au développement fœtal subséquent, parce qu'elles transforment les cellules reproductrices en cellules totipotentes pouvant engendrer tous les types cellulaires de l'organisme. Face à ces deux conditions extrêmement restrictives, il semble plus probable que l'hérédité épigénétique se limite à la transmission intergénérationnelle des variants. Dans une perspective évolutive, d'ailleurs, celle-ci pourrait être plus avantageuse que la transmission transgénérationnelle, puisqu'elle permet une plus grande plasticité et réversibilité de la programmation épigénétique et confère ainsi une plus grande capacité d'adaptation des organismes aux conditions de vie parfois différentes entre les générations (Thayer et Non, 2015).

Si la prudence reste de mise quant à la transmission directe de variants épigénétiques acquis des parents à la progéniture, il semble que la crainte du *lysenkoïsme*⁴⁰ nourrisse aujourd'hui une forme de stigmatisation non raisonnable des théories néo-lamarckiennes de l'évolution (hérédité douce), qui sont appuyées par les découvertes en épigénétique (Richards, 2006b). La comparaison des observations néo-lamarckiennes récentes au lysenkoïsme serait toutefois non fondée, exagérée et alarmiste. L'idée même que l'hérédité épigénétique risque de réveiller « les fantômes » des théories de l'évolution pécherait en fait du même extrémisme que cette doctrine. Au contraire, ce serait plutôt la culture dualiste entre deux visions rigidement opposées (lamarckisme et darwinisme) qui serait depuis longtemps l'obstacle principal à une meilleure compréhension de l'hérédité (Meloni, 2015b).

Une théorie de l'évolution juste et « complète » devrait tenir compte de l'interaction des processus adaptatifs et sélectifs, à la façon du modèle de « causalité récursive » de Rupert Riedl. Ce modèle, également surnommé « théorie de la complexité évolutive » (theory of evolving complexity), est fondé sur les mécanismes de rétroaction et porte une attention particulière sur l'interaction entre la génétique et l'épigénétique (Sagl, Thaler, Gesche et Haslberger, 2007). Pour parvenir à un modèle adéquat, une collaboration renouvelée entre historiens, biologistes de l'évolution et anthropologues de la physiologie apparaît nécessaire, afin de réexaminer la « biohistoire humaine » d'une façon qui tienne compte des progrès en épigénétique (Brooke et

⁴⁰ Trofim Denisovich Lysenko (1898-1976) est un agronome russe tristement célèbre et désavoué de façon générale par la communauté scientifique internationale pour avoir promu une version extrême du lamarckisme – et du même coup avoir nié l'importance de l'hérédité génétique – à des fins politique et nationaliste dans les années 1930-1960 pour le gouvernement de l'Union Soviétique. Source: Richards, E. J. (2006). Inherited epigenetic variation: revisiting soft inheritance. *Nature reviews genetics*, 7(5), 395-401.

Larsen, 2014). Les modèles simplistes de la biologie évolutive sont encore aujourd'hui persistants. Ils alimentent malheureusement le scepticisme sur la pertinence d'inclure les mécanismes épigénétiques dans les théories de l'évolution.

Impact sur le déterminisme biologique

L'épigénétique représente pour plusieurs observateurs un élément de preuve remarquable des limites problématiques des thèses gène-centristes, qui expliquent les variations biologiques, comportementales et identitaires entre les personnes et les populations – ainsi que la résistance ou la vulnérabilité d'un individu à une maladie spécifique – par leurs gènes. L'épigénétique permet de nous émanciper du « gène-centrisme traditionnel », en faisant la lumière sur l'interrelation entre les gènes et l'environnement et son rôle crucial dans l'apparition du phénotype (Canning, 2008; Vijver, Speybroeck et Waele, 2002). Minimale, « epigenetic processes help to clarify why genes do not determine biological fates in any simple fashion » (Kuzawa et Sweet, 2009, p. 11).

Une expression extrême et contestée du déterminisme génétique est la réduction des comportements sociaux à de simples composantes génétiques fixées dès la naissance – interprétation souvent fondée sur la recherche en sociobiologie. En réponse à de telles conclusions, la recherche en épigénétique nous offre désormais l'opportunité de repenser les formulations biologiques de l'individualité et de la psychologie humaine sans tomber dans le piège de l'essentialisme génétique. Elle permet de comprendre ces phénomènes complexes, toujours au niveau moléculaire, mais comme le résultat d'une accumulation progressive et continue d'évènements perturbateurs. En d'autres termes, les expériences d'une personne comptent. Elles se traduisent en une sorte d'« histoire épigénétique » et participent ainsi à définir son identité (Boniolo et Testa, 2012).

Certains auteurs démontrent un enthousiasme affiché à l'égard de l'épigénétique et anticipent qu'elle aura le pouvoir d'insuffler une « épistémologie anti-déterministe » en biologie (Tolwinski, 2013) : « à l'inverse d'une présentation déterministe de la génétique, l'épigénétique nous propose une conception beaucoup plus complexe, souple et imprévisible de l'histoire individuelle » (Gonon et Moisan, 2013, p. 29). La grande promesse de l'épigénétique environnementale en tant que « science de la plasticité » résiderait dans l'idée qu'il s'agit

littéralement d'une science « non-déterministe » (Mansfield et Guthman, 2015). Ainsi perçue, l'épigénétique ferait écho au stochastisme, théorie selon laquelle bon nombre de processus biochimiques surviennent de façon aléatoire et non prédictible (Landecker et Panofsky, 2013).

Selon d'autres auteurs, il est toutefois possible que l'épigénétique introduise d'autres formes de déterminisme (Richardson, 2015). Par exemple, la « formalisation de la nourriture » en tant qu'objet biochimique et facteur de risque pour la santé par l'épigénétique pourrait renforcer une sorte de « déterminisme environnemental » (Landecker, 2010). De façon similaire, la mise en évidence de l'impact de la classe sociale sur la santé épigénétique semble générer des interprétations déterministes, qui imputent une relation de causalité stricte de la culture à la nature (Pickersgill et al., 2013) :

...in contrast to the received view of epigenetics as anti-deterministic or anti-essentialist, epigenetics research is often couched in language as deterministic as genetics research in both the popular press and in scientific publications [...] we contend that contemporary epigenetics discourse may be understood under the framework of epigenetic determinism, which we conceive as the belief that epigenetic mechanisms determine the expression of human traits and behaviors. (Waggoner et Uller, 2015, p. 178)

Un tel déterminisme épigénétique pourrait émerger d'au moins trois considérations : l'influence des gènes sur les modifications épigénétiques obligatoires et facilitées, la programmation épigénétique par l'environnement développemental et le caractère héréditaire de certaines modifications. Respectivement, ces trois caractéristiques importantes des mécanismes épigénétiques ont été illustrées par les médias en termes déterministes en tant que:

The legacy: understanding the epigenome in the reflection of genetic control
The light switch: activating the program and its potential
The lived memory: touting the transgenerational impacts of epigenetics (Waggoner et Uller, 2015)

Dans un contexte où l'intérêt des SSH envers le corps humain et l'appel à une « variété de nouveaux matérialismes » sont en pleine croissance (Niewöhner, 2015), il faudra demeurer prudent pour ne pas retourner bêtement, avec l'épigénétique, à un « cadre analytique déterministe dépassé » (Stelmach et Nerlich, 2015). De façon plus spécifique, nous devrions garder nos distances face à l'émergence d'une « nouvelle forme de déterminisme somatique » (Lock, 2013a) :

Over the course of the twentieth century, molecular reductionists have time and again made headway by black-boxing the social. Epigenetics, it seems, has the potential to bring about an end

to this situation, but it remains to be seen whether it will transcend the hegemony of molecularized biological determinism. (Lock, 2013a, p. 304)

La socialisation du concept de nature procède de la valorisation des mécanismes de programmation de l'expression des gènes par l'environnement développemental. Bien qu'un tel déplacement conceptuel permette de remettre en question les thèses gènes-centristes de l'évolution et de l'identité humaine, il n'implique pas nécessairement l'abandon des thèses déterministes. Au contraire, « many of those who hail epigenetics as a solution to biological determinism simply replace one deterministic code for another » (Waggoner et Uller, 2015, p. 191). En effet, « [t]he openness of the genome to the social is [...] always on the verge of collapsing the social onto a mere source of differential genetic expression » (Meloni et Testa, 2014, p. 449).

Toutefois, il apparaît pertinent de noter que la « source épistémique » de ce potentiel *réductionnisme épigénétique* est fondamentalement différente de celle qui avait nourri la grande promesse génétique vers la fin du 20^e siècle.

Whereas in late twentieth century gene-centrism, from sociobiology onwards, we found an increasing attempt to expand the reach of nature into the field of nurture, here the somatic reductionism of epigenetics is the effect of an opposite epistemic claim: that neither nature nor nurture makes sense anymore, and everything is part of an integrated and blurred nature–nurture ontogenetic system. (Meloni et Testa, 2014, p. 449)

En ayant pour objectif au départ de reconnaître les systèmes biologiques comme étant hautement complexes, interactifs et influencés par des facteurs environnementaux et sociaux *externes* au corps, l'épigénétique paverait la voie pour une théorie du juste milieu, une sorte de « constructivisme intégré au corps » (embodied constructivism) (Meloni, 2015a) – qui sera d'ailleurs présentée dans la troisième section.

Biologisation de la culture

What we are witnessing here is the attempt to operationalise instances of social change according to criteria taken from the practice of molecular biological research. This is the process that I refer to as the molecularisation of biography and milieu. It is the extraction of significant events from people's biographies, from particular and situated socio-cultural histories and from their embeddedness in particular milieu and everyday lives, and their conversion into standardised representations of particular forms of social change that can be correlated with the material body. (Niewöhner, 2011, p. 291)

Reconfiguration de l'espace social

En plus de prêter attention au déplacement du concept de nature vers le concept de culture, les auteurs en SSH proposent aussi, à l'inverse et de façon complémentaire, de considérer l'émergence, avec la recherche en épigénétique, d'une biologisation du concept de culture. Celle-ci se traduit, premièrement, par une forme de *matérialisation* de l'espace social. Dans le contexte de la recherche sur l'influence de la nutrition maternelle, par exemple, nous assistons vraisemblablement à une « molécularisation de l'environnement » :

Food's biological activity and its connection to human health, its pathogenicity or therapeutic power, becomes understood in terms of how outer molecules articulate with inner molecules in a life of eating.[...] The rise of 'functional foods' places the emphasis on particular biologically active substances rather than on genes (or lack thereof), but the molecular optic here is also intensely cultivated. (Landecker, 2010, p. 185-186)

En réduisant l'alimentation maternelle – la consommation d'aliments ou de suppléments riches en groupements méthyles, par exemple – aux effets moléculaires qu'elle crée chez le fœtus, l'épigénétique « propose une route moléculaire précise de l'extérieur vers l'intérieur » et participe à une transformation importante de ce que signifie manger (Landecker, 2010).

De façon similaire, la recherche en épigénétique participerait à l'internalisation des conditions de vie dans lesquelles se développent les personnes, lorsqu'elle fournit des explications au niveau moléculaire sur la façon dont le milieu social « s'intègre sous la peau » (Meloni, 2014a; Osborne, 2015). Par exemple, la mise en évidence de marques épigénétiques laissées par une exposition à différents facteurs de stress durant le développement – ce que certains chercheurs ont appelé l'adversité sociale – se traduirait par l'« intégration corporelle » (embodiment) de cette condition de vie spécifique (Thayer et Non, 2015).

En plus de ce processus d'incursion des phénomènes sociaux à l'intérieur du corps, l'épigénétique contribuerait aussi à la « digitalisation de l'environnement », c'est-à-dire à une reconfiguration à la fois conceptuelle et méthodologique de l'environnement en des termes qui permettent de le mesurer, de l'archiver et de le comparer⁴¹ :

...the analogical vastness of environmental signals [...] is being cast within the same digitally friendly language of maps, codes or blueprints that enabled the gene-centric paradigm to rise in the first place. [There seems to be a similar] ambition to ground culturally sophisticated phenomena onto molecular codes, with the difference that these codes now take the form of flexible and hence reversible switches rather than fixed circuits.(Meloni et Testa, 2014, p. 441)

Propulsée par l'épigénétique, l'internalisation-digitalisation de l'environnement donnerait un élan inédit au « tournant matériel » en cours dans les SSH. L'insatisfaction croissante de plusieurs chercheurs envers la dévalorisation – voire la « déconstruction » – fréquente des faits scientifiques et des sciences naturelles serait en partie à l'origine de ce nouveau regard des théoriciens de la culture vers la nature.

What emerges is an understanding of society and ecology akin to structural-functionalist notions with the difference that the organizing principle behind human group life is now rooted within human molecular biology rather than comparative longitudinal understandings of human nature and sociality. (Niewöhner, 2015, p. 224)

La « molécularisation de la biographie et du milieu », provoquée par les résultats de la recherche en épigénétique, encouragerait l'étude et la caractérisation par les chercheurs en SSH d'une nouvelle forme de socialité imprégnée dans les corps et dans la biologie humaine, la « socialité somatique » :

People do not need to translate their somatic self-understanding into a way of life any longer. Ways of life themselves are already standardised and correlated directly with their epigenetic effects on the human body. I suggest the term somatic sociality to mark this phenomenon. Somatic sociality means sociality understanding and reproducing itself on the basis of biological knowledge about its epigenetic effects on the individual body. In other words, somatic sociality is a form of sociality where the collectivising momentum is provided by molecular understandings of social life itself. (Niewöhner, 2011, p. 292)

⁴¹ Les discussions sur les limites du déterminisme génétique ont mené le chercheur en biosémiotique Jesper Hoffmeyer (2002) à proposer le concept de « fallacy of digitalism », qu'il définit comme « the more or less automatic preference for explanations that ascribe primacy to digitally coded information or see such information as an explanation bottom line ». Source: Burbano, H. A. (2006). Epigenetics and genetic determinism. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 13(4), 851-863.

Il est pertinent de faire remarquer que plusieurs types de molécularisation existent. La molécularisation par l'épigénétique devrait être distinguée de la molécularisation observée par le passé dans le contexte de la génétique. Il ne s'agit plus désormais de réduire des comportements humains ou des phénomènes sociaux à la présence d'un gène ou d'une mutation génétique spécifiques (ex. « gène du guerrier » des peuples Maoris), mais plutôt de reconnaître les interactions complexes et dynamiques entre l'espace extérieur et le corps compris comme « bioactif » : « This is not a collapse of inside and outside because everything is molecular, but a rearrangement of interrelation » (Landecker, 2010, p. 180).

Reconfiguration du temps social

Un second aspect important du déplacement du concept de culture vers le concept de nature réside dans la biologisation du temps social. Il consiste principalement en une transformation du caractère temporel de l'expérience sociale vécue par les personnes en parties du corps : une sorte de « 'perpétuation' des structures à travers le temps » par la biologie humaine (Landecker et Panofsky, 2013, p. 3). L'alimentation, par exemple, n'est plus simplement perçue comme une réponse temporaire à des besoins nutritionnels ponctuels – et dont la composition est largement déterminée par la culture d'un individu –, mais aussi comme une source de transformation permanente de l'organisme au niveau moléculaire :

This is a model in which food enters the body and in a sense never leaves it, because food transforms the organism's being as much as the organism transforms it. It is a model for how social things (food, in particular) enter the body, are digested, and in shaping metabolism, become part of the body-in-time, not by building bones and tissues, but by leaving an imprint on a dynamic bodily process. (Landecker, 2010, p. 177)

En fait, c'est entre la plasticité et la stabilité des variants épigénétiques que s'opère une sorte de dialectique de l'empreinte, fondée sur des « états moléculaires semi-stables » (Loi et al., 2013). C'est d'ailleurs cette combinaison ingénieuse de deux propriétés biologiques en tension qui permet d'expliquer la mémorisation moléculaire à l'origine de la programmation épigénétique de la santé future des enfants. Avec l'épigénétique, l'attention de la communauté scientifique se trouve réorientée, d'une conception obsolète du gène comme entité statique, indépendante du temps, vers la régulation des gènes en fonction de la fréquence et de la durée d'exposition, de la persistance et perpétuation des modifications épigénétiques, et des périodes de sensibilité accrue des épigénomes au cours de la vie (Landecker et Panofsky, 2013).

Si l'épigénétique introduit le concept de « génome réactif », soumis aux aléas du temps qui passe (Meloni, 2014c), elle rend du même coup possible une transposition de la durée d'une *expérience* environnementale ou socioculturelle en objets physiques ayant leur propre durée de vie. Le danger des polluants xénobiotiques, par exemple, ne réside plus seulement dans une accumulation chronologique d'expositions à ces produits chimiques, situés à l'extérieur du corps, mais consiste aussi en une transformation persistante de ses parties (Kuzawa et Sweet, 2009). Ainsi, voit-on apparaître l'idée d'une « biohistoire » (Brooke et Larsen, 2014), d'un passé qui serait imprégné dans la chair de chacun : « [t]he past bodily lives on – is re-membered – in our epigenetic markers » (Sullivan, 2013, p. 21). Différentes phases de la vie se trouvent aussi réexaminées sous la lentille de l'épigénétique. Lorsque des périodes comme les générations, les trimestres de la gestation, l'adolescence ou la ménopause sont définies par des taux de méthylation de l'ADN, « [t]he effects of these passages of time become miniaturized in the bodies of individuals » (Lock, 2015, p. 153).

Avec l'objectif de baliser l'étude de cette biologisation de la composante temporelle du concept de culture, certains observateurs sont allés jusqu'à proposer une extension biologique du concept d'*habitus* de Pierre Bourdieu, qu'ils nomment le « biohabitus ». La possibilité d'une transmission épigénétique de l'obésité d'une génération à la suivante, par exemple, serait compatible avec le caractère flexible et la capacité reproductrice des notions d'*habitus* et de « capital intégré au corps » (embodied capital).

In reading Bourdieu's theory of practice in light of epigenetics, it is clear that bodies are embedded in temporo-spatial landscapes of materiality and history. The habitus creates a system of dispositions – 'a past which survives the present and tends to perpetuate itself into the future by making itself present in practices' (Bourdieu, 1977: 82). Extending habitus into biohabitus allows us to understand the situated and contingent nature of bodies across time. (Warin, Moore, Davies et Ulijaszek, 2015, p. 68-69)

Le biohabitus doit être conçu comme étant à la fois structuré et structurant : c'est « un produit et un producteur de mondes sociaux ». Il soulève non seulement la difficulté croissante d'établir une démarcation nette entre l'extériorité et l'intériorité, mais aussi d'intervenir sur des processus et de pratiques qui se renforcent par eux-mêmes et se perpétuent ainsi à travers le temps (Warin et al., 2015). Selon cette perspective, il devient de plus en plus clair que la recherche sur les inégalités de santé ne doit pas s'appuyer seulement sur des comparaisons de nature spatiale (géographique), mais également de nature temporelle (historique): « [s]pace must therefore be

de-privileged if geographers are going to engage with environmental epigenetics » (Guthman et Mansfield, 2012, p. 14). La recherche en SSH devra aussi tenir compte de la nouvelle périodicité du code biologique à l'étude, puisque déjà:

the exposure-embodiment pathway opened up by the body of chromatin is experimentally formalized in the study of distinct periods in the human life course, from the periconceptual to old age [...] the digital readout is being narratively ordered in terms of the human life span (Lappé et Landecker, 2015, p. 153).

Fait intéressant, il semble que cette nouvelle temporalité qu'acquiert la biologie à la lumière des progrès récents en épigénétique ne puisse être réservée à l'épigénome seul. Lorsqu'on s'y penche de façon attentive, les raisons pour lesquelles la méthylation de l'ADN est la plupart du temps considérée comme une modification biochimique *n'affectant pas la séquence nucléotidique* sont loin d'être claires. En vérité, la nature et les propriétés chimiques d'une cytosine sont drastiquement altérées par sa méthylation. Pour cette raison, l'intégrité de la séquence d'ADN après un telle modification peut être remise en question. Un paradoxe apparaît alors, puisqu'en même temps que l'épigénétique comme champ d'étude distinct de la génétique participe à la consolidation du « mantra de la séparation entre le génétique et l'épigénétique » (Lappé et Landecker, 2015, p. 170), les résultats générés par la recherche suggèrent un génome lui aussi dépendent du temps et des périodes de la vie. Du même coup, le déplacement conceptuel qui s'opère du temps social vers la nature devrait s'appliquer tant au génome qu'à l'épigénome et pourrait être résumé, de façon générale, comme une transition « de la vie comme information au temps de la vie comme conformation » (from life as information to lifetime as conformation) (Lappé et Landecker, 2015, p. 171): c'est-à-dire de la vie comme produit d'une information génétique codifiée et digitale, au cours de la vie en tant que variation de la structure 3D de la chromatine.

Superposition nature-culture

...it is conceivable that if epigenetic mechanisms are framed as distinct from both nature (a proxy for genes in such discourses) and nurture (a proxy for environmental triggers), rather than as the lens that illuminates the former through the latter (and vice versa) the very questions that end up being asked may well differ significantly, and with them also the host of attending experimental systems. (Meloni et Testa, 2014, p. 438)

Normes, catégories et biopolitiques

En perturbant la rivalité classique entre ce qui est prédéterminé par la biologie et ce qui est transmis par la tradition, la superposition des concepts nature et culture entraînera selon plusieurs auteurs des bouleversements épistémologiques et méthodologiques importants en SSH. L'épigénétique pourrait affecter l'étude des politiques publiques d'au moins trois façons : par l'apparition d'un « discours » par lequel des normes et des catégories *biosociales*⁴² seront identifiées (ou renforcées) et l'instauration de biopolitiques ciblées sera justifiée; par l'érection de la recherche en épigénétique comme « bastion ultime de preuves biologiques » permettant de promouvoir des idéologies politiques et des pratiques socio-culturelles spécifiques; et par la reformulation des théories politiques fondées sur la distinction nature *versus* culture (Meloni et Testa, 2014).

Des groupes partageant des caractéristiques communes ont souvent été divisés, soit en fonction de traits biologiques communs (semblables *par nature*) par les biologistes, soit en fonction de comportements, coutumes ou institutions sociales (semblables *par culture*) par les chercheurs en SSH. Désormais, puisqu'il n'est plus question d'opposer nature et culture, il semble que l'épigénétique propose un regard nouveau sur les similitudes et les particularités existant au sein de l'espèce humaine, entre différents groupes de genre ou de race, par exemple. La notion de « qualité d'un épigénome » est aussi sur le point de devenir le sujet d'intenses

⁴² Nous entendons par « biosocial » tout objet d'étude, méthode expérimentale ou cadre d'analyse qui n'est pas approché et/ou caractérisé comme étant propre au biologique *ou* au social, mais plutôt au contraire, comme étant simultanément compatible au biologique *et* au social. Notre définition se distingue de l'étude des composantes biologiques pouvant expliquer en partie les comportements sociaux (ex. la recherche en sociobiologie) et de l'étude de mouvements sociaux qui se constituent et se renforcent sur la base des composantes biologiques spécifiques de certains groupes (ex. étude du concept de « biosocialité » développé par l'anthropologue Paul Rabinow). Elle s'inspire en grande partie des réflexions du philosophe Maurizio Meloni sur l'« embodied constructivism » et de celles de l'anthropologue Jorg Niewhoener sur la « co-laboration » qui seront présentées plus loin.

débats scientifiques et sociaux, avec le déploiement d'efforts importants par les consortiums internationaux pour identifier les « épigénomes références » et les définir en tant que norme (Meloni et Testa, 2014).

Distinctions de genre

L'attribution d'une fonction sociale ou d'un rôle parental spécifique au genre est au cœur des discussions émergentes au sujet de l'épigénétique. Des études en laboratoire ont permis de démontrer, chez les rats, qu'un déficit en affectivité maternelle tôt durant la vie pouvait contribuer à une programmation épigénétique désavantageuse chez la progéniture. L'interprétation simpliste de tels résultats – qui sont pour certains issus de recherches biaisées en faveur des hommes – pourrait renforcer l'idée d'une spécialisation des genres, en suggérant que c'est avant tout de l'affectivité maternelle dont les petits ont besoin durant leur développement. Il est en effet important de se questionner sur les conséquences possibles de la conceptualisation du « corps maternel comme vecteur épigénétique » principal (Richardson, 2015). Au minimum, de telles conclusions paraissent prématurées et réductrices, et « [t]his bias is in need of feminist critique, not just politically and ethically but also epistemologically » (Sullivan, 2013, p. 204). Ainsi, pourrions-nous mieux comprendre les processus par lesquels « epigenetics research situates the maternal body as a central site of epigenetic programming and transmission and as a significant locus of medical and public health intervention in the postgenomic age » (Richardson, 2015, p. 210) et les enjeux éthiques, légaux et sociaux que cette focalisation de notre attention sur le rôle des femmes soulève.

Fait intéressant, la théorie de la construction sociale des genres de la féministe Judith Butler⁴³ pourrait être affectée par l'épigénétique. Une réinterprétation de son concept de *performativité du genre* a été proposée à la lumière des récentes découvertes (Osborne, 2015). Pour Butler, la distinction des genres n'est pas un phénomène 'naturel' et ne devrait pas être fondée strictement sur la base du sexe physique. Au contraire les distinctions de genre

⁴³ Dans son ouvrage *Gender Trouble*, publié en 1990, la féministe Judith Butler définit le genre comme « the repeated stylization of the body, a set of repeated acts ... that congeal over time to produce the appearance of substance, of a natural sort of being ». Elle s'oppose au genre comme « catégorie 'naturelle' objective » et soutient qu'il est le fruit de l'adhésion à des pratiques et des discours au quotidien. Source: Osborne, J. (2015). Getting under performance's skin: epigenetics and gender performativity. *Textual Practice*, 29(3), 499-516.

s'apprennent, se pratiquent en se répétant, puis se « performant » – un peu à la manière d'un rôle au théâtre. Les distinctions de genre seraient imposées par la tradition et les structures sociales, puis renouvelées par le produit de cette performance. L'analyse originale de Butler était quelque peu problématique, parce qu'elle se confinait elle-même au « camp de la 'culture' » et s'inscrit en rival (plutôt qu'en complément) à toute corrélation biologique de la notion de genre. En réponse à cette faiblesse, l'épigénétique offre une piste de solution:

...epigenetics offers a conceptual bridge that allows Butler's theory of gender performativity to be used productively in conjunction with biological explanations of gender difference. [...] epigenetics moves us away from the notion of gender identity as a fixed entity, and towards Butler's argument that gender is instead an unstable constellation of behaviours. (Osborne, 2015, p. 508)

L'épigénétique permettrait à la fois de réconcilier les concepts nature et culture érigés en dichotomie par Butler, puis d'appuyer son idée importante d'une itération continue de la construction du genre, qu'elle comprend comme la « stylisation répétée du corps ».

Racialisation

La recherche en épigénétique environnementale offre de nouveaux instruments de mesure (biomarqueurs d'inégalités sociales, indices de risque et signatures moléculaires de maladies spécifiques) pour distinguer les personnes et les populations les plus vulnérables et orienter nos interventions de santé en leur faveur. En revanche, l'identification de vulnérabilités est étroitement liée à l'entreprise complexe et sensible de la définition de la normalité et des catégories nosologiques. L'idée même d'une « normalité épigénétique » mérite une attention toute spéciale si elle est pour servir de fondement à l'élaboration de conclusions prescriptives comme des recommandations de santé publique ciblées.

Les Afro-Américains sont spécialement sensibles aux maladies cardiovasculaires et plus à risque de naissances prématurées. Récemment, ces susceptibilités particulières ont été associées à des variants épigénétiques transmissibles entre les générations. Il est possible que de telles études participent à un phénomène de « racialisation », c'est-à-dire qu'elles contribuent à renforcer l'idée d'une différence fondamentale, cette fois *biosociale*, entre les membres de différentes races humaines – si de telles races existent véritablement : « while it might seem that these new epigenetic models of plastic life should eliminate race by eliminating notions of

discrete kinds given in nature, it appears that epigenetics offers a new form of racialization based on processes of becoming rather than on pre-given nature » (Mansfield et Guthman, 2015, p. 6). Une telle réification biologique des races est particulièrement évidente lorsque sont impliqués des traits physiques ou psychologiques dont le caractère pathologique est discutable, comme l'obésité (Guthman, 2012).

Des politiques de santé ciblant les vulnérabilités épigénétiques de certains groupes pourraient d'ailleurs intensifier ce phénomène de racialisation, en prescrivant des changements de comportement préventifs uniquement à ces groupes. Aux États-Unis, ce type de stratégie de santé publique a été critiquée dans le contexte d'une mise en garde gouvernementale face à une trop grande consommation de poissons. Si cette mesure visait à informer la population sur les risques d'une contamination au méthylmercure chez les femmes enceintes, une conséquence immédiate fut l'exclusion et la stigmatisation d'habitudes alimentaires propres à des groupes socioculturels minoritaires.

The focus is no longer contamination itself, but instead the abnormal diets of women of color, who are forced to choose a normative white diet to protect themselves and their offspring. If these women do not change their diets to follow governmental guidelines, not only can they be blamed for their children's problems but this can lead to bodily differences between people of different social races. (Mansfield, 2012, p. 353)

Biopolitiques

La course à l'identification des « épigénomes références » menée par les grands consortiums internationaux peut conduire à la normalisation de certains variants et de phénotypes spécifiques. Une telle démarche engendre sournoisement une séparation de la population en groupes se distinguant par leur programmation épigénétique spécifique.⁴⁴ Cette catégorisation épigénétique de la population a des implications biopolitiques. Les biopolitiques pouvant être conçues avec pour fondement les résultats de la recherche en épigénétique sont d'au moins deux sortes. Elles peuvent référer aux politiques de santé ayant pour but de surveiller, de monitorer et d'intervenir directement auprès des populations vulnérables, ou

⁴⁴ Une séparation similaire de la population, en différents groupes partageant des caractéristiques biologiques et des susceptibilités particulières à certaines maladies, avait d'ailleurs été observée à la suite du développement des connaissances en génétique. Les implications de cette séparation deviennent d'autant plus importantes lorsqu'une norme est définie par la recherche et que toute déviation par rapport à cette norme devient objet de stigmatisation.

encore à la promotion de saines habitudes de vie ayant pour effet de minimiser les risques épigénétiques.

Already public health and the ever-popular “self-management” literature have taken up this new relevance of the organismic environment. Interestingly, environmental epigenetic knowledge is equally readily adopted by those in favor of increasing social welfare spending and public health measures to reduce social inequality as it is by those in favor of increasing individualistic attention to early life development. (Niewöhner, 2015, p. 224)

Pour certains observateurs, il semble que ce soit d'ailleurs le second type de biopolitiques axé principalement sur l'autonomisation (« empowerment ») et la responsabilisation des individus envers leur propre santé – et celle de leurs enfants – qui soit le plus susceptible de teinter l'application des connaissances en épigénétique (Landecker, 2010). Pour d'autres, les enjeux biopolitiques les plus importants résident dans les implications épistémologiques mentionnées plus haut, c'est-à-dire suivant dans la « crude naturalization and subsequent reification of complex material-semiotic configurations [arising through] deterministic readings of gender, of social class and of group behavior » (Niewöhner, 2015, p. 224).

Métaphores et instrumentalisation d'un discours

L'épigénétique est aussi étudiée par les chercheurs en SSH en tant que « discours », c'est-à-dire à travers ses métaphores, son instrumentalisation politique et les différents degrés d'adhésion (et de contestation) qu'il suscite. Même si l'épigénétique « n'est pas une vérité » en soi (Mansfield, 2012), la mise en évidence de mécanismes moléculaires permettant d'expliquer l'influence de l'environnement sur la régulation des gènes semble représenter, pour plusieurs non-scientifiques et pour les médias, un « 'hard' data » particulièrement persuasif, une preuve matérielle tangible pouvant nous procurer un élan épistémique suffisant pour nous émanciper de façon définitive des théories gène-centristes du 20^e siècle (Lock, 2015). L'épigénétique active l'imaginaire de la population en s'attaquant avec vigueur au fatalisme du déterminisme génétique. Son pouvoir métaphorique est exploité, non seulement à des fins politiques, mais également à des fins commerciales. Par exemple, une compagnie spécialisée dans la fabrication de suppléments alimentaires dérivés du soya (Reliv International) employait récemment la formule suivante pour promouvoir en ligne les bienfaits de son produit : « You to superyou: direct your DNA naturally through nutritional epigenetics » (Meloni et Testa, 2014).

Les métaphores en lien avec l'épigénétique sont fréquentes et variées. Alors que le génome était le plus souvent illustré comme un livre, un code/programme, une carte ou un plan, les mécanismes épigénétiques seraient le plus souvent comparés à un « interrupteur » (switch) ou un « commutateur » (switching) et les modifications épigénétiques à des « marques » (mark), des « étiquettes » (tag) ou des « vignettes » (label). D'autres images, en lien par exemple avec la musique – le génome serait la partition et l'épigénétique le chef d'orchestre –, ont aussi été utilisées (Stelmach et Nerlich, 2015). Elles servent la plupart du temps à mettre en scène le pouvoir de l'environnement et de l'histoire des personnes sur la biologie.

Whereas in the past the direction of claims making went from the inside out, claims making now goes from the outside in. [...] There is also much more of a focus on time and space, in terms of epigenetic effects potentially spanning several generations in time and spanning everything from the inside of the womb to social and cultural environments in space. (Stelmach et Nerlich, 2015, p. 213)

L'épigénétique est alors comprise comme une forme d'« écriture » sur les gènes. Puis, lorsque persistante, elle se transformerait en une sorte de « mémoire » cellulaire des expositions passées. Enfin, des parallèles ont même été établies entre l'épigénétique et certaines œuvres littéraires populaires comme le poème *The Four Year Old Girl* (1998) de Mei-Mei Berssenbrugge, ou encore le roman *Long for This World* (2003) de Michael Byers (Middleton, 2015).

Le niveau d'adhésion des différentes parties prenantes au discours épigénétique n'est pas hétérogène. Des entretiens semi-dirigés « en profondeur » (in-depth) avec vingt-six chercheurs en épigénétique ont permis d'identifier trois idées importantes sur lesquelles les experts ne s'entendent pas : « the significance of epigenetics; the role uncertainty plays in the debates within the field; and the broader implications of the field » (Tolwinski, 2013, p. 371). À partir de ces sujets de discorde, trois groupes de chercheurs ont été identifiés : les « promoteurs de l'épigénétique » (champions), les « chercheurs modérés » (the middle-ground) et « les sceptiques ».

The champions: revolutionary insight

...champions understand epigenetics as revolutionary, emphasizing discontinuity and often criticizing what they describe as a bias toward biochemistry, molecular biology, and reductionism in the life sciences. [...] They speak of the future of the field, yet they also express disbelief that their arguments, which they understand as self-evident or obvious, were so difficult to introduce. Though older champions experienced an academic lifetime of marginality, they speak with

excitement, confidence, and newfound authority about the field and its direction. (Tolwinski, 2013, p. 372)

The middle ground: evolution

Researchers who take the middle ground, in contrast, do not characterize their work as revolutionary, even if they believe their findings challenge existing theories. [...] these researchers ultimately see their findings as refining existing knowledge rather than upending or destroying it. (Tolwinski, 2013, p. 373-374)

The skeptics: epigenetics is epiphenomenal

Skeptics are those scientists within the field of epigenetics who question the recent attention epigenetics has received. They disagree with the premise that epigenetics is at least as important as genetics in the life sciences, and that research in the field radically challenges existing knowledge. Skeptics argue that the epigenome is epiphenomenal; the genome is primary, and the epigenome is merely an addition, extension, or layer. Skeptics are less likely to see the genome as potentially malleable, or as affected and even protected by the epigenome. (Tolwinski, 2013, p. 375)

Il ne serait pas raisonnable d'espérer une adhésion uniforme et universelle aux résultats de la recherche en épigénétique ou à la mobilisation du vocabulaire métaphorique qu'ils incitent. D'ailleurs, la valeur différente accordée à ceux-ci par divers observateurs pourrait être appelée à devenir un objet d'étude en soi. Les chercheurs en SSH n'ont pas intérêt à réduire leurs investigations à l'impact de l'épigénétique pour la société. Ils devraient également s'engager dans une analyse réflexive sur les raisons et les valeurs sous-jacentes qui motivent l'instrumentalisation de l'épigénétique à des fins politiques.

Epigenetics [...] can be seen as a site of (sometimes) competing discourses and expectations regarding what the science is, what it can do, and what its implications are for society [...] promissory discourses circulate widely – galvanising research support and civil engagement, but also energising contestation and critique (Pickersgill, 2014, p. 481).

Dès lors, l'analyse critique du discours épigénétique pose plusieurs questions importantes, comme les suivantes :

...how is epigenetics being imagined and developed; what forms of knowledge, practices and applications are considered salient; and how are these being compared and related to genomics? [...] what notions of society and social groups are implicit within research and materialized through it; how will political and clinical gazes be (re)orientated through recourse to epigenetic imaginaries; and what kinds of social and ethical responses will be appropriate in light of any ensuing shifts in policy and practice? (Pickersgill et al., 2013, p. 442).

Quelques stratégies douteuses, employées par exemple pour accroître de façon induite l'attention portée vers l'épigénétique, pourraient ainsi être démasquées. Par exemple, il semble que l'idée d'une origine lointaine du terme « épigénétique », remontant en fait aux années 1940

– la prétendue « fausse nouveauté » de l'épigénétique –, soit instrumentalisée par certains commentateurs pour placer l'épigénétique en tant que victime, c'est-à-dire comme champ d'étude trop longtemps marginalisé, négligé et digne désormais d'une attention toute spéciale (Pickersgill et al., 2013).

La diffusion des résultats de la recherche par les médias mérite aussi une attention spéciale, dans un contexte où « [d]e nombreux documents médiatiques [...] sont peu explicites ou même faux concernant la transmission d'une génération à l'autre » (Gonon et Moisan, 2013, p. 8). C'est grâce à une approche critique du discours épigénétique que toutes sortes de « speculative assumptions, inflated discourses and enthusiastic media promotion, in a word all that create hypes around the epigenetic imaginary » (Meloni et Testa, 2014, p. 439) pourront être détectées et évitées.

Implications méthodologiques pour la recherche

La superposition nature-culture ouvre un horizon d'opportunités pour la recherche à l'intersection des sciences naturelles et des SSH. À la lumière des progrès en épigénétique, ces pôles de la recherche ne devraient plus être placés en opposition. Ils devraient plutôt être conçus comme des perspectives interreliées, interactives et complémentaires d'un même « système développemental », permettant dorénavant d'adopter une pensée « post-dualiste », dans une « logique de coproduction » des savoirs (Meloni, 2014b).

In particular, the co-productionist framework will allow to unpack how the processes of gathering, standardizing and certifying epigenetic evidence will align with political, legal and economic rationalities in bringing about new settlements (or possibly reinforcing existing ones) across some of the most persistent dichotomies that structure our reflection on the human experience: normal versus pathological (or enhanced), safe versus dangerous, natural versus artificial, individual versus collective. (Meloni et Testa, 2014, p. 445)

Toutefois, malgré l'opportunité de réconciliation entre les sciences naturelles et les sciences humaines et sociales offerte par l'épigénétique, la précaution est de mise face à la menace d'une nouvelle forme de réductionnisme biologique, ou « réductionnisme somatique », qui pourrait découler de la traduction de phénomènes complexes comme la justice sociale en variants épigénétiques :

...caution is advised: evidence of neoreductionism is already apparent in the practice of environmental epigenetics in which the majority of researchers are busy tracking molecular

pathways conceptualized as mediators between nurture and nature. In these carefully controlled experiments, ‘miniaturized environments’ (Landecker and Panofsky 2013) proximal to the body are in effect recognized as equivalent to the nurture concept. (Lock, 2015, p. 151)

Le paradoxe apparent entre opportunité de réconciliation nature-culture et risques attribuables à la biologisation du social est exacerbé par le fait que « the importation of biological knowledge into the human/social sciences often contributes to reinforce the foundational view of biology as what always *comes first* in the chain of causal factors (which is the essence of biologism) » (Meloni, 2014a, p. 742). Contrer un tel danger de réification de la nature aux dépens de la culture est possible, en ne surévaluant pas le pouvoir épistémique de la biologie dans l’explication des phénomènes de la vie.

Once biology loses its mystique it becomes just another interactant, in the language of Developmental Systems Theory, that co-contributes to socio-cultural processes. A social-cum-biological exploration is made even more plausible by this postgenomic approach, but losing the allure and authoritative dimension that is often attributed to the importing of biological knowledge into the social. (Meloni, 2014a, p. 742)

Cependant, des observateurs en SSH ont constaté et déploré que la plupart des initiatives internationales de support et de promotion de la recherche en épigénétique, comme le *NIH Roadmap Epigenomics Project* et l’*International Human Epigenome Consortium* (IHEC), semblaient modelées directement sur la méthode du « map and sequence » traditionnellement utilisée en génétique, comme si les modifications épigénétiques étaient aussi « binaires, statiques et stables » que les modifications génétiques. L’impact possible du potentiel commercial et de l’intérêt financier de ces programmes de recherche sur les choix méthodologiques (et leurs biais implicites) a aussi été soulevé :

It seems fair to say that in much of epigenomics, mapping currently proceeds the way it does primarily because the sequencing consortia’s intrinsic logic and dynamic dictates this direction. It is a direction where clinical application and viable markets appear most likely. (Niewöhner, 2011, p. 282-283)

Une conséquence directe de ces motivations sous-jacentes est qu’une grande majorité des études qui sont présentement conduites en épigénétique laissent très peu de place aux zones de gris. Les chercheurs préfèrent déterminer à l’avance des indicateurs simples et clairs pour faciliter l’identification de variations statistiquement significatives. Ainsi, la recherche en épigénétique

serait, elle aussi, vulnérable à une forme de « réductionnisme pragmatique »⁴⁵ (Beck et Niewöhner, 2006).

Il existe toutefois quelques exceptions. Une étude ethnographique conduite dans les laboratoires d'épigénétique environnementale du chercheur Moshe Szyf de l'Université McGill au Canada a permis d'observer un changement méthodologique significatif dans la façon de mener des recherches en biologie (Niewöhner, 2011). Dans les laboratoires de Szyf, une variation biologique n'est pas réduite à un saut incrémental substantiel. Elle est conçue autant que possible comme une fine modulation à la hausse ou à la baisse. On s'intéresse aux effets biologiques subtils, qui dépassent la logique binaire dominante dans la recherche en génétique, ainsi qu'à la variabilité de la réponse épigénétique entre toutes les cellules d'un tissu soumis à une condition expérimentale donnée.

Significance, then, is not produced through a singular statistical measure but rather builds up in layers of analysis and interpretation. As an anthropologist, it is tempting to speak of thick significance (Geertz, 1973). Producing thick significance is not something that the group chooses to do. In many ways, it is an instance of 'reality kicking back' that forces them to open up the experimental system (Barad, 1998). Asking questions that call up organismic and environmental contexts confronts them with the fact that complex phenomena such as social behaviour are difficult to control. (Niewöhner, 2011, p. 288)

En d'autres termes, la recherche en épigénétique environnementale exige l'adoption d'une approche quelque peu différente de la validité d'un résultat scientifique. La méthode expérimentale à privilégier devrait être une sorte de « customary biology », qui n'aurait plus comme prémisses l'existence prédéterminée d'une norme naturelle, mais plutôt la relation intime entre les concepts de nature et de culture, entre les sciences biologiques et les sciences sociales.

Customary biology is a biology based on patterns of practice and regularities rather than 'natural' laws; a biology (and a biomedicine) that is attuned to investigations of bodies, which are being used by people in culturally specific ways to which they have grown accustomed over time; and a biology that may be able to productively engage anthropology and social inquiry and vice versa. (Niewöhner, 2011, p. 293-294)

⁴⁵ Réductionnisme pragmatique: « Linear understandings of physiological change underpin most explanations of disease aetiology. For most complex or systemic diseases, these are rather crude, mechanistic perspectives that guide clinical practice rather than claim to fully represent (patho)physiology. This pragmatic reductionism serves medical science well as it enables the assembly of boundaries around objects of investigation. » Beck, S., & Niewöhner, J. (2006). Somatographic investigations across levels of complexity. *BioSocieties*, 1(2), 223.

La concrétisation d'alliances constructives entre chercheurs en sciences biologiques et en sciences sociales demande des ressources financières. Elle suppose également une certaine adaptation des infrastructures et des politiques scientifiques dans le but de stimuler la création de véritables équipes multidisciplinaires « in ways that overcome disciplinary divisions of labour (biologists in the laboratory, social scientists measuring the environment) » (Panofsky, 2015, p. 1106). Un effort d'ouverture doit être fait pour outrepasser certains fondements épistémologiques en apparence irréconciliables, comme le positivisme et le constructivisme.

Pour y arriver, une adaptation du concept de « biologie locale »⁴⁶ – énoncé dans les années 1990 par Margaret Lock – a été proposée comme repère épistémologique pour l'investigation du caractère dynamique et contexte-dépendent de la programmation épigénétique. Ce repère résiderait dans le processus méthodologique de « localizing biology ». Cette fois, les chercheurs en SSH devraient se garder de vouloir simplement déconstruire l'aspect relativement universel de certains phénomènes biologiques. Par exemple, si la programmation épigénétique d'un gène n'est pas identique chez toutes les personnes et est influencée par l'environnement, les mécanismes de programmation épigénétique eux-mêmes sont largement partagés au sein de l'espèce. C'est en reconnaissant la pertinence des objectifs, des méthodes et de la contribution spécifiques des différents types d'expertise qu'une véritable « co-laboration » constructive pourra être établie (Niewöhner, 2011).

...localizing biology must not be understood as a normative commitment and demand from anthropology toward biology. It is not in this sense an interdisciplinary agenda to change biology. Rather it is an empirical question that has the ontological status of human biology as its research object. Only in this mode could I approach my lab group during the ethnography. [...] Co-laboration⁴⁷ is temporary joint epistemic work. It is non-teleological in character. It does not require a shared outcome. It is an undertaking with a disciplinary vanishing point that requires participants from different epistemic cultures. (Niewöhner, 2015, p. 234-235)

⁴⁶ Le concept de « local biology » a été proposé en 1993 par l'anthropologue Margaret Lock, à l'issue d'une série d'études sur l'influence de l'environnement sur les symptômes de la ménopause. Source : Niewöhner, J. (2011). Epigenetics: Embedded bodies and the molecularisation of biography and milieu. *BioSocieties*, 6(3), 279-298.

⁴⁷ L'utilisation du néologisme « co-laboration » est justifiée ainsi: « [Collaboration is] problematic as it conjures up the problematic notion of the collaborateur, that is, the one who cooperates with the enemy – not necessarily the prototype of a participant in a shared epistemic process. Collaboration is also based on shared intentions and goals between researcher and the one formerly known as informant. » Niewöhner, J. (2015). Epigenetics: localizing biology through co-laboration. *New Genetics and Society*, 34(2), 236.

La co-laboration suggérée est distincte de la collaboration et de l'interdisciplinarité, en ce sens que tous les partis n'ont pas le même but. Tous doivent cependant adopter un regard réflexif sur leur propre posture disciplinaire; une autocritique qui est rendue possible par la proximité et la communication avec d'autres disciplines, de façon à éviter diverses formes de réductionnisme.

Ironiquement, une vision dépassée de la division du travail en silos disciplinaires semble renforcée par la conceptualisation du champ de l'épigénétique lui-même. En effet, lorsque l'épigénétique est constituée et mobilisée en tant que domaine d'études différent *par rapport* à la génétique, elle risque d'exagérer ses distinctions et de se refermer sur elle-même.

We noted that the distinction actually was working as a kind of cushion, allowing a separate space of experimentation and explanation from that of genetics and genomics, allowing the genome to remain invariant while the epigenome varied above it and around it. In a sense, the separation allowed investigators to hold the genome still (which was not hard, because it had been conceptualized as such) while opening shop just next door. (Lappé et Landecker, 2015, p. 169-170)

Ainsi, les chercheurs en épigénétique demeurent-ils vulnérables à l'isolement et à diverses formes de réductionnisme méthodologique. Une co-laboration soutenue entre chercheurs de plusieurs disciplines et expertises pourrait participer à minimiser les conséquences de telles simplifications sur la conduite de la recherche et l'application des connaissances.

Partie B : Implications éthiques, légales et sociales

Une analyse approfondie de la littérature nous a permis d'identifier plusieurs implications éthiques, légales et sociales de l'épigénétique (EpigELS). Avec l'aide du logiciel NVivo, nous avons d'abord souligné, extrait, puis regroupé ces implications autour de dix « nœuds » (nodes) ou sous-thèmes significativement distincts l'un de l'autre (sous-sections de la partie B). Ces dix thèmes ont ensuite été regroupés à l'intérieur de cinq sections plus générales correspondant à des champs d'intérêt plus généraux et couramment rencontrés en bioéthique : les enjeux et les fondements de la *justice distributive*, l'appel à diverses formes de *responsabilité morale*, l'applicabilité des *mécanismes de régulation* existants, les risques de *stigmatisation, discrimination et eugénisme* et le besoin de protéger la *confidentialité et la vie privée* des patients et des participants à la recherche en épigénétique (tableau 3).

Tableau 3. Structure de la revue de littérature (partie B)

Dix *sous-thèmes* récurrents ont émergé d'une analyse qualitative détaillée de la littérature sur les implications éthiques, légales et sociales de l'épigénétique (sous-sections). Les cinq sections découlent pour leur part de l'assemblage des sous-thèmes en *thèmes* plus généraux.

Sections (thèmes)	Sous-sections (sous-thèmes)
1-Justice distributive	Justice environnementale
	Justice intergénérationnelle
2-Responsabilité morale	Responsabilité collective
	Responsabilité parentale
	Responsabilité individuelle
3-Mécanismes de régulation	Lois, règlements et politiques
	Applicabilité du « tort law »
4-Stigmatisation, discrimination et eugénisme	Racisme et eugénisme
	Stigmatisation parentale et discrimination de genre
5-Confidentialité et vie privée	Protection de l'information épigénétique

La première section rapporte les enjeux (potentiels) que soulève l'épigénétique en lien avec les principes de justice environnementale et de justice intergénérationnelle. Nous verrons que quelques auteurs se sont intéressés, à la lumière des progrès dans ce domaine, non seulement à l'identification d'iniquités au sein de la population et entre les générations, mais aussi à la fragilisation des grandes théories de la justice par la réconciliation des concepts « nature » et « culture ». La seconde section résume les responsabilités morales collectives, parentales et individuelles, qui semblent pour la plupart des observateurs découler des implications de l'épigénétique pour la justice distributive. Nous toucherons aussi brièvement à l'impact de l'interprétation des connaissances en épigénétique sur le libre arbitre et l'agentivité morale. La troisième section identifie quelques mécanismes de régulation et cadres juridiques, principalement aux États-Unis, pouvant être appliqués – ou devant être amendés – pour assurer une gouvernance responsable des risques épigénétiques et des EpigELS. La quatrième section se penche sur la menace du racisme et de l'eugénisme, qui a été évoquée par quelques auteurs. Elle s'intéresse plus particulièrement à la possibilité d'une augmentation de la stigmatisation de certains parents et de la discrimination de genre découlant de diverses interprétations des résultats de la recherche en épigénétique. La cinquième section fera la lumière sur quelques discussions émergentes au sujet du niveau de sécurité des bases de données épigénétiques qui doit être considéré comme approprié pour protéger la confidentialité et la vie privée des patients et des participants à la recherche.

Justice distributive

...epigenetic and epigenomic research present challenging cases through which to debate theories of justice in health because they expand the concept of health and, controversially, place value on what was previously assumed to be 'healthy' individual variance. Discoveries of the dynamic nature of the epigenome and its variable sensitivity towards change in numerous phenomena add further complexity to the assessment of health inequalities. (Stapleton, Schröder-Bäck et Townend, 2012, p. 135)

Les propriétés biologiques des mécanismes épigénétiques (induites en partie par l'environnement, potentiellement réversibles et dans certains cas héritables) ont suscité quelques réflexions autour du principe de justice distributive. Trois angles différents ont été identifiés : le principe de *justice environnementale*, qui souligne le besoin d'une distribution équitable entre les personnes des bienfaits et des risques épigénétiques associés à l'environnement; le principe d'*équité intergénérationnelle*, qui s'intéresse à une distribution similaire, mais par comparaison temporelle; et le principe d'*équité dans l'accès aux soins de santé* qui seront développés sur la base des connaissances en épigénétique (Rothstein, Cai et Marchant, 2009a). Les deux premiers angles seront traités dans cette section, alors que le troisième sera abordé brièvement dans la seconde section sur la responsabilité.⁴⁸

Justice environnementale

À la lumière des découvertes en épigénétique, il apparaît de plus en plus évident que les conditions de vie auxquelles sont exposées les personnes durant leur développement (fœtus, enfant et adolescent) ont une influence sur leur corps et participent à la création d'inégalités de santé au sein de la société. Pour cette raison, quelques observateurs ont suggéré que l'AC en épigénétique doit être discutée en relation avec le principe de *justice environnementale* : « Environmental justice requires an even playing field for all members of society, so that less advantaged individuals do not bear the burden of toxins, which may cause epigenetic changes and adverse health consequences. » (Erwin, 2015, p. 670). Dans un même ordre d'idées, il apparaît plus que jamais nécessaire de se pencher sérieusement sur les questions importantes de

⁴⁸ Ce choix reflète le contenu de la littérature : l'accès aux soins épigénétiques est un sujet rarement abordé, le plus souvent en relation avec le concept de responsabilité morale (collective ou professionnelle).

justice sociale, du bien-être et de l'« expérience historique des inégalités structurées » pouvant se traduire en risques épigénétiques disproportionnés chez certaines populations (Brooke et Larsen, 2014).

Il importe par ailleurs de noter que la recherche au niveau moléculaire en épigénétique pourrait bouleverser l'étude empirique des inégalités de santé. Elle pourrait avoir pour effet de déplacer l'attention des chercheurs, des groupes les plus exposés à un perturbateur environnemental, vers ceux dont la susceptibilité épigénétique à une telle exposition est la plus grande. En d'autres termes, elle pourrait déplacer leur attention, de la comparaison de populations définies en fonction de territoires géographiques, vers la comparaison de groupes partageant les mêmes marques épigénétiques. Alors, une focalisation disproportionnée sur les variants épigénétiques pourrait remettre en question l'importance de poursuivre des études épidémiologiques (populationnelles) qui s'intéressent à l'*exposition inégale* de différentes communautés ethniques et socioculturelles aux perturbateurs. Ces nuances méthodologiques sont susceptibles de modifier notre approche et notre compréhension du principe de justice environnemental. Elles soulèvent aussi des questionnements en relation avec l'allocation de ressources limitées à la recherche au niveau moléculaire, sur la vulnérabilité épigénétique des individus, au détriment de préoccupations collectives possiblement prioritaires (Rothstein et al., 2009b).

Les progrès en épigénétique pourraient aussi menacer les fondements de certaines théories politiques distinctement engagées envers le principe de justice environnemental, comme les théories rawlsiennes de la justice et les théories de l'égalitarisme des chances (Loi et al., 2013). Selon le philosophe américain John Rawls (1921-2002), une théorie de la justice fondée sur une « juste égalité des opportunités » (fair equality of opportunity) devrait tout d'abord respecter – et ne pas intervenir dans – la distribution inégale des « dons/atouts naturels » (natural endowments) entre les personnes. Ensuite, elle ne devrait accepter les inégalités sociales entre les membres d'une communauté que lorsque les conséquences globales de celles-ci sont bénéfiques pour l'ensemble de la société, de façon prioritaire pour ses individus les plus démunis (principe de différence). Pour Rawls, seules les inégalités dont la cause est l'action humaine volontaire et/ou la constitution d'infrastructures et d'institutions sociales injustes devraient être soumises à une théorie idéale de justice distributive. Pour les théoriciens de l'égalitarisme des

chances tels que Ronald Dworkin (1931-2013), cependant, une théorie adéquate de la justice devrait aussi prendre en considération les inégalités naturelles (physionomie, talents innés, gènes), puisque celles-ci résultent avant tout de la distribution aléatoire de la chance et de la malchance entre les personnes. Ainsi, cette théorie nous permettrait véritablement d'identifier les personnes les plus vulnérables au sein d'une société – incluant les personnes envers qui la nature ne s'est pas montrée généreuse au départ –, puis d'allouer à ces personnes une forme de compensation (ou support additionnel), qui aurait pour effet d'améliorer l'égalité globale des chances. Ces deux théories de la justice ne s'accordent donc pas sur le statut moral qui devrait être accordé aux inégalités naturelles.⁴⁹

Comme nous l'avons vu dans la première partie de cette revue de littérature, la recherche en épigénétique remet en question la distinction entre les phénomènes biologiques innés et le milieu social, pouvant conférer aux individus des traits acquis. Entre les concepts de nature et de culture, elle établit une « chain of connections between what used to be qualified as social and natural inequality, leading to a reformulation of these contested boundaries » (Loi et al., 2013, p. 143). Du même coup, elle problématise la distinction entre les deux théories de la justice présentées plus haut :

...knowledge of epigenetic mechanisms may increase our ability to achieve (luck-egalitarian) equality of opportunity, by unraveling the mechanism through which the health prospects of a population are affected by the unequal choices and circumstances of their parents. [...] to the extent that socioeconomic institutions play a causal role, there will be an overlap, in practice, between the luck-egalitarian and Rawlsian conceptions of equality of opportunity concerning epigenetic disadvantage. (Loi et al., 2013, p. 148)

Un variant épigénétique persistant, imposé par l'adversité sociale durant le développement, pourrait ainsi être considéré, à la manière des égalitaristes de la chance, comme un « biomarker of brute-luck disadvantage ». Par ailleurs, les découvertes sur les mécanismes de programmation épigénétique nous rappelleraient au fond qu'un trait biologique, en apparence inné, peut au fond avoir été préalablement acquis par exposition des parents à des structures sociales injustes durant le développement de leur enfant. Pour cette raison, les théories rawlsiennes de la justice

⁴⁹ Cette différence peut aussi être exprimée ainsi: « the difference between the luck-egalitarian and the Rawlsian conception of equality of opportunity is, thus, that the luck-egalitarian aims at maximally reducing the influence of morally arbitrary disadvantage, natural and social alike, while the Rawlsian aims at neutralizing the impact of social background ». Source: Loi, M., Del Savio, L., & Stupka, E. (2013). Social Epigenetics and Equality of Opportunity. *Public health ethics*, 6(2), 147.

devraient se garder d'écarter d'emblée de leur champ de juridiction les inégalités dites naturelles et admettre que plusieurs d'entre elles sont induites à l'origine par des structures sociales injustes (Loi et al., 2013).

L'épigénétique nous demande donc de nous questionner sur quelle part de notre biologie est véritablement due à la simple chance et quelle part devrait plutôt être associée à des causes environnementales ou sociales identifiables (Meloni, 2015a). Elle bouleverse la dichotomie simpliste entre malchance et conséquence indésirable d'un choix soumis à la volonté humaine, sur laquelle sont construites certaines théories de la justice. Lorsque la frontière entre les « traits socialement acquis » (socially-generated endowments) et les « traits naturellement acquis » (natural endowments) devient poreuse, la métaphore de la loterie naturelle – souvent associée à la loterie génétique – semble du même coup perdre en importance : « To the extent that the social operates via the biological and vice versa, *chance and choice tend increasingly to overlap* » (Meloni, 2015a, p. 134). Ainsi, l'aspect aléatoire, impartial et moralement neutre – voir la « nature démocratique » – de la loterie génétique pourrait s'avérer compromis.

In an epigenetic view, the genetic lottery (genetic transmission + genetic expression) is always influenced by the social disparities of the past, from individual behaviors (smoking, etc.) to social processes (war, poverty, injustice, etc.). If genes have their own biological memory, the genetic lottery loses its original veil of ignorance. It brings the mark of a certain social inertia, is no longer impartial, and we cannot fully count on it as a fair referee distributing randomly natural assets. (Meloni, 2015a, p. 135)

Un concept-clé de l'analyse de la justice environnementale en lien avec l'épigénétique est le *principe d'équité* développé par Norman Daniels dans sa théorie de la « santé juste ». Daniels construit une théorie de la juste allocation des ressources en santé, à partir du principe d'égalité d'opportunité de John Rawls et d'une définition de la santé empruntée à Christopher Boorse⁵⁰. Cette théorie pourrait nous aider à identifier les inégalités épigénétiques injustes au sein de l'espèce humaine.

⁵⁰ Le philosophe Christopher Boorse définit la santé de la façon suivante: « [Health is] a species-specific, statistically normal range of functioning (assuming standard environmental conditions) anchored by gender and age. [...] a typical range of functioning will contribute to the attainment of the ultimate goal of survival and reproduction. 'Health' will then be considered as the absence of any impairment of functioning that might limit the attainment of this goal beyond the statistical average of the reference species. » Source: Stapleton, G., Schröder-Bäck, P., & Townend, D. (2012). Equity in public health: an epigenetic perspective. *Public Health Genomics*, 16(4), 139.

When applying Boorse's concept, any impairment of epigenetic regulation of the genome removing the individual from the 'optimum' (statistical normal range of the reference species to enable typical function) would represent a loss of function and therefore constitute disease. Consequently, alterations to the epigenome that result in a loss of function (adverse epigenetic alterations) might be considered to be of special moral importance because they negatively impact upon an individual's health and, therefore, limit that individual's range of opportunities. (Stapleton et al., 2012, p. 139-140)

Ainsi, il devient possible de distinguer les iniquités dignes d'attention morale de simples inégalités – ou différences moralement neutres.

Cette approche fait cependant face à quelques difficultés notables. La « théorie de l'incompatibilité » (mismatch theory) – selon laquelle un état maladif résulterait d'une incohérence entre la programmation épigénétique d'une personne et son environnement – pourrait représenter un défi important, puisqu'elle met en doute la possibilité d'identifier des altérations épigénétiques indésirables *per se* :

...epigenetic alterations not accepted as universally disadvantageous, but universally accepted as disadvantageous under specific conditions, when disproportionately associated with disadvantaged social groups, would be considered inequitable if the distribution of those conditions mirrored the distribution of epigenetic alterations. This concept of equity in health emphasizes the importance of considering contextual and temporal dimensions of health and its determinants. (Stapleton et al., 2012)p.7

Pour répondre aux difficultés posées par la complexité et la diversité des mécanismes épigénétiques, plusieurs théories de la justice, dont le sujet (individus, populations ou générations) et l'objet (distribution des éléments préventifs ou réparation des torts déjà causés) diffèrent, devraient être mises à contribution pour développer un cadre d'analyse adéquat et complet (Lafaye, 2015). Des cadres éthiques théoriques comme le « suffisantisme » et le « prioritarisme », pourraient nous aider à approfondir les discussions en lien avec l'application juste et proportionnelle des connaissances en épigénétique aux interventions de santé et aux politiques publiques. L'approche par capacités d'Amartya Sen et Martha Nussbaum pourrait aussi représenter une voie prometteuse (Stapleton et al., 2012). Comme nous le verrons dans la section sur les mécanismes de régulation applicables à l'épigénétique, cette voie a été explorée pour promouvoir une juste protection légale contre les « torts épigénétiques » (Khan, 2010).

L'épigénétique pourrait bien n'avoir aucune conséquence significative sur les positions extrêmes du spectre des théories de la justice. D'un côté, les libertariens radicaux devraient

rester convaincus de la position cardinale de la liberté humaine en éthique. De l'autre, les égalitaristes strictes devraient poursuivre une chasse sans merci à toute forme d'inégalité dans la distribution des biens matériels entre les personnes, que ses origines soient d'ordre biologique, familial, comportemental, ou social. Entre ces pôles, l'épigénétique devrait tout de même stimuler des discussions intéressantes sur les fondements théoriques des principes de justice distributive. Toutefois, il est possible que l'application d'une théorie élargie de la justice, qui présenterait comme injustes et dignes de compensation les inégalités naturelles induites par des structures sociales injustes, ne concorde pas spécialement avec la philosophie et les objectifs de « l'agenda libéral » des sociétés occidentales contemporaines (Meloni, 2015a).

Justice intergénérationnelle

Les résultats de la recherche sur la programmation épigénétique de la santé et la transmission aux générations futures de marques épigénétiques suggèrent que nous devrions repenser le dualisme traditionnel entre traits innés et traits acquis. Ils incitent également à s'intéresser davantage aux défis théoriques et pratiques de l'équité intergénérationnelle. En s'appuyant sur les travaux de la spécialiste du droit des générations futures Edith Brown Weiss, le respect du principe de justice intergénérationnel, dans le contexte de l'épigénétique, a été résumé à trois maximes importantes :

(1) each generation should be required to conserve the diversity of the natural and cultural resource base; (2) each generation should be required to maintain the quality of the planet so that it is passed on in no worse condition than the present generation received it; and (3) each generation should provide its members with equitable rights of access to the legacy from past generations and should conserve this access for future generations. (Rothstein et al., 2009b, p. 24)

On fait d'ailleurs remarquer que la *Déclaration universelle sur le génome humain et les droits humains* de l'UNESCO stipule: « The human genome underlies the fundamental unity of all members of the human family, as well as the recognition of their inherent dignity and diversity. » Pour eux, l'épigénome humain mérite lui aussi d'être considéré comme faisant partie de l'« héritage de l'humanité », puisqu'il consiste en une richesse collective devant être respectée et protégée (Rothstein et al., 2009b).

La question de la justice intergénérationnelle soulève toutefois plusieurs difficultés. Six questions importantes résument bien le niveau de complexité inhérent à la tâche d'attribuer des devoirs moraux et légaux aux personnes vivant aujourd'hui envers les générations futures :

(1) how to characterize the nature of the duty; (2) for how many generations does an epigenetic effect have to persist to implicate intergenerational equity; (3) how do the severity, type, duration, and reversibility of the harm affect inter-generational equity; (4) how should the harm's effect on individuals, families, cultures, and humanity be assessed; (5) what effect does recognition of intergenerational equity concerns and epigenetic processes have on contemporary environmental policies; and (6) how does the existence of transgenerational epigenetic effects relate to intragenerational equity? (Rothstein et al., 2009b, p. 25)

De façon spécifique, l'acceptabilité éthique des risques épigénétiques de l'épandage de DDT pour les générations futures a été discutée (Kabasenche et Skinner, 2014). Les enjeux relatifs à cette pratique ont été soulevés grâce à l'approche par principe de Tom Beauchamp et James Childress. Ce cadre de réflexion, souvent appelé « principisme » en bioéthique, repose sur la valeur équivalente *prima facie* de quatre principes moraux : le respect de l'autonomie, la bienfaisance, la non-malfaisance et la justice. Bien que l'épandage de DDT ait pour objectif légitime de réduire la propagation de la malaria, un problème de santé publique majeur dans certains pays d'Afrique (objectif en accord avec le principe de bienfaisance), ses risques épigénétiques à plus long terme toucheraient à plusieurs questions sensibles.

Assuming that any offspring of individuals exposed to DDT will be harmed by the ancestral exposure, the principle of nonmaleficence applies, even to future generations. Second, while many individuals might consent to undergo risk or actual harm, for some compensating benefit, the offspring cannot consent prior to the onset of the mechanism of injury. This violates respect for autonomy [...] Finally, the principle of justice calls for the distribution of benefits and burdens (including harms) in some kind of principled manner. (Kabasenche et Skinner, 2014, p. 64)

Pour ces auteurs, une attention toute particulière devrait donc être posée sur l'idée de la persistance potentielle des modifications épigénétiques causées par l'exposition au DDT, à la lumière du principe de justice intergénérationnelle. La mise en évidence d'un effet à long terme de l'épandage pourrait être suffisante « to shift the burden of proof back to the advocates of its

use » (Kabasenche et Skinner, 2014, p. 65). Ils reconnaissent néanmoins le défi théorique posé par le *problème de non-identité*,⁵¹ qu'ils espèrent résoudre dans une publication future.

Une possible solution aux contraintes imposées par le problème de non-identité a été suggérée récemment. L'objectif des auteurs impliqués était, justement, de promouvoir le principe de justice intergénérationnelle dans le contexte de l'épigénétique. Leur questionnement peut être résumé ainsi : « What kind of sacrifices should be asked of us and our same-generation fellows for the sake of the well-being of future generations? » (del Savio, Loi et Stupka, 2015, p. 583). En d'autres termes, comment pouvons-nous justifier une atteinte aux libertés des personnes vivant aujourd'hui, en n'étant pas tout à fait certains que la situation d'une personne *réelle* sera concrètement *améliorée* par cette restriction dans le futur? L'issue proposée consiste à mettre en évidence une « chaine de superposition des générations », fondée sur l'interrelation entre le bien-être des différentes générations, qui cohabitent à un moment donné au sein d'une société. Elle s'intéresse aux bénéfices du bien-être de la génération suivante (enfants), sur le bien-être futur de la génération précédente (parents). Selon cette perspective, une limitation de la liberté des parents serait acceptable, non pas en vertu de l'amélioration du niveau de bien-être des enfants à venir, mais plutôt en vertu des conséquences positives d'une société dans laquelle les enfants sont en bonne santé pour la population en général et la qualité de vie future des parents (del Savio et al., 2015).

Eventually, it might cost less (in overall well-being terms) for the existing generation to adopt preventive strategies that change the identity of future people, rather than discharging its duties towards future persons once their identity is fixed. The latter course of action, which is certainly required by justice on a person affecting view of moral duties, might be very demanding if justice across the whole transgenerational chain is to be achieved. Policies for the health of future people are recommended if we take intergenerational justice seriously, even on a person-affecting account of moral duties: epigenetic research, in this respect, might provide technological breakthroughs that will permit fulfilling our duties more efficiently. (del Savio et al., 2015, p. 587)

⁵¹ Le « problème de non-identité » a été formulé par le philosophe Derek Parfit (1942-2017) en 1984 pour exprimer le paradoxe qui prend forme lorsqu'une action, accomplie avant la conception et ayant pour fin d'améliorer le sort des générations futures, a en même temps pour effet de changer de façon radicale l'identité des personnes à venir. Dans ces situations, il n'est pas tout à fait clair si nous pouvons conclure que l'action *améliore* vraiment la situation des personnes qui étaient prévues avant l'action. Le problème de non-identité peut être résumé ainsi : « The general problem when conceiving our duties to future generations is that the actions or political measures we take now to protect their future interests or enhance their happiness will impinge on their identity and number, i.e. will cause numerically different persons to be brought into existence. ». Source: del Savio, L., Loi, M., & Stupka, E. (2015). Epigenetics and Future Generations. *Bioethics*, 29(8), 583.

Il est parfois acceptable, en santé publique, d'adopter des mesures préventives restreignant légèrement les libertés individuelles, lorsque les bénéfices escomptés sont significatifs, suffisamment probables et partagés par un grand nombre de personnes. De telles interventions, soutenues idéalement par des arguments non paternalistes et allant dans le sens de la protection du bien commun, ont été implantées avec succès par le passé (ex. prévention du tabagisme). Reste à voir si la mise en évidence de bénéfices importants, pour la programmation épigénétique des générations futures, saura convaincre les générations présentes du bien-fondé de politiques publiques sacrifiant une part de leur liberté au profit de la santé d'enfants à venir (ex. prévention de l'obésité) (Niculescu, 2011).

Responsabilité morale

Once the cascade of causal events that leads to poor health outcomes becomes dissected, it will be possible to interfere with these processes to: 1) provide better treatment as well as diagnostic and prognostic tools, and 2) develop effective preventive strategies. This 'causal' reading of epigenetics bears great implications for responsibility for health. (Svalastog et Damjanovicova, 2015, p. 166)

Suivant les considérations de justice soulevées par le développement des connaissances en épigénétique, apparaissent quelques appels à la responsabilité morale de certains acteurs, ayant potentiellement la capacité, d'une part, de prévenir la programmation épigénétique indésirable et, d'autre part, de renverser une telle programmation lorsque cela s'avère possible. En effet, « [t]he very fact that changes may be at least partly reversible poses ethical questions about what can and should be done, and about who has the responsibility to do something about it » (Chadwick et O'Connor, 2013, p. 464). Les responsabilités morales suggérées sont de diverses natures, de la prévention de l'exposition à des toxiques environnementaux ou à l'adversité sociale, au traitement pharmacologique de variants épigénétiques indésirables, en passant par l'évaluation des risques épigénétiques (Rothstein et al., 2009a) et la promotion de l'autonomie des patients en médecine personnalisée (Belrhomari, 2014). La teneur du discours sur les responsabilités qui émergent de la plasticité des mécanismes épigénétiques est aussi variable.

Responsibility ensues thus in response to both implications of epigenomic plasticity: (i) on the one hand frailty and danger, with the call to protect one's own epigenome from external insults (be they related to lifestyle, occupational hazards, environmental pollutants and so on); (ii) on the other opportunity and resource, with the promise to change and improve upon one's endowment. This dialectic spans both scholarly and popular literature... (Meloni et Testa, 2014, p. 444)

Les découvertes en épigénétique mettent en lumière l'influence probable de l'histoire des populations, des contingences politiques, de l'environnement social, du racisme et de la discrimination sur le développement des personnes. Cette diversité des perturbateurs potentiels complexifie grandement la « localisation de la responsabilité pour la mauvaise santé » (Lock, 2013b, p. 1897). Différents types de responsabilité épigénétique semblent d'ailleurs faire irruption et viser divers agents moraux. Nous en relevons trois types de la littérature étudiée : la responsabilité collective (collectivité envers ses membres), la responsabilité parentale (parents envers leurs descendants) et la responsabilité individuelle (individu envers lui-même et autrui).

Responsabilité collective

Pour certains, l'exposition à des perturbateurs environnementaux ou sociaux devrait être prévenue par des mesures de santé publique élaborées et soutenues par la collectivité : « l'épigénétique convoque prioritairement une responsabilité politique plutôt qu'individuelle » (Lafaye, 2014, p. 5). Il serait inadéquat de faire porter la charge morale sur les individus, qui ne sont que très peu informés des découvertes récentes en épigénétique, et qui la plupart du temps, n'ont pas de contrôle direct sur les causes des modifications épigénétiques. Avec l'objectif d'optimiser la santé de leur population, ce sont donc les gouvernements qui devraient prendre en charge la réduction des facteurs de risque épigénétique, en favorisant, par exemple, l'accès des personnes vulnérables aux travailleurs sociaux, dont l'expertise pourrait participer à réduire l'adversité sociale à laquelle elles sont exposées au quotidien (Combs-Orme, 2013).

Toutefois, les systèmes de santé pour tous, parce qu'ils sont financés publiquement, sont possiblement les plus susceptibles d'attribuer la responsabilité morale à l'individu pour la préservation de sa santé épigénétique et de celle d'autrui, spécialement si cela peut soulager l'État du fardeau économique que représentent les problèmes de santé publique. Quelques auteurs se méfient sérieusement de telles dérives:

...there is a risk that knowledge about epigenetic mechanisms—or how epigenetics will come to be perceived in society—will bring about heavy demands on individual responsibility in terms of risk avoiding behaviour and contribution to costs of health care. The crucial question here is whether it is justifiable to hold individuals responsible for effects of their lifestyles given the social, economic and political structures in which they make their lifestyle choices. (Hedlund, 2012, p. 172)

Il pourrait s'avérer éthiquement inacceptable, voire même « répugnant », de faire porter aux individus le fardeau financier relié aux atteintes épigénétiques, et ce même sur la base d'une distinction entre action volontaire ou involontaire. Avec l'objectif de parer les individus contre un tel risque, les obligations morales émergeant des connaissances en épigénétique ont été conceptualisées comme étant avant tout *prospectives et collectives* :

...epigenetic responsibility primarily should be a societal, collective responsibility. This is not to say that individuals ought not care for their own wellbeing, but that the responsibility not only for health care costs, but also to enable healthy working conditions, housing standards, decent schools, and other structural conditions contributing to real possibilities for all people to live a epigenetically responsible, healthy life, ultimately rests on the state. (Hedlund, 2012, p. 181)

En définissant ainsi la « responsabilité épigénétique », on espère prévenir les conséquences négatives (ex. stigmatisation, discrimination) de discours, pratiques et biopolitiques centrés sur la responsabilisation des personnes.

Responsabilité parentale

Il est envisageable que des parents soient un jour considérés responsables pour une programmation épigénétique désavantageuse chez leur enfant. Dorénavant, non seulement pourrions-nous en vouloir à nos parents de ne pas avoir évité de transmettre de mauvais gènes, nous pourrions également leur en vouloir pour la transmission de variants épigénétiques à risque, qu'ils auraient acquis par exposition volontaire à des perturbateurs qu'ils avaient la capacité d'éviter (Wiener, 2010). D'une certaine façon, le développement de la recherche en épigénétique pourrait conduire à la création de nouvelles modalités de responsabilisation des individus, en tant que « tuteurs de vies qui n'existent pas encore » (Pickersgill et al., 2013, p. 437). Pour plusieurs observateurs, ce genre d'associations devraient être évitées autant que possible, puisqu'elles risquent de conduire à une sorte de « jeu de blâme intergénérationnel », fondé faut-il le rappeler, sur un champ de recherche encore très jeune et l'hypothèse contestée d'une mémoire épigénétique transgénérationnelle (Stelmach et Nerlich, 2015). Par ailleurs, il est possible que les études en cours soient concentrées exagérément sur un « modèle du déficit » des modifications épigénétiques qui se produisent dans le ventre de la mère, c'est-à-dire sur une focalisation abusive des scientifiques sur les distinctions *désavantageuses* que le comportement maternel peut induire durant la grossesse (Richardson, 2015).

Viser de façon agressive le rôle des mères dans l'incidence de l'obésité, à travers divers modes de surveillance et politiques de santé ciblées, pourrait représenter un pas injustifié vers une nouvelle forme de « réductionnisme somatique » et vers une « hyper-responsabilité » maternelle anxieuse (Warin et al., 2015). Au nom de la santé future des enfants, certains chercheurs requièrent une « intervention politico-sociale précoce », qui consisterait à intervenir auprès des familles à risque, pour les inciter à « adopter d'autres styles de vie – jugés meilleurs – durant la grossesse, et comportant par exemple moins de stress » (Lafaye, 2014, p. 6). Ces discussions sensibles au sujet de l'impact épigénétique de l'affectivité maternelle sur la santé future des enfants – incluant celles qui semblent opposer le rôle de la mère *versus* du père –,

pourraient avoir l'effet pervers de détourner notre attention de la responsabilité morale d'autres acteurs importants (ex. l'employeur, le professionnel de santé, l'État), envers la qualité de l'environnement périconceptuel, prénatal et postnatal (Landecker et Panofsky, 2013).

Responsabilité individuelle

Une autre gamme d'interprétations des résultats de la recherche en épigénétique semble percevoir le développement de maladies physiques ou psychologiques (ex. dépendance aux drogues), non plus comme étant déterminé par de « mauvais gènes », mais plutôt par l'adoption délibérée d'un « mauvais comportement ». Celui-ci serait alors causé par la « faiblesse morale » de l'individu (Erwin, 2015). Selon cette perspective, la responsabilité morale épigénétique serait étroitement liée aux choix et habitudes de vie des personnes (ex. choix alimentaires), que nous pourrions classés dans des « catégories de risques » pour la santé épigénétique (Svalastog et Damjanovicova, 2015). À cet effet, quelques questions importantes ont cependant été soulevées: Comment distinguer les atteintes à l'épigénome résultant d'une négligence? Dans quelles circonstances le fait de choisir de ne pas adapter son comportement de façon à optimiser sa propre santé épigénétique (ou celle d'autrui) pourrait-il être l'objet de blâme? Quels impacts l'apparition de nouvelles responsabilités morales épigénétiques aura-t-elle sur les libertés individuelles? (Gesche, 2010). Un débat important semble d'ailleurs émerger autour de la capacité des individus à contrôler véritablement, en toute connaissance de cause, les facteurs de risques épigénétiques.

Without minimizing the individual responsibility, scientific research has repeatedly shown that regulation of food intake is a complex process involving genetic background, epigenetics, acquired hormonal imbalances, parental behavior, and other social and economical factors (32, 33). Many of these are beyond the control of individuals. Far from saying that individual responsibility is minimal, it must be acknowledged that not all aspects incumbent to the control of food intake are completely manageable by individual assertions of free will. (Niculescu, 2011, p. 23)

L'impact possible des découvertes en épigénétique sur l'identité humaine a aussi été exploré. L'idée était de mieux comprendre, entre autres, comment une redéfinition de notre identité, à la lumière des mécanismes de programmation épigénétique, pourrait affecter l'attribution de responsabilités morales pour des actes passés. Pour certains auteurs, un repère intéressant pour ce genre de réflexion résiderait dans le degré de « continuité » des processus épigénétiques impliqués dans la décision de l'agent moral :

...I am responsible for my past action/omission if there is an epigenetic continuity between the nervous phenotype which allowed me to be the moral agent who made the action/omission, and the nervous phenotype which is now allowing me to be the same moral agent. [...] the epigenetic account of identity is extremely useful to better grasp the biological roots of the question [of moral responsibility]. (Boniolo, 2013, p. 408)

Ce type d'observation, fondé sur le resserrement des liens par l'épigénétique entre la biologie, la psychologie humaine et la responsabilité morale, pourrait être d'un grand intérêt pour les sciences comportementales et le droit. Elles pourraient servir de guide pour la prise de décision dans plusieurs champs d'application, comme l'éthique clinique et médico-légale, l'étude de la compétence civile et criminelle, ou encore l'étude des traumatismes psychiques. En effet, les questions éthiques posées dans ces domaines sont fréquemment reliées, de près ou de loin, au débat sur la part des actions d'une personne pouvant être considérée comme étant déterminée (ex. par la biologie) *versus* le résultat de l'exercice du libre arbitre (Gunter et Felthous, 2015).

Epigenetic findings and their interpretations raise the possibility of organic correlates of psychopathy and criminal behaviour. This has led to speculation that some criminals may be less responsible for their crime than others [or even] that if psychopathy [...] emerges from highly adverse human ecologies, then we owe these individuals some remediation because of our collective responsibility for actively or tacitly allowing such adversity to exist and persist. (Tamatea, 2015, p. 639)

Les mécanismes de programmation épigénétique nous indiquent que les maladies ou les comportements humains, longtemps perçus comme résultant de l'action libre des personnes, sont en vérité le fruit de prédispositions épigénétiques (Stapleton et al., 2012). Les connaissances relatives à la nature et le niveau d'implication des mécanismes épigénétiques, dans le développement de la personnalité psychopathique, demeurent jusqu'à aujourd'hui très limitées. Pour cette raison, il n'est probablement pas souhaitable que l'épigénétique soit engagée dès maintenant dans les procès et dans l'attribution de sentences légales, du moins jusqu'à ce que des variants épigénétiques aient acquis une valeur prédictive suffisante. En attendant, vu la possible contribution de l'épigénétique à la restriction des libertés des personnes, qui pourraient à l'occasion être perçues comme non responsables, il importe d'établir le plus tôt possible des directives d'utilisation éthique des connaissances produites (Tamatea, 2015).

Lorsqu'ils seront intégrés aux directives de santé publique et aux guides de recommandations cliniques, puis connus du grand public, les risques épigénétiques pourraient avoir une influence significative sur la façon dont les gens perçoivent leur environnement et

eux-mêmes, façonnant possiblement du même coup l'idée d'une responsabilité individuelle envers les générations futures (Juengst et al., 2014). La perception du public des mécanismes épigénétiques est d'une importance capitale, puisqu'elle influencera sans doute les débats relatifs aux responsabilités morales associées. Pour assurer une diffusion adéquate et complète de la recherche en épigénétique, une certaine forme de responsabilité pour le transfert des connaissances en épigénétique est imaginable (Hedlund, 2012): « [s]uch a shift entails that scientists, health care providers and governments not only educate citizens about yet another facet of genetics, but, perhaps more importantly, requires them to motivate their citizens to engage with the new epigenetic knowledge » (Gesche, 2010, p. 281). Certaines initiatives en ce sens ont déjà été entreprises, entre autres, par la Public Health Genomics Foundation (Royaume-Uni), la Public Health Genomics European Network (Allemagne), et la National Office of Public Health Genomics (États-Unis).

Mécanismes régulateurs

Individuals who are affected by epigenetic side effects should have a right to obtain justice and to present an epigenetic case within a legal system which is suited to handle it. In order to provide justice and ensure that those who are liable are held responsible, indeed to prevent future harms from occurring, laws that acknowledge the implications and effects of epigenetics must be discussed and formed. (Doci, Venney, Spencer et Diemer, 2015, p. 274)

Applicabilité des lois, règlements et politiques

La gestion des risques épigénétiques et des enjeux éthiques associés à l'exposition à ces risques devrait s'appuyer sur le corpus juridique déjà existant en matière de protection de l'environnement, de régulation des aliments et des médicaments, puis de santé et sécurité au travail (Rothstein, 2013). Aux États-Unis, par exemple, des lois, règlements et politiques pourraient être amendés pour y inclure les risques épigénétiques. En matière de protection de l'environnement, le *Clean Air Act* (CAA), le *Clean Water Act* (CWA), le *Toxic Substances Control Act* (TSCA), le *Comprehensive Environmental Response, Compensation and Liability Act* (CERCLA), le *Resource Conservation and Recovery Act* (RCRA), le *Safe Drinking Water Act* (SDWA), et surtout le *Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act* (FIFRA), devraient être examinés puis reformulés à la lumière des découvertes récentes en épigénétique. Il est de la responsabilité de l'*Environmental Protection Agency* (EPA) d'adopter des procédures législatives et une méthode d'évaluation des risques épigénétiques pour la santé humaine de produits chimiques comme le pesticide vincozolin, de façon à minimiser ses conséquences sur la santé publique. De son côté, la *Food and Drug Administration* (FDA) devrait se pencher sur l'épigénotoxicité des aliments, des instruments médicaux, des cosmétiques et des médicaments de prescription sur la base du *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* (FFDCA). Enfin, la promotion de la santé et sécurité au travail, sous l'autorité de l'*Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) et du *Safety and Health Act of 1970* devrait déterminer si certains effets épigénétiques peuvent être considérés comme « une atteinte matérielle à la santé ou à la capacité fonctionnelle » (Erwin, 2015; Rothstein et al., 2009b).

Cependant, plusieurs difficultés techniques viennent avec l'évaluation de la toxicité épigénétique des polluants environnementaux. D'abord, comme c'est le cas pour les mutations génétiques, la période, la fréquence et la dose d'exposition aux perturbateurs peuvent influencer

de façon critique l'incidence d'une modification, sa persistance et ses conséquences sur la santé des personnes. De plus, avec l'épigénétique, il n'est pas toujours clair si une modification correspond à un état pathogénique ou, au contraire, à une réponse désirable de l'organisme à un environnement changeant :

...the issue in trying to distinguish between innocuous and important methylation changes is similar to the issue involving changes in gene expression following environmental exposures, which sometimes may indicate the early stages of a disease process, but other times may simply be a reversible, adaptive response to the external stimulus. (Rothstein et al., 2009b, p. 11)

Les défis supplémentaires incluent la nature tissu-spécifique des épigénomes, les variations interindividuelles de la programmation épigénétique durant le développement et la prise en considération de la possibilité d'une transmission transgénérationnelle de risques épigénétiques. En outre, il existe un nombre limité de modèles expérimentaux adéquats pour conduire des études toxicologiques fiables, puisque les variants épigénétiques sont très différents entre les espèces. Ainsi, l'extrapolation des résultats de la recherche avec des animaux en laboratoire à l'espèce humaine n'est pas toujours justifiable. Enfin, plusieurs modèles d'étude habituels, comme les levures, nématodes et mouches à fruits, ne peuvent être utilisés pour les tests de toxicité standards, puisque ces organismes possèdent très peu de (ou aucun) mécanismes de régulation de la méthylation de l'ADN (Rothstein et al., 2009b).

Une remarque importante au sujet de l'évaluation des risques épigénétiques concerne la mesure du risque lui-même et comment différents types de mesures peuvent façonner les politiques publiques. Pour certains, le concept de « risque attribuable » (AR) – plutôt que de « risque relatif » (RR) – serait grandement avantageux pour la prise de décision en santé publique. Il serait en fait plus représentatif de la nature de la menace que représentent les perturbateurs épigénétiques.

The [AR] is defined as the amount of proportion of disease incidence (or disease risk) that can be attributed to a specific risk factor. This “specific” risk factor does not necessarily need to consist of one factor, it can also be a group of risk factors which form a risk “bundle”. While the RR tells us something about the association of a risk factor and the disease, the AR helps Public Health to opt for the right interventions for the right target groups as well as to set priorities for action. The question is: how much of a disease can be attributed to a certain risk factor? How much of the disease incidence can we prevent if we are able to eliminate the exposure? (in den Bäumen et Brand, 2009, p. 275)

En termes juridiques, l'étude des risques attribuables se traduirait fort probablement aussi par la distinction entre risques modifiables et risques non modifiables. La responsabilité légale ne serait possible que dans le cas de risques modifiables, sur lesquels les agents moraux peuvent (ou auraient pu) exercer un contrôle volontaire.

L'élaboration de diverses politiques de santé publique, qui pourraient contribuer à prévenir les risques épigénétiques, est une tâche particulièrement sensible sur le plan éthique. L'inertie politique ou simplement l'organisation sociale peuvent avoir un impact réel sur la régulation des perturbateurs épigénétiques, comme les produits ignifuges à base de brome, qui pour certains auteurs sont « directement et causalement » responsables de la création d'inégalités de santé entre les pays et au sein des pays (Landecker et Panofsky, 2013). Ensuite, il n'est pas toujours facile de savoir si le principe de précaution peut justifier à lui seul des politiques publiques, comme des « politiques multigénérationnelles » axées sur la prévention à long-terme de l'obésité (Niculescu, 2011), ou si toute intervention devrait être justifiée par une « raison d'agir scientifiquement bonne » (in den Bäumen et Brand, 2009). Enfin, l'acceptabilité sociale de mesures de santé publique qui viserait, par exemple, la personnalité psychopathique en procédant au retrait du droit parental, à la stérilisation ou à la détention post-emprisonnement de parents à risque, est extrêmement controversée. Ce genre de pratiques doit faire l'objet de discussions publiques et de débats approfondis, puis être soumis au regard du droit et aux lois en vigueur (Tamatea, 2015).

Applicabilité du « tort law »

L'information épigénétique pourrait semble-t-il être utilisée comme preuve scientifique en Cour, dans des litiges impliquant un contentieux en responsabilité civile (« tort litigation »), pour la protection de la petite enfance (« child custody ») et dans le cas de procès criminels. Nous pourrions imaginer une utilité juridique, par exemple, de la détection de biomarqueurs fiables d'abus ou de négligence parentale durant le développement des enfants. La prudence est toutefois de mise, puisqu'une relation de « causalité multiple et non linéaire » existe entre les perturbateurs épigénétiques et l'apparition d'un variant ou d'un phénotype désavantageux, digne de réparation ou de compensation (Thomas, 2015). Pour cette raison, l'identification du perturbateur principal, responsable dans une proportion non négligeable d'une altération de

l'épigénome d'autrui, qui aurait pu être évitée et menant de façon évidente à un problème de santé (à un « tort » concret), s'avérera une tâche extrêmement périlleuse.

L'applicabilité du cadre juridique du droit civil américain aux risques épigénétiques, a d'ailleurs fait l'objet de discussions. En fait, il se pourrait que les lois et les règles couramment appliquées, ainsi que les pratiques habituelles de la FDA et de l'EPA, ne conviennent pas tout à fait à la nature spécifique de la menace épigénétique. L'inapplicabilité du « système de tort » (tort system) aux préjudices épigénétiques résulterait d'une série de problématiques (Khan, 2010). Tout d'abord, la « période de latence » entre l'exposition à un perturbateur épigénétique comme le bisphénol A (BPA) et l'apparition d'un dommage physiologique pose quelques défis relatifs au concept de « statutes of limitations/repose ».

Underlying these laws is the idea of repose: a potential defendant should not be chained down with the threat of indefinite liability. [...] However, the problem with epigenetic claims, as with many toxic tort claims, is that the injury underlying the claim will very rarely manifest or be apparent within the statutory time limit. [...] the time lag between the tortious action and the harm makes it difficult to understand how a potential victim of epigenetic harm could sue within the statute of limitations. (Khan, 2010, p. 279)

Plus la période de latence est longue, plus il est difficile de relier un problème de santé à l'acte responsable, ou encore au produit spécifique ayant causé l'exposition préjudiciable par le passé. Lorsque c'est le cas, il sera aussi difficile d'établir la responsabilité légale des dirigeants d'une compagnie (aujourd'hui), pour l'exposition d'une population à un perturbateur épigénétique quelques décennies plus tôt, alors que les défendeurs n'étaient pas encore impliqués dans les décisions de cette compagnie et que l'épigénotoxicité du produit n'était pas encore connue. La « nature multifactorielle » de l'origine des maladies complique aussi l'identification du variant épigénétique en cause. Plusieurs variants épigénétiques différents, mais aussi d'autres formes de risque comme les susceptibilités génétiques, peuvent contribuer de façon coordonnée et cumulative à la santé d'une personne.

Pour l'instant, il apparaît peu probable que la mise en évidence d'une altération, même si elle représente un risque pour la santé d'une personne, soit admise en Cour comme preuve matérielle d'un tort avéré. De plus, l'identification de torts épigénétiques réels, digne de réparation ou de compensation, sera sans doute compliquée par l'accès restreint des personnes

exposées au système judiciaire (par manque de ressources) et aux infrastructures de la recherche en épigénétique (par manque de compétences scientifiques) (Khan, 2010).⁵²

Pour répondre aux particularités des mécanismes épigénétiques et aux limites du « tort law », un cadre de régulation innovateur devrait être développé. Ce cadre s'intéresserait, entre autres, aux questions de diffusion et de divulgation d'informations au sujet des risques épigénétiques, à l'étiquetage des produits potentiellement épigénotoxiques, à l'instauration de taxes sur ces produits, et dans certains cas, à l'usage de certains composés chimiques.

Given the qualitative nature of epigenetic risks (diffuse, multigenerational, multi-factorial, etc.), it is predictable that even as researchers learn more about epigenetic risks from everyday exposures, such risks cannot be calculated with any certainty. The consequence is that epigenetic risks will continue to reside within a regulatory lacuna, and preventable harms will go unchecked as a result. The necessary response, then, is for Congress to recognize that epigenetic harms are unique and to specifically grant authority to either a new or existing agency (which can create a new epigenetic division) (i) to address epigenetic harms even if they cannot be quantified under traditional regulatory formulas and (ii) to expand the scope of goods and activities that fall under such regulation (e.g., cosmetics). (Khan, 2010, p. 292)

À l'occasion, le fardeau de la preuve sur l'innocuité de certains perturbateurs épigénétiques potentiels pourrait même être transféré aux producteurs et commerçants de ces produits.

L'approche de la justice par capacités d'Amartya Sen et de Martha Nussbaum a été explorée comme piste de solution pour la prévention des préjudices épigénétiques. Selon cette perspective, il semble injuste que les libertés d'une personne soient limitées par une situation évitable, qui contraigne d'entrée ses facultés physiques et psychologiques et nuise à sa participation active et entière à la vie en société. Considérant qu'une modification épigénétique peut nuire au « potentiel humain » d'une personne avant même qu'elle vienne au monde, « it is government's responsibility to address preventable harms that potentially limit a person's innate capabilities and life options » (Khan, 2010, p. 265). L'approche par capacités n'est pas une

⁵² Selon l'« approche par le tort » traditionnelle, les altérations biologiques qui sont observables au niveau cellulaire, mais qui ne se traduisent pas (encore) en symptôme pour la personne ne peuvent être admises en Cour comme preuve d'un tort contre cette personne (voir *Metro-North Commuter Railroad Co. v. Buckley*). D'autres approches légales pourraient admettre de telles modifications en tant qu'imposition avérée d'un risque accru pour la santé de la personne, même si les signes de la maladie ne sont pas apparents et qu'aucun inconfort n'est encore ressenti. Une telle adaptation du « tort system », qui s'étendrait aux risques épigénétiques acquis, par exemple, pourrait dans certaines circonstances avoir pour effet de limiter la possibilité pour la défense d'en appeler au « statutes of limitations/repose », puisque le temps entre l'exposition au perturbateur et le tort observé serait diminué. Source: Khan, F. (2010). Preserving human potential as freedom: A framework for regulating epigenetic harms. *Health Matrix*, 1(1), 259-323.

approche conséquentialiste. Elle s'intéresse plutôt à préserver les conditions nécessaires à la pleine réalisation de la liberté humaine, en demandant : « what impact do particular epigenetic risks have on one's ability to exercise free choices, are these risks avoidable, and how are such risks distributed across society? » (Khan, 2010, p. 323). Ainsi, la distribution équitable des opportunités entre les personnes devrait être soucieuse du développement d'un riche ensemble de « capacités internes », influencées entre autres par l'accès au système de santé, au système d'éducation et à la protection sociale.

L'élaboration de nouvelles lois, règlements et politiques publiques ayant pour objectif de prévenir les torts épigénétiques et de permettre le recours judiciaire dans le cas d'un préjudice observable, pourrait être balisée par une méthode de type « recherche optimale », fondée sur la théorie des capacités, à l'intersection de l'évaluation coût-efficacité et du principe de précaution.

Compared with the two regulatory frameworks that currently predominate - cost-benefit analysis and the precautionary approach - the "Capabilities Approach" (CA) developed by Amartya Sen and Martha Nussbaum, provides an evaluative framework that is better adapted to map the specific policy challenges posed by epigenetic risk [and]the imperative to protect an individual's autonomy and agency. (Khan, 2010, p. 293)

Cette méthode hybride devrait tenir compte du caractère réversible (ou non) d'un préjudice. Les directives qui en découleront devraient aussi demeurer ouvertes à des amendements ponctuels, en fonction des progrès de la recherche en épigénétique et de l'amélioration des instruments de mesure des altérations épigénétiques (Khan, 2010).

Pour d'autres observateurs, il est possible de mettre à profit le « tort law », tel qu'il existe aujourd'hui, pour définir la responsabilité légale de divers agents moraux (Wiener, 2010). Avec l'acquisition de biomarqueurs épigénétiques, par exemple, nous pourrions très prochainement relier des comportements parentaux répréhensibles à des atteintes directes à la santé des enfants et des futures générations. Le « tort law » pourrait être mis à contribution dans des politiques de santé *raisonnables*, qui prendraient au minimum en considération l'effet intergénérationnel de comportements parentaux *volontaires* (préconception et périconception) ayant un impact significatif sur la santé épigénétique des descendants. En fait, le « tort system » offrirait déjà une protection adéquate contre l'attribution de responsabilités épigénétiques démesurées aux parents ou aux grands-parents :

Epigenetic torts, even if they implicate multiple generations, are not immune to the standard controls used by courts to limit and restrict causes of action for negligence. The problems with duty, to a lesser degree, and causation, to a greater degree, inherent in proving a case of epigenetic harm serve as natural roadblocks to unlimited liability. (Wiener, 2010, p. 332)

Des précédents juridiques pourraient servir de repères pour l'examen des responsabilités parentales envers la santé épigénétique des enfants. Par le passé, les requêtes fondées sur l'idée de « wrongful life », c'est-à-dire la reconnaissance d'une vie ne valant pas la peine d'être vécue, ont rarement mené à l'inculpation des parents présumés fautifs. La Cour hésite la plupart du temps à reconnaître la responsabilité des mères envers les enfants, par peur de porter atteinte à l'intégrité du corps des femmes. Cependant, malgré les difficultés soulevées par l'identification de l'origine précise d'un variant épigénétique et les risques de dérive de la répréhension de comportements parentaux : « Parents ought not be immunized from liability based solely on the unique relationship between mother and fetus [...] The advantage of parental liability in tort is that the *individual* becomes responsible » (Wiener, 2010, p. 334-336). Comment devrions-nous définir l'« obligation de soins » (duty of care) d'un parent envers ses descendants? Comment les enfants pourront-ils prouver qu'à l'origine du préjudice il y a négligence parentale? Quels préjudices peuvent être l'objet d'une poursuite? Voilà des questions qui méritent une plus grande attention et qui nous permettront d'éclaircir le débat sur les responsabilités légales émergeant du développement des connaissances en épigénétique (Wiener, 2010).

Stigmatisation, discrimination et eugénisme

In developing a principle of intergenerational equity for the human genome and epigenome, optimum social policy lies between indifference to the health burdens of future generations and eugenic notions of manipulating heredity to improve the human condition. (Rothstein et al., 2009b, p. 27)

Afin de rencontrer les exigences de la justice distributive, il semble nécessaire que de nouveaux mécanismes de régulation soient développés et/ou amendés pour répondre à la spécificité des risques épigénétiques (Lafaye, 2014). L'épigénétique permet d'illustrer et de mieux comprendre l'influence persistante de situations familiales et structures sociales injustes sur la santé des populations. Il est hautement probable que les modifications épigénétiques soient en partie dépendantes de la race, de la classe ou du genre (Guthman et Mansfield, 2012). Pour cette raison, la recherche en épigénétique devrait nous aider à mettre en place des stratégies de santé publique visant à minimiser l'écart entre groupes privilégiés et groupes vulnérables, lorsque découlant de conditions de vie inéquitables :

...it seems inevitable that governmental policies intended to reduce socio-economic gaps, such as Affirmative Action, will have to address the possibility that structural discrimination may cause multigenerational harms that persist long after visible signifiers of discrimination have been overcome (e.g., an African-American being elected president). (Khan, 2010, p. 276)

Toutefois, de façon un peu paradoxale, l'AC en épigénétique pourrait avoir quelques effets pervers. Pour certains auteurs en SSH, l'épigénétique possède un « potential to incite new forms of reductionism that may well result in inappropriate moral attributions, stigmatization, and discrimination, largely because social and economic variables external to the body are, from the outset, set to one side » (Lock, 2013a, p. 295). Les femmes et les minorités sexuelles seraient spécialement vulnérables face à de telles interprétations de la recherche en épigénétique.

Stigmatisation parentale et discrimination de genre

Le risque de dérive eugéniste associé à l'AC en épigénétique est souvent associé aux conséquences probables de cette science nouvelle sur la responsabilité procréative et parentale. Ce qui inquiète, c'est la possibilité que le caractère évitable du fardeau épigénétique transmis aux enfants se transforme en une pression accrue sur les parents pour prendre les précautions qui s'imposent pour minimiser les risques pour la santé des descendants :

...once epigenetic testing and pregnancy avoidance or termination become an option for prospective parents, epigenetic harms could become highly stigmatized and the moral responsibility could shift from those entities responsible for the environmental exposures to the parents who failed to respond ‘appropriately’ to the risk by preventing or terminating the pregnancy. (Rothstein et al., 2009b, p. 26)

Les femmes sont particulièrement visées par ce genre d’interprétation. Les recherches sur l’impact du « comportement maternel » (mothering) sur la santé des enfants ont mené à quelques extrapolations sensibles sur le plan éthique, en relation avec l’importance du « rôle maternel » chez l’être humain : « This fact reflects a male-privileging bias that the job of caring for offspring is properly the work of the females of the species » (Sullivan, 2013, p. 204-205). Des conclusions, quelque peu hâtives et ciblées de façon simpliste sur un groupe particulier de la société, ont été vivement critiquées par plusieurs auteurs qui appréhendent l’attribution de « responsabilités impossibles » aux mères (Warin et al., 2015), pouvant avoir pour effet d’accroître le blâme anxiogène de celles qui ne se conforment pas aux pratiques parentales recommandées (Thayer et Non, 2015).

La stigmatisation des femmes, découlant du développement des connaissances en épigénétique, pourrait s’étendre à la discrimination dans l’accès au travail de certaines d’entre elles. Certains employeurs pourraient, semble-t-il, limiter l’accès des femmes enceintes à certains postes, sur la base du risque épigénétique que représente le travail en question pour le fœtus (Rothstein, 2013). À cet effet, il est pertinent de rappeler que la discrimination à l’emploi en fonction du sexe d’une personne est interdite aux États-Unis, puisqu’elle représente une violation du Titre VII du *Civil Rights Act* de 1964.⁵³ Nous pouvons tout de même nous questionner sur l’applicabilité de tels cadres juridiques – et d’autres lois comme l’*American with Disabilities Act* (ADA) qui protègent l’accès aux assurances vies et invalidités – à l’information épigénétique. La stigmatisation épigénétique pourrait aussi toucher les minorités sexuelles, suite

⁵³ Dans une perspective quelque peu différente, le *Genetic Information Nondiscrimination Act* de 2008 (GINA) est une mesure du palier fédéral américain – allant dans le même sens qu’une série de règlements adoptés par les deux tiers des états américains – protégeant toute personne contre la discrimination à l’emploi sur la base de son information génétique. Un employeur ne peut, sauf exception, demander ou se procurer ce type d’information à propos d’un employé (potentiel ou actuel) ou d’un membre de sa famille. Ces exceptions doivent satisfaire cinq conditions : 1) un avis écrit doit être adressé à l’employé, 2) l’employé se porte volontaire au test génétique par écrit ou le test est exigé par la loi, 3) l’employé doit être informé des résultats, 4) le test est en accord avec la législation applicable, et 5) l’employeur reçoit l’information dans un format agrégé. Source : Rothstein, M. A., Cai, Y., & Marchant, G. E. (2009). The ghost in our genes: legal and ethical implications of epigenetics. *Health Matrix*, 19(1), 1-62.

à la publication récente d'études qui associent l'homosexualité avec l'altération de paramètres épigénétiques (Earp, Sandberg et Savulescu, 2014).

Racisme et eugénisme

Les conséquences épigénétiques à long terme (sur plusieurs générations) du racisme explicite des blancs envers les « personnes de couleurs » ont été discutées. Les inégalités de santé associées s'expliqueraient non seulement par les privilèges socio-économiques des blancs, mais aussi plus directement par le stress vécu au quotidien par les populations ostracisées. La production du cortisol se trouverait anormalement régulée par le dérèglement des mécanismes épigénétiques, induisant des problèmes de santé chez les descendants des populations victimes de racisme (Sullivan, 2013). Un « modèle épigénétique des disparités noirs-blancs » a d'ailleurs été suggéré, en relation avec la prévalence marquée des naissances prématurées et des maladies cardiovasculaires chez les Afro-Américains aux États-Unis. Ce modèle soutient que les inégalités de santé liées à la race tirent leur origine en grande partie de l'« intégration corporelle », par les mécanismes épigénétiques, de cette catégorisation sociale.

The model presented here should not be understood as replacing genetic race with an essentialized concept of epigenetic race; instead, it shows how social environments, defined along lines of constructed and socially imposed racial identities, can drive developmental processes, thereby becoming embodied as biological patterns that influence health and disease. (Kuzawa et Sweet, 2009, p. 11)

L'idée d'une certaine empreinte biologique du racisme structurel pourrait expliquer en partie la perpétuation des inégalités de santé d'une génération à la suivante, au sein d'un même groupe socioculturel. En revanche, il ne faudrait pas que cette idée soit instrumentalisée pour justifier fatalisme et inaction. Même si certaines modifications épigénétiques sont relativement stables, elles ne sont pas totalement irréversibles et devraient être corrigées par des politiques sociales justes (Kuzawa et Sweet, 2009).

L'identification de différences épigénétiques entre les populations risque pour certains auteurs en SSH de contribuer à la « racialisation » de l'espèce humaine. Elle pourrait consolider l'idée même selon laquelle des races distinctes existent (Timperio, Tobin, Hebert et Hegazi, 2015). Par exemple, l'épigénétique pourrait conduire à la « racialisation des produits pharmaceutiques », c'est-à-dire au développement de médicaments conçus spécialement pour

des groupes socioculturels prédéterminés, sur la base de leurs vulnérabilités épigénétiques particulières. Ce type de pratiques pourraient renforcer l'idée de la divergence des races et l'aspect avant tout biologique de leurs spécificités (Pickersgill et al., 2013). En mettant en évidence les différences entre les personnes et les populations, l'épigénétique contribuerait d'une certaine façon à une nouvelle « ontologie de la race » :

...epigenetics produces an intensified racialization because it redefines difference as epigenetic damage. No longer seen as 'natural' variation (simply given in genes), difference is treated as a form of biological damage, reflecting environmental disruption of development over the life course and across generations. As such, difference is treated as the molecular confirmation of deviance and degeneracy. As a sign of disruption – as abnormality – difference is to be eliminated. (Mansfield et Guthman, 2015, p. 12)

Lorsqu'elle invite à une nouvelle vague interventionniste ciblée sur des groupes distincts, l'épigénétique pourrait représenter un danger réel de réhabilitation de la « logique eugéniste » : « in this focus on abnormality and optimization, epigenetics is tied to a eugenic logic, even as it rejects notions of genetic determinism. [...] epigenetics offers a new form of racialization based on processes of becoming rather than on pre-given nature » (Mansfield et Guthman, 2015, p. 22). L'idée de viser des politiques de santé optimales pour la santé épigénétique des populations soulève des préoccupations reliées à ce que des auteurs ont appelé l'« épi-eugénisme » (Juengst et al., 2014).

L'hérédité épigénétique fait ressurgir d'anciens débats philosophiques et politiques du début du 20^e siècle sur le caractère réversible ou non de traits biologiques et socioculturels acquis, puis transmis d'une génération aux suivantes.⁵⁴ Ensemble, la « dénaturalisation de la loterie génétique » et « le raffinement de la notion d'*embodiment* » pourraient contribuer à une forme néo-lamarckienne de racisme et d'eugénisme prenant racine dans « the erasure of any residual distance between the biological and the social in the ontology of human beings »

⁵⁴ Dans les années 1920, l'idée que certaines familles ou groupes de la population exposés depuis des générations à des conditions de vie défavorables seraient condamnés par le passé à demeurer « inférieurs » était véhiculée par le généticien eugéniste Yuri Filipchenko (1882-1930). Il s'agissait là d'une formulation lamarckienne et non mendélienne de la pensée eugéniste. En effet, l'histoire nous apprend que la logique eugéniste n'émerge pas seulement de l'hérédité génétique. Elle peut aussi construire sur l'hypothèse que des traits physiologiques ou psychologiques peuvent être acquis sur seulement quelques générations. Cette observation est pertinente parce qu'elle nous enseigne qu'une science peut être interprétée de façons variables en fonction du contexte politique et que nous ne devons pas exclure d'emblée la possibilité que l'épigénétique n'alimente un jour la stigmatisation et la discrimination de familles ou de groupes de la société. Source: Meloni, M. (2015). Heredity 2.0: the epigenetics effect. *New Genetics and Society*, 34(2), 117-124.

(Meloni, 2015a, p. 141). Celle-ci serait orientée sur le besoin d'optimiser les conditions sociales des personnes *dans l'objectif* de cheminer vers une biologie humaine idéale, une orientation pouvant devenir extrêmement coercitive envers les populations vulnérables (Meloni, 2015a).

Toutefois, il faut admettre que le contexte sociopolitique n'est pas le même aujourd'hui qu'au début du siècle dernier. Il est permis de croire que l'épigénétique ne sera pas déployée dans l'arène publique de la même façon que les théories lamarckiennes l'avaient été à l'époque de l'eugéniste soviétique Yuri Filipchenko et du nazisme allemand. Pour l'instant du moins, les mécanismes épigénétiques ne seraient encore interprétés, ni en termes de « dégénérescence » biologique problématique pour la survie et la conservation de l'espèce humaine, ni en termes de « régénérescence » biologique nécessaire à la réalisation du plein potentiel de l'humanité :

...parallel ways of politicizing soft-heredity, the first looking at the scars left by the environment on the germplasm, the second looking at the reversal of these scars through various techniques, have been reactivated today. The contemporary and epigenetic version of the first line of thought is not truly “degenerationist” because it is mostly moved by a compassionate wish to highlight how various historical and psychological traumas are “real” as they leave (epigenetic) marks on the present and future generations.[...] Similarly, the contemporary version of the second line of thought is not truly “regenerationist” because [the previous] framework was mostly utopian, collective, and socialist, whereas today the ethos of epigenetic advice to take care of our own epigenome is fully neoliberal. (Meloni, 2015b, p. 120)

Cependant, si le contexte sociopolitique en occident est fondé sur les droits humains et le système démocratique libéral, ce contexte peut changer rapidement. Il diffère d'ailleurs entre les pays (Meloni, 2015b). Il faudra par ailleurs se méfier du rôle que pourrait avoir l'idéologie libérale sur l'attribution injuste de responsabilités rétrospectives à l'individu, puisque : « Actors constrained by economic, social, and other inequalities, and who fails to act on informed decisions, run the risk of discrimination and stigmatisation if only a backwards-looking model of causal responsibility is applied » (Hedlund, 2012, p. 180).

Il faudra aussi demeurer prudent quant à l'interprétation de l'épigénétique comme mécanisme d'hérédité souple et s'assurer que des groupes de la société ne soient pas considérés comme « trop endommagés pour être rescapés » par les marques épigénétiques qu'ils auraient acquises par le passé (Meloni, 2015b). Il est possible que la découverte de signatures moléculaires spécifiques à certaines psychopathies puisse amplifier l'idée selon laquelle les psychopathes ne peuvent être guéris parce leur pathologie est profondément inscrite dans leur biologie. La ségrégation de ces personnes pourrait créer une « sous-classe épigénétique » perçue

alors comme étant *fondamentalement* « indésirable » ou « non méritante », et qui serait du même coup extrêmement vulnérable face à la précarité d'emploi, la pauvreté et la santé (Tamatea, 2015). De façon similaire, il est possible que l'identification de marques épigénétiques de la toxicomanie, puisse en venir à exacerber la stigmatisation et la discrimination de personnes souffrant de dépendance sévère aux substances illicites, qui ont en réalité très peu de contrôle sur leur consommation (Erwin, 2015).

Confidentialité et vie privée

Ideally, solutions that provide the benefits of open-access sharing while protecting the interests of research participants will be developed. Simultaneously, efforts to improve controlled-access mechanisms and processes for granting informed consent should be pursued. These include developing standard consent information materials and data-access agreements, and streamlining and further simplifying processes for the approval of data access. (Dyke et al., 2015, p. 151)

Les risques de discrimination reliés à la détection de l'information épigénétique des personnes sont à l'origine de discussions émergentes sur le niveau de confidentialité des données épigénétiques nécessaire à la protection de la vie privée et sur l'applicabilité des stratégies déjà existantes pour assurer cette protection (Diemer et Woghiren, 2015).

Access and utilization of sensitive medical records should be designed to maximize the privacy and reduce the threat of discrimination against adult citizens. A properly designed system may empower citizens to use morally relevant epigenetic information to their own advantage (e.g. justify health care entitlements for people in high-risk categories), while reducing their own privacy risks. (Loi et al., 2013, p. 148)

Quelques questions pertinentes ont été soulevées dans la littérature. Par exemple, les individus ont-ils un devoir de tester pour certains risques épigénétiques, puis d'avertir leurs proches lorsqu'une susceptibilité épigénétique est détectée? Existe-t-il des situations (ex. gravité du risque encouru, situation d'urgence) où la confidentialité médicale peut être outrepassée – au détriment du consentement du patient – pour avertir l'entourage d'une personne du risque épigénétique qu'ils partagent? Qui devrait avoir accès aux bases de données épigénétiques en ligne constituées par les professionnels de santé et les chercheurs? L'information épigénétique potentiellement stigmatisante est-elle confinée de façon appropriée par l'autorité compétente? Quels mécanismes de gouvernance et de partage des données épigénétiques (ex. anonymat, accès restreint, techniques de « masquage » de l'information) doivent être adoptés pour maximiser la protection de la vie privée, tout en facilitant la pratique clinique et la recherche en épigénétique? (Rothstein et al., 2009b)

Les mécanismes épigénétiques possèdent des propriétés particulières (ex. dynamiques, réversibles, influencés par l'environnement physique et social) qui pourraient requérir une attention spéciale en matière de gestion de la confidentialité et de protection de la vie privée. Toutefois, l'« exceptionnalisme épigénétique », une vision qui suggère que les données

épigénétiques sont fondamentalement distinctes des données génétiques et qu'elles ne peuvent être soumises aux cadres régulateurs existants en matière de protection de la vie privée, a été vivement critiquée. Bien que les propriétés scientifiques de l'épigénétique soient sensiblement différentes de la génétique, elles n'en appellent pas pour autant au développement de nouveaux cadres éthiques et juridiques pour guider la gestion de ces bases de données (Rothstein, 2013). En effet, plusieurs guides de pratiques et politiques existent déjà dans le milieu de la génétique et ceux-ci devraient être utilisés comme repères pour la protection des données épigénétiques (Thomas, 2015). Il persiste néanmoins des incertitudes quant à l'applicabilité des cadres juridiques développés pour la protection de l'information génétique à l'information épigénétique. Par exemple, nous pourrions nous questionner sur la possibilité que la définition même du terme épigénétique n'exclue d'emblée ce domaine de recherche du champ de juridiction du Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) et d'autres législations. Pour cette raison, une approche par précaution, axée avant tout sur le respect des personnes, devrait être adoptée dans la gestion de l'information épigénétique (Erwin, 2015).

Une étude récente, par Robert A. Philibert et collègues (2014), démontrait que certaines informations médicales sensibles peuvent être associées à des personnes à partir de bases de données épigénétiques partagées en ligne. En réponse à cette étude, des auteurs membres de l'*International Human Epigenome Consortium* (IHEC) se sont penchés à leur tour sur la question. Ils émettent pour leur part quelques réticences à l'égard de scénarios catastrophes de ré-identification des personnes à partir de données épigénétiques. En prenant garde aux visions alarmistes et parfois exagérées propagées par les scientifiques et les médias, « adequate level of protection should be determined by taking into account the scientific, social, and policy context and following a thorough risk-benefit analysis of the research being undertaken » (Joly, Dyke, Cheung, Rothstein et Pastinen, 2015, p. 45). Il est important de noter que les risques de ré-identification discutés jusqu'à présent ne sont valides que pour la détection des marques épigénétiques dues au tabagisme. Ces marques ne sont observables que dans les cellules du sang et le pouvoir prédictif de l'exposition des personnes est relativement faible. Les auteurs s'opposent donc à l'idée de restreindre l'accès aux bases de données épigénétiques à quelques chercheurs seulement, approuvés de façon sélective. Ils estiment qu'une telle réaction est « prématurée et exagérée » pour les raisons suivantes :

1. as noted, the data analysis is based on technology that is being superseded by next-generation sequencing;
2. the risk of re-identification is remote;
3. the health information currently at risk consists of tobacco and alcohol usage - this information is widely available in medical records and nonmedical sources;
4. going forward, more comprehensive measures need to be developed that consider prospective informed consent for this type of research; and
5. the proposal to limit access could add to the burden of institutional review boards and unnecessarily impede research. (Joly et al., 2015, p. 46)

Les bases de données pourraient, dans l'ensemble, demeurer « accessibles de façon gratuite et publique » (open-access), puisque contrairement aux données génétiques, qui peuvent mener facilement à la ré-identification de l'hôte à partir de très courtes séquences, puis aux « attribute disclosure attacks using DNA » (ADAD), les données épigénétiques sont bien plus faciles à anonymiser.⁵⁵ Dans certaines circonstances spéciales, cependant, un certain niveau de restriction en matière d'accès aux données pourrait s'avérer nécessaire. Cela devrait être envisagé, par exemple, lorsque de petites populations vulnérables, touchées par des maladies rares associées à des lieux géographiques précis, sont étudiées (ex. syndrome de Tay-Sachs chez les juifs ashkénazes, syndrome de Leigh au Saguenay-Lac-Saint-Jean) (Dyke et al., 2015). Quelques « points à considérer » ont été énoncés, sous la forme de questions, pour faire face à ces situations :

1. Is the place of residence provided (even indirectly, for example, in the project name)?
2. Is the rare disease outwardly visible?
3. How rare is the disease?
4. Does the rare disease provide information about the likely geographical location of individuals?

⁵⁵ Les données épigénétiques issues des recherches menées par dans le cadre du *NIH Roadmap Epigenomics Project* et de l'*International Human Epigenome Consortium* sont la plupart du temps accessibles à tous les membres, de façon à faciliter la conduite de la recherche. Le génome d'une personne est unique, ce qui en fait un identifiant biologique qui doit être protégé. En revanche, les modifications épigénétiques ne sont pas aussi spécifique à une seule personne. C'est pourquoi il n'est pas possible, pour l'instant, d'identifier une personne seulement sur la base de ses variants épigénétiques. Un danger pour la confidentialité et la vie privée peut toutefois survenir avec la superposition de l'information génétique et de l'information épigénétique au sein des mêmes bases de données. Dans de telles circonstances, les administrateurs de bases de données peuvent protéger l'information épigénétique en l'encryptant grâce à des algorithmes, ou encore limiter l'accès à quelques membres enregistrés et certifiés. Source : Dyke, S. O., Cheung, W. A., Joly, Y., Ammerpohl, O., Lutsik, P., Rothstein, M. A.,...Rönblom, L. (2015). Epigenome data release: a participant-centered approach to privacy protection. *Genome biology*, 16(1), 1-12.

5. Does the rare disease provide information about ethnicity that may be considered potentially stigmatizing?
6. Was the participant aware of the potential risks of data re-identification? (Dyke et al., 2015, p. 149)

Les chercheurs intéressés aux données devraient alors soumettre une demande à un « data access committee » (DAC) certifié. Malgré cette possibilité, il faudrait en tout temps s'assurer que la protection de la vie privée des individus ne nuise pas de façon injustifiée aux bénéfices collectifs de la recherche en épigénétique. Le niveau de protection des données devrait être ajusté aux risques réels de discrimination épigénétique, en accord à la fois avec le « standard de la raison » (reasonableness standard) et les normes couramment en vigueur comme l'*Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) Privacy Rule* ou l'*Affordable Care Act* de 2010⁵⁶ (Dyke et al., 2015). Enfin, la gestion de la confidentialité et de la vie privée en épigénétique doit inclure une réflexion approfondie sur le consentement des patients et participants à la recherche et les guides de conduite en matière de retour des résultats de la recherche, de découvertes fortuites et de partage de l'information épigénétique à travers les grandes banques de données internationales (Belrhomari, 2014).

⁵⁶ Aux États-Unis, l'*Affordable Care Act* de 2010 va encore plus loin que le *Genetic Information Nondiscrimination Act* de 2008 (GINA) en protégeant les personnes contre le refus de traitement et le refus de couverture par les compagnies d'assurances d'actes médicaux sur la base d'une condition de santé préexistante ou de toute autre information médicale (ex. prédisposition génétique). Source: Dyke, S. O., Cheung, W. A., Joly, Y., Ammerpohl, O., Lutsik, P., Rothstein, M. A., . . . Rönnblom, L. (2015). Epigenome data release: a participant-centered approach to privacy protection. *Genome biology*, 16(1), 1-12.

Conclusion

Ce premier chapitre nous a permis de relever plusieurs *zones de discussion* au sujet des implications épistémologiques et normatives de l'épigénétique dans la littérature existante (annexe 2). Dans la première partie, nous avons vu comment l'épigénétique participe à une réconciliation des concepts « nature » et « culture ». Ce rapprochement se produit à la fois par socialisation de la biologie et par biologisation du social. Les discussions présentement en cours au sujet des conséquences de ces déplacements conceptuels touchent à plusieurs thèmes, comme le déterminisme, la catégorisation des groupes d'individus, les biopolitiques ciblées, le pouvoir métaphorique du discours déployé et les fondements méthodologiques de la recherche en biologie et en SSH. Dans la seconde partie, nous avons identifié une série d'implications éthiques, légales et sociales potentielles de l'épigénétique (EpigELS). Ces EpigELS s'organisent autour de cinq thèmes principaux : la justice distributive; la responsabilité morale; les mécanismes de régulation; la stigmatisation, la discrimination et l'eugénisme; et la confidentialité et la vie privée.

L'épigénétique suscite manifestement l'intérêt d'une diversité de disciplines. L'attrait des chercheurs en SSH pour ce domaine de recherche est particulièrement élevé compte tenu des implications multiples qu'il pourrait avoir tant au niveau sociopolitique qu'au niveau méthodologique :

...epigenetics is as much a heuristic innovation as a technical one. [...] the logic, temporality, and findings of epigenetics could be productively incorporated into both research and theory in sociology without requiring sociologists to learn how to do molecular biology. It can be a mode of thought, a form of attention, or a resource with which to build hypotheses and models. (Landecker et Panofsky, 2013, p. 14)

Non seulement les chercheurs en SSH devraient-ils percevoir l'épigénétique comme un nouveau champ d'opportunités pour les études qu'ils conduisent, mais aussi comme un nouveau champ de responsabilités. Il importe que les différents angles d'appréciation de cette science soient décortiqués et soumis à l'examen. Par exemple, l'idée d'un « changement de paradigme », que pourrait représenter l'épigénétique en biologie évolutive, ou encore pour l'identité humaine, devrait être prudemment nuancée : « social scientists should be aware of the contestation within the field, before assuming that it provides straightforward support to an anti-determinist epistemological and political agenda » (Tolwinski, 2013, p. 367).

En effet, certaines interprétations quelque peu contradictoires semblent avoir émergé au cours des quinze dernières années au sujet des implications épistémologiques et normatives de l'épigénétique. Pour cette raison, une démarche réflexive est nécessaire de la part des chercheurs en SSH. Elle permettra, entre autres, de caractériser l'influence des cadres d'analyse employés, des techniques de mobilisation du discours, des motivations politiques des différentes parties prenantes et de l'arrière-plan médical et socioculturel sur l'application des connaissances en épigénétique. Plusieurs lentilles théoriques pourraient d'ailleurs guider ces investigations :

...a range of approaches – social science “in” or “of” epigenetics (pace Straus 1957) – are most likely to bare intellectual fruit. [...] Epigenetics might usefully be considered both as a “case” through which to explore sociological themes – such as biomedicalization (Clarke et al. 2010), biopolitics (Lemke 2011), and expertise (Collins and Evans 2007) – and as an area of import in its own right [...], as both a ‘prism’ and a ‘problem’. (Pickersgill et al., 2013, p. 439-441)

Dans un contexte où plusieurs interprétations au sujet des implications épistémologiques de l'épigénétique coexistent, il semble d'autant plus important de se pencher sur les EpigELS. Les enjeux moralement sensibles n'émergent pas simplement de la science, ou des mécanismes biologiques à l'étude, mais aussi de la manière dont les découvertes sont comprises, simplifiées, communiquées et parfois instrumentalisées par les scientifiques, les médias et la population. Ils sont même parfois *fabriqués* de toutes pièces, par exemple, lorsque les résultats de la recherche avec des modèles animaux sont transposés trop hâtivement à l'humain :

...epigenetic risk messaging [...] begins with basic scientists whose work is packaged by institutional publicists and science journalists and reinterpreted again through electronic and popular media and by laypeople via social networks and websites. [...] When anthropomorphic language like this is adopted and repeated by the media, it acquires normative meanings that could have striking implications for parental – or even grandparental – perceptions of epigenetic responsibility that scientists may never have intended. (Juengst et al., 2014, p. 428)

L'étude des EpigELS, entreprise dans la partie B, ne peut évacuer les questions méta-éthiques que nous avons regroupées dans la partie A sous le thème des implications épistémologiques de l'épigénétique. À l'intersection entre ces deux perspectives, il sera possible d'identifier quelques menaces subtiles à l'application juste et proportionnelle des connaissances scientifiques, qui soit en accord avec la poursuite du bien commun.

Références

- Bateson, P. (2014). Evolution, epigenetics and cooperation. *Journal of biosciences*, 39(2), 191-200.
- Beck, S. et Niewöhner, J. (2006). Somatographic investigations across levels of complexity. *BioSocieties*, 1(02), 219-227.
- Belrhomari, N. (2014). Épigenétique et médecine personnalisée, la liberté de choix du patient. Dans C. Hervé & M. Stanton-Jean (dir.), *Les nouveaux paradigmes de la médecine personnalisée ou médecine de précision* (p. 141-154). Paris: Dalloz.
- Boniolo, G. (2013). Is an account of identity necessary for bioethics? What post-genomic biomedicine can teach us. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 44(3), 401-411.
- Boniolo, G. et Testa, G. (2012). The identity of living beings, epigenetics, and the modesty of philosophy. *Erkenntnis*, 76(2), 279-298.
- Bossdorf, O., Richards, C. L. et Pigliucci, M. (2008). Epigenetics for ecologists. *Ecology letters*, 11(2), 106-115.
- Brooke, J. L. et Larsen, C. S. (2014). The nurture of nature: Genetics, epigenetics, and environment in human biohistory. *The American Historical Review*, 119(5), 1500-1513.
- Burbano, H. A. (2006). Epigenetics and genetic determinism. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 13(4), 851-863.
- Canning, C. (2008). Epigenetics: An emerging challenge to genetic determinism in studies of mental health and illness. *Social Alternatives*, 27(4), 14-21.
- Chadwick, R. et O'Connor, A. (2013). Epigenetics and personalized medicine: prospects and ethical issues. *Personalized Medicine*, 10(5), 463-471.
- Combs-Orme, T. (2013). Epigenetics and the social work imperative. *Social Work*, 58(1), 23-30.
- del Savio, L., Loi, M. et Stupka, E. (2015). Epigenetics and future generations. *Bioethics*, 29(8), 580-587.
- Diemer, K. et Woghiren, M. (2015). Epigenetic privacy: Hacking your health? Dans M. Crawford (dir.), *Epigenetics in Society* (p. 279-301). Windsor: Epigenetics Study Group.
- Doci, F., Venney, C., Spencer, C. et Diemer, K. (2015). Epigenetics and law: The quest for justice. Dans M. Crawford (dir.), *Epigenetics in Society* (p. 257-278). Windsor: Epigenetics Study Group.

- Drake, A. J. et Liu, L. (2010). Intergenerational transmission of programmed effects: public health consequences. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(4), 206-213.
- Dyke, S. O., Cheung, W. A., Joly, Y., Ammerpohl, O., Lutsik, P., Rothstein, M. A., . . . Rönblom, L. (2015). Epigenome data release: a participant-centered approach to privacy protection. *Genome biology*, 16(1), 142-154.
- Earp, B. D., Sandberg, A. et Savulescu, J. (2014). Brave new love: The threat of high-tech 'conversion' therapy and the bio-oppression of sexual minorities. *AJOB neuroscience*, 5(1), 4-12.
- Erwin, C. (2015). Ethical issues raised by epigenetic testing for alcohol, tobacco, and cannabis. *Behavioral Sciences & the Law*, 33(5), 662-674.
- Gershon, N. B. et High, P. C. (2015). Epigenetics and child abuse: Modern-day Darwinism: The miraculous ability of the human genome to adapt, and then adapt again. (*American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 194, p. 353-360).
- Gesche, A. H. (2010). Taking a First Step: Epigenetic Health and Responsibility. Dans A. G. Haslberger (dir.), *Epigenetics and Human Health: Linking Hereditary, Environmental and Nutritional Aspects* (p. 281-285). Weinheim: Wiley-Blackwell.
- Gonon, F. et Moisan, M.-P. (2013). L'épigénétique, la nouvelle biologie de l'histoire individuelle? *Revue française des affaires sociales*, 1(2), 21-31.
- Gunter, T. D. et Felthous, A. R. (2015). Epigenetics and the law: Introduction to this issue. *Behavioral Sciences & the Law*, 33(5), 595-597.
- Guthman, J. (2012). Doing justice to bodies? Reflections on food justice, race, and biology. *Antipode*, 46(5), 1153-1171.
- Guthman, J. et Mansfield, B. (2012). The implications of environmental epigenetics A new direction for geographic inquiry on health, space, and nature-society relations. *Progress in Human Geography*, 37(4), 486-504.
- Hedlund, M. (2012). Epigenetic responsibility. *Medicine studies*, 3(3), 171-183.
- Herb, B. R. (2014). Epigenetics as an answer to Darwin's 'special difficulty'. *Frontiers in genetics*, 5(321), 1-5.
- in den Bäumen, T. S. et Brand, A. (2009). Public health genomics – Integrating genomics and epigenetics into national and european health strategies and policies. Dans A. Haslberger (dir.), *Epigenetics and Human Health: Linking Hereditary, Environmental and Nutritional Aspects* (p. 267-279). Vienna: Wiley-Blackwell.

- Joly, Y., Dyke, S. O., Cheung, W. A., Rothstein, M. A. et Pastinen, T. (2015). Risk of re-identification of epigenetic methylation data: A more nuanced response is needed. *Clinical epigenetics*, 7(1), 45-47.
- Juengst, E. T., Fishman, J. R., McGowan, M. L. et Settersten, R. A. (2014). Serving epigenetics before its time. *TRENDS in Genetics*, 30(10), 427-429.
- Kabasenche, W. P. et Skinner, M. K. (2014). DDT, epigenetic harm, and transgenerational environmental justice. *Environmental Health*, 13(1), 62-66.
- Khan, F. (2010). Preserving human potential as freedom: A framework for regulating epigenetic harms. *Health Matrix*, 20(1), 259-323.
- Kuzawa, C. W. et Sweet, E. (2009). Epigenetics and the embodiment of race: developmental origins of US racial disparities in cardiovascular health. *American Journal of Human Biology*, 21(1), 2-15.
- Kuzawa, C. W. et Thayer, Z. M. (2011). Timescales of human adaptation: the role of epigenetic processes. *Epigenomics*, 3(2), 221-234.
- Lafaye, C. G. (2014). L'épigénétique: pour de nouvelles politiques de santé? *Humanistyka i Przyrodoznawstwo*, 20, 4-22.
- Lafaye, C. G. (2015). Quelle théorie de la justice pour l'épigénétique? *Dialogue: Canadian Philosophical Review*, 54(3), 489-517.
- Landecker, H. (2010). Food as exposure: Nutritional epigenetics and the new metabolism. *BioSocieties*, 6(2), 167-194.
- Landecker, H. et Panofsky, A. (2013). From social structure to gene regulation, and back: A critical introduction to environmental epigenetics for sociology. *Annual Review of Sociology*, 39(1), 333-357.
- Lappé, M. et Landecker, H. (2015). How the genome got a life span. *New Genetics and Society*, 34(2), 152-176.
- Lerner, R. et Overton, W. (2014). Epigenetics, evolution, and embodiment: On the conceptual vacuity of evolutionary psychology. *Open access genetics*, 1(1), 6-10.
- Lock, M. (2013a). The epigenome and nature/nurture reunification: A challenge for anthropology. *Medical Anthropology*, 32(4), 291-308.
- Lock, M. (2013b). The lure of the epigenome. *The Lancet*, 381(9881), 1896-1897.
- Lock, M. (2015). Comprehending the body in the era of the epigenome. *Current Anthropology*, 56(2), 151-177.

- Loi, M., Del Savio, L. et Stupka, E. (2013). Social epigenetics and equality of opportunity. *Public health ethics*, 6(2), 142-153.
- Mansfield, B. (2012). Race and the new epigenetic biopolitics of environmental health. *BioSocieties*, 7(4), 352-372.
- Mansfield, B. et Guthman, J. (2015). Epigenetic life: biological plasticity, abnormality, and new configurations of race and reproduction. *Cultural Geographies*, 22(1), 3-20.
- Meloni, M. (2014a). Biology without biologism: social theory in a postgenomic age. *Sociology*, 48(4), 731-746.
- Meloni, M. (2014b). How biology became social, and what it means for social theory. *The Sociological Review*, 62(3), 593-614.
- Meloni, M. (2015a). Epigenetics for the social sciences: justice, embodiment, and inheritance in the postgenomic age. *New Genetics and Society*, 34(2), 125-151.
- Meloni, M. (2015b). Heredity 2.0: the epigenetics effect. *New Genetics and Society*, 34(2), 117-124.
- Meloni, M. et Testa, G. (2014). Scrutinizing the epigenetics revolution. *BioSocieties*, 9(4), 431-456.
- Middleton, P. (2015). Epigenetics and poetry: challenges to genetic determinism in Michael Byers' Long for This World, and Mei-mei Berssenbrugge's 'The Four Year Old Girl'. *Textual Practice*, 29(3), 517-545.
- Niculescu, M. (2011). Epigenetic transgenerational inheritance: Should obesity-prevention policies be reconsidered? *Synesis: A Journal of Science, Technology, Ethics, and Policy*, 2(1), G18-G26.
- Niewöhner, J. (2011). Epigenetics: Embedded bodies and the molecularisation of biography and milieu. *BioSocieties*, 6(3), 279-298.
- Niewöhner, J. (2015). Epigenetics: localizing biology through co-laboration. *New Genetics and Society*, 34(2), 219-242.
- Osborne, J. (2015). Getting under performance's skin: epigenetics and gender performativity. *Textual Practice*, 29(3), 499-516.
- Panofsky, A. (2015). Commentary: a conceptual revolution limited by disciplinary division. *International journal of epidemiology*, 44(4), 1105-1107.
- Pickersgill, M. (2014). Neuroscience, epigenetics and the intergenerational transmission of social life: Exploring expectations and engagements. *Families, Relationships and Societies*, 3(3), 481-484.

- Pickersgill, M., Niewöhner, J., Müller, R., Martin, P. et Cunningham-Burley, S. (2013). Mapping the new molecular landscape: social dimensions of epigenetics. *New Genetics and Society*, 32(4), 429-447.
- Richards, E. J. (2006). Inherited epigenetic variation: revisiting soft inheritance. *Nature reviews genetics*, 7(5), 395-401.
- Richardson, S. (2015). Maternal bodies in the postgenomic order: Gender and the explanatory landscape of epigenetics. Dans S. Richardson & H. Stevens (dir.), *Postgenomics Perspective on Biology after the Genome* (p. 210-231). Durham NC: Duke University Press.
- Rothstein, M. (2013). Epigenetic exceptionalism. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 41(3), 733-736.
- Rothstein, M. A., Cai, Y. et Marchant, G. E. (2009a). Ethical implications of epigenetics research. *Nature reviews genetics*, 10(4), 224-224.
- Rothstein, M. A., Cai, Y. et Marchant, G. E. (2009b). The ghost in our genes: legal and ethical implications of epigenetics. *Health Matrix*, 19(1), 1-62.
- Sagl, V., Thaler, R., Gesche, A. et Haslberger, A. (2007). *New understanding of epigenetics and consequences for environmental health and sustainability*. Communication présentée Sustainable food production and ethics EurSafe 2007: 7th congress of the European Society for Agriculture and Food Ethics, Vienna, Austria.
- Stapleton, G., Schröder-Bäck, P. et Townend, D. (2012). Equity in public health: an epigenetic perspective. *Public Health Genomics*, 16(4), 135-144.
- Stelmach, A. et Nerlich, B. (2015). Metaphors in search of a target: the curious case of epigenetics. *New Genetics and Society*, 34(2), 196-218.
- Sullivan, S. (2013). Inheriting racist disparities in health: Epigenetics and the transgenerational effects of white racism. *Critical Philosophy of Race*, 1(2), 190-218.
- Svalastog, A. L. et Damjanovicova, M. (2015). Epigenetics, society, and bio-objects. *Croatian medical journal*, 56(2), 166-168.
- Tamatea, A. J. (2015). 'Biologizing' psychopathy: Ethical, legal, and research implications at the interface of epigenetics and chronic antisocial conduct. *Behavioral Sciences & the Law*, 33(5), 629-643.
- Thayer, Z. M. et Non, A. L. (2015). Anthropology meets epigenetics: Current and future directions. *American Anthropologist*, 117(4), 722-735.
- Thomas, C. R. (2015). Epigenetics and child psychiatry: Ethical and legal issues. *Behavioral Sciences & the Law*, 33(5), 644-652.

- Timperio, N., Tobin, K., Hebert, J. et Hegazi, A. (2015). The epigenetics of opportunity: Culture and socialization. Dans M. Crawford (dir.), *Epigenetics in Society* (p. 223-256). Windsor: Epigenetics Study Group.
- Tolwinski, K. (2013). A new genetics or an epiphenomenon? Variations in the discourse of epigenetics researchers. *New Genetics and Society*, 32(4), 366-384.
- Vijver, G., Speybroeck, L. et Waele, D. (2002). Epigenetics: a challenge for genetics, evolution, and development? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 981(1), 1-6.
- Waggoner, M. R. et Uller, T. (2015). Epigenetic determinism in science and society. *New Genetics and Society*, 34(2), 177-195.
- Warin, M., Moore, V., Davies, M. et Ulijaszek, S. (2015). Epigenetics and obesity: The reproduction of habitus through intracellular and social environments. *Body & Society*, 22(4), 53-78.
- Wiener, C. J. (2010). Transgenerational tort liability for epigenetic disease. *DePaul J. Health Care L.*, 13, 319-338.

Rappel⁵⁷

Le chapitre 2 amorce une analyse en trois temps de l'épigénétique comme objet d'étude en éthique de l'AC (figure 5). Nous commençons en entreprenant une comparaison générale des différences les plus marquées entre l'épigénétique et la génétique, qui nous permettra d'identifier certains éléments novateurs de cette nouvelle science et ce qu'ils signifient pour le champ de la bioéthique. L'analyse présentée a été retravaillée avec la collaboration du directeur des programmes de bioéthique Professeur Bryn Williams-Jones et de ma directrice de recherche Professeure Vardit Ravitsky, tous deux coauteurs sur un article publié dans la revue *Bioethics* en 2014 et dont le titre est « Epigenetics and the environment in bioethics ». L'argument principal qui y est proposé consiste à s'appuyer sur les découvertes récentes en épigénétique pour relever l'importance de la protection de l'environnement et de la justice sociale sur la santé publique et du même coup, souligner la pertinence d'une approche potterienne de la bioéthique pour pallier les insuffisances de la bioéthique nord-américaine. En faisant ressortir l'interaction entre les conditions de vie des personnes et l'expression des gènes, nous suggérons que l'épigénétique représente un argument supplémentaire de poids (perspective rhétorique), cette fois à l'échelle moléculaire, pour promouvoir l'équité et faire ressortir les responsabilités de nature avant tout préventives des parties potentiellement impliquées dans la programmation épigénétique de la santé d'autrui.

⁵⁷ Les rappels présentés dans des encadrés gris avant les trois prochains chapitres (trois articles de la thèse) sont des copies intégrales de portions de texte déjà présenté dans l'introduction sous la section « structure de la thèse » et ont pour objectif de faciliter la transition entre les chapitres.

Chapitre 2: Epigenetics and the environment in bioethics

Publié dans *Bioethics* (2014) 28(7):327-34

Auteurs: Charles Dupras, Vardit Ravitsky et Bryn Williams-Jones

Abstract

A rich literature in public health has demonstrated that health is strongly influenced by a host of environmental factors that can vary according to social, economic, geographic, cultural or physical contexts. Bioethicists should, we argue, recognize this and – where appropriate – work to integrate environmental concerns into their field of study and their ethical deliberations. In this article, we present an argument grounded in scientific research at the molecular level that will be familiar to – and so hopefully more persuasive for – the biomedically-inclined in the bioethics community. Specifically, we argue that the relatively new field of molecular epigenetics provides novel information that should serve as additional justification for expanding the scope of bioethics to include environmental and public health concerns. We begin by presenting two distinct visions of bioethics: the individualistic and rights-oriented and the communitarian and responsibility-oriented. We follow with a description of biochemical characteristics distinguishing epigenetics from genetics, in order to emphasize the very close relationship that exists between the environment and gene expression.

Introduction

Despite more than 40 years of development, the definition of ‘bioethics’ remains contested and many still disagree on the scope of activity that is appropriate for this relatively young field of scholarship and practice (Turner, 2009). For some, the ‘bio’ refers exclusively to biomedicine (biomedical ethics, with a focus on clinical ethics); others – including ourselves – take a broader and more encompassing view of bioethics (Reich, 1995). This latter view includes the diversity of issues – and thus bioethics sub-specializations – related to health (e.g., ethics of care, public health ethics, global health) (Branson, 1975). In this article, we focus on the debate surrounding the pertinence and importance of including environmental concerns in bioethics.

At the source of this debate is an over-emphasized dichotomy between the fields of environmental ethics and biomedical ethics, a phenomenon identified by Whitehouse as the “ecomedical disconnection syndrome” (Whitehouse, 1999). The North-American medical approach, focused as it is to a large extent on biomedical and biotechnological interventions, has unfortunately led many bioethicists to dismiss the environmental determinants of health (Whitehouse, 2003). Many believe that they should focus their time and energy on applying ethics to an already significant number of important ethical dilemmas occurring in the clinic, in the field of biomedical research, and in the use of new biotechnologies in medicine (Hedgecoe, 2004; Jonsen, 1997; Rothman, 1991). This is reflected, for example, in the clinically-oriented focus of many bioethics graduate programs and in the presentation of the *Principles of Biomedical Ethics* by Beauchamp and Childress as the reference text for students. This approach should be questioned since such a reductionist vision of bioethics is fundamentally problematic. A rich literature in public health has demonstrated that health is strongly influenced by and correlated with a host of environmental factors that can vary according to social, economic, geographic, cultural or physical contexts (Bronfenbrenner, 1986; Wilkinson et Marmot, 2003). Bioethicists should, we argue, recognize this and – where appropriate – work to integrate environmental concerns into their field of study and deliberations.

Since some bioethicists may still be reluctant to take this approach, we explore an argument that might help convince them of the need to expand their reflections beyond the limits of the biomedical model and beyond a focus on individualism that is so prevalent in North-American bioethics. We propose an argument grounded in scientific research at the molecular

level that will be familiar to – and so hopefully more persuasive for – the biomedically-inclined in the bioethics community. Specifically, we argue that the explosive growth of the relatively new field of molecular epigenetics provides novel information that should serve as additional justification for expanding the scope of bioethics to explicitly include environmental concerns. In creating a ‘biochemical bridge’ between our bodies and the environment, epigenetics can also help build a ‘conceptual bridge’ between biomedical and environmental ethics, one that then supports arguments for an ecosystemic conception of bioethics, such as that presented by Van Rensselaer Potter in the early days of bioethics.

We begin by presenting two distinct visions of bioethics that appeared at the very outset of the field in the 1970s, and that eventually evolved into two different conceptualizations of bioethics: the individualistic and rights-oriented and the communitarian and responsibility-oriented. We follow with a description of the biochemical characteristics that distinguish molecular epigenetics from molecular genetics and highlight the very close relationship that exists between the environment and gene expression. Then, we describe the important role of the environment in determining individual and population health through the influence of epigenetic mechanisms, and argue that justice considerations (for instance in the context of public policies) should take into account environmental determinants of health. Building on the tension between the two visions of bioethics, we conclude by arguing for a bioethics that better supports a communitarian-based sense of responsibility on the part of citizens (and by extension, decision makers) towards the environment, in order to improve public health.

Two beginnings of bioethics

When we look back on the birth of the term ‘bioethics’ in the early 1970s as designating a field of study, two visions stand out: that of Van Rensselaer Potter, a biochemist and professor of oncology at the University of Wisconsin, and that of Andre Hellegers, a physician and professor of obstetrics, physiology and biophysics at Georgetown University. Although ‘bioethics’ was used first by Potter to bring attention to the interplay of ecology, medicine and human values, the vision popularized by Hellegers and colleagues at Georgetown University involved a strict biomedical focus. Hellegers’ vision was narrower and intended to focus attention on the concrete ethical ‘problems’ faced by physicians and other health professionals, such as the rights and responsibilities of patients, health professionals, researchers, and research participants, and the ethical issues related to health policy. According to Reich, Potter’s vision was probably marginalized because of the medical context of the time. In the 1970s, issues such as patient autonomy and the right to die were central, while questions related to the protection of the environment and public health were still embryonic (Reich, 1995).

According to Potter’s vision, bioethics should have established a broader field of discussion that incorporated the relationship we have with nature and the importance of this relationship to health and the future of humanity. He also suggested that scholars develop and introduce ethical guidelines that would enable humanity to live in harmony “with the rest of the world” and the biosphere (Potter, 1972). Potter’s bioethics was humanistic and interested in preserving the environment and non-human biological systems (Bulcock, 2010). In the late 1980s, Potter attempted to integrate biomedical ethics with environmental concerns using the concepts of “acceptable survival” – in the context of a sustainable way of living for humanity – and ‘global bioethics’ in the sense of encompassing environmental concerns within bioethics discourse (Potter, 1988). His ideas, however, did not take hold in North American bioethics scholarship. So while the term ‘global bioethics’ is now commonly used in the bioethics literature, it seems to have discarded Potter’s environmentalist vision and instead focuses on biomedical issues at an international level, such as whether bioethics principles are universal or culturally relative (Hellsten, 2008; Holm et Williams-Jones, 2006; Marshall et Koenig, 2004; Widdows, 2007). The failure of the Potterian vision in shaping bioethics is highlighted by the

fact that *environmental ethics* developed as an entirely separate field of study, with a terminology and a scope of interest largely distinct from those of bioethics.

Two distinct conceptualizations of bioethics

Despite the hesitation of many North-American bioethicists to integrate environmental concerns into bioethics, it is evident that environmental factors have an important impact on individual health and on the healthcare system. These factors are being increasingly considered in contemporary bioethics, to the point that we are seeing the emergence of a burgeoning new sub-specialty called *public health ethics*, with an academic journal of the same name and increasing bioethics research being published in professional and academic journals of the public health community (Bayer et Fairchild, 2004; Callahan et Jennings, 2002; Childress et al., 2002; Dupras et Williams-Jones, 2012; Massé et Williams-Jones, 2012; Thomas, Sage, Dillenberg et Guillory, 2002). Drawing upon and informed by decades of public health research, practice and policy,⁵⁸ public health ethics scholarship is increasingly attending to the importance and ethical relevance of social, cultural and environmental factors and/or determinants of health.⁵⁹

It is interesting to note that the level of consideration of environmental concerns in bioethics differs according to the medical approach advocated by different cultures or communities. To illustrate this difference, a comparison of North-American and Latin-American visions of bioethics is helpful. In the United States (and to only a slightly lesser extent, in Canada) the medical approach is mainly curative and focuses particularly on the medicalization of health. This approach was greatly influenced by the progress achieved in early 20th century microbiology. The development of microbiology helped foster the idea that disease occurs through the invasive introduction of a pathogen from the environment into the body. This externalization of the causes of disease has led to the perception of the environment as posing a threat or a risk to individual health, rather than as a possible source of individual well-being and even survival (Junges et Selli, 2010). A consequence of this demonization of the environment is the anthropocentrism of North-American medicine and bioethics. Attention is focused on the

⁵⁸ See WHO (1986). *Ottawa Charter for Health Promotion: 1st International Conference on Health Promotion: Report*. World Health Organization. Published in 1986, this foundational document in public health promotion asserts that ‘The protection of the natural and built environments and the conservation of natural resources must be addressed in any health promotion strategy.’

⁵⁹ For a special issue on the ethical implications of the social determinants of health see *Bioethics* 2009; 23: 2.

individual patient who becomes the center of all interests, and not surprisingly, the principle of autonomy often prevails in ethical reflection (Bulcock, 2010). As Paul Root Wolpe notes:

The conflict between liberal individualism (autonomy) and responsibility to the common good (justice, beneficence) has characterized bioethical thought since its inception, and so has the realization that struggle was being won by the ethic of individual liberty. [...] Yet even on the broader level of policy, when justice and autonomy seem to conflict, American culture has been progressively favoring autonomy. [...] The strong American tradition of privacy rights and personal liberties has elevated “the patient’s right to decide” as the rallying cry of both bioethical theory and medical jurisprudence. America is the most rights-centered society on Earth, and so it is not surprising that medical decision making so often gets recast in terms of personal rights. (Wolpe, 1998, p. 38-59)

Although this individualistic vision of bioethics and its focus on autonomy is widespread, other cultural contexts have led to the development of more communitarian visions of bioethics. For example, scholarship from Ibero-American communities, and particularly from Brazil, supports the development of an ecosystemic model of medicine and bioethics, consisting of three essential considerations: health, environment, and mediation between the two (the conditions and lifestyle of a particular community) (Junges et Selli, 2010). This representation of bioethics emphasizes the importance of solidarity and relegates individualism to second place; it promotes an ‘ethic of life’ that brings together, as in the original Potterian vision, biomedical ethics, ecology and human values (Bulcock, 2010). Not surprisingly, it was Brazilian representatives at the UNESCO 2005 deliberations in Paris on the creation of a *Universal Declaration on Bioethics and Human Rights* that urged the introduction of a clause (Article 17) requiring the protection of the environment.⁶⁰ That article supports the Potterian view of bioethics and is an important plea for the recognition of the direct interconnection between human health and well-being, and the protection of the environment.

Hence, analogous to the tension between individualism and communitarianism is the tension between the rights-oriented and the responsibility-oriented approaches in bioethics. According to Whitehouse, rather than focusing primarily on the individual rights of the patient

⁶⁰ UNESCO (2005) *Universal Declaration on Bioethics and Human Rights*. Adopted by acclamation on 19 October 2005 by the 33rd session of the General Conference of UNESCO (Paris) Article 17: ‘Protection of the environment, the biosphere and biodiversity: Due regard is to be given to the interconnection between human beings and other forms of life, to the importance of appropriate access and utilization of biological and genetic resources, to respect for traditional knowledge and to the role of human beings in the protection of the environment, the biosphere and biodiversity’. See also H. Wolinsky. Bioethics for the World. *EMBO reports* 2006; 7: 354.

or the research participant, Potter developed a conception of bioethics that included as a fundamental principle a sense of responsibility on the part of human beings as active members of a global system that is the biosphere (Whitehouse, 2003). According to this vision, individuals should be accountable for the multitude of environmental determinants of health on which they exercise an influence (Whitehouse et Fishman, 2004).

During the last two decades, the emergence of environmental concerns such as the depletion of the ozone layer and global warming have brought increased attention to the environmental determinants of health. The environment is no longer perceived of as detached from human activity, and it is now clear that humans strongly impact the biosphere and by the same token, the health of individuals. Scholarship in environmental ethics has helped us understand that living in a closed system means living with limited natural resources, and so we should be concerned with the availability of these resources for future generations. Arguments such as equality of opportunity between generations and intergenerational justice have been put forward in order to promote the idea of sustainable development (Howarth, 1992; Langhelle, 2000). In public health, similar concerns arise and so should increase attention to the relationship between human activity, environmental changes and human health, and – we argue – provide strong justification for supporting communitarian-oriented approaches in bioethics. A particularly useful example of this relationship is seen in the emerging field of molecular epigenetics.

Molecular epigenetics: linking the environment to gene expression

Recent developments in the field of molecular epigenetics are changing the traditional conception of genetics and the factors that impact human development and health. The origin of the term ‘epigenetic’ is often attributed to geneticist and philosopher Conrad Hal Waddington, who in 1942 used it to designate the “branch of biology which studies the causal interactions between genes and their products, which bring the phenotype into being” (Goldberg et al., 2007). The investigation of the strictly linear nucleotide structure of DNA, epitomised by the mapping of the human genome in 2003, transformed into the study of gene expression control mechanisms, that is, the reading of genes and subsequent production of associated proteins. This then led many scientists to become interested in the field of molecular epigenetics, that is, the study of the coordinated involvement of the locus-specific three-dimensional structure of DNA (governed by enzymes-facilitated biochemical modifications) and the transcriptional machinery (responsible for DNA reading and subsequent protein production). In other words, molecular epigenetics is the study of biochemical modifications that modify chromatin structure and gene expression.

Epigenetic modifications have a major influence on the variability of gene expression between individuals and according to different situations. Unlike the genetic code, which is static and whose variation is largely explained by random mutations, the epigenome is directly influenced or governed by environmental conditions. Epigenetic modifications can be grouped into three categories, depending on the type of chemical modification they entail: 1) DNA methylation,⁶¹ 2) chemical modification of histones,⁶² and 3) interference at the RNA⁶³ level. The three-dimensional structure of chromatin⁶⁴ and gene expression are tightly regulated by these modifications. Thus, the genetic code – the linear combination of the nucleotides A, G, C and T – is not the sole biological determinant of individual phenotype (physiology, psychology);

⁶¹ Methylation is obtained by addition of a single carbon chemical group onto another molecule.

⁶² Histones are small structural proteins which DNA is wrapped around.

⁶³ RNA: ribonucleic acid: messenger molecules bringing genetic information to the protein synthesis machinery within the cell.

⁶⁴ Chromatin is the 3D structure formed by the wrapping of DNA around histones.

variation in environmental exposure plays a crucial role in determining gene expression, protein synthesis and disease development in individuals and populations (Zhang et Dent, 2005).

Epigenetic modifications are associated with five characteristics that distinguish them from genetic mutations. First, they are *dependent on the environment*. Here we must think about the environment in the broadest sense of the term, from the intrauterine or postnatal bio-environment (microflora) to the physical (nutrition, temperature) and social environment (stress, quality of life) (Wade et Archer, 2006). Environmental factors that may affect the mechanisms of epigenetic modifications include, amongst others, exposure to toxins, drugs, and physical activity. Unlike genetic mutations, which occur very rarely and are largely irreversible, epigenetic modifications are *dynamic* and *reversible*. Epigenetic modifications are also *interdependent*, a feature that creates unprecedented complexity for genetics research, to the extent that the quest for the identification of the human epigenome or ‘histone code’ is likely to be an even greater challenge than the mapping of the human genome. The last feature of molecular epigenetics, and perhaps the most surprising, is that some modifications may be *heritable*. Indeed, it has been shown that the patterns of DNA methylation of cells are transmitted through mitosis (cell division), but also through meiosis and gametogenesis (production of spermatozooids and ovums). Thus, it appears that some epigenetic changes can have an intergenerational influence (Chen, Wang, Woltring, Gerondakis et Shannon, 2005).

The biochemical characteristic of heritability is not specific to epigenetics, and is in fact a characteristic that is principally associated with genetic molecular modifications that can be caused by exposure to DNA-perturbing agents in the environment, such as radiation or chemical carcinogens. Hence, genetic modifications are also to some extent dependent on the environment and can be transmitted to subsequent generations if germ (reproductive) cells are affected.

But there is an important difference in the temporality, causality and complexity of genetic and epigenetic heritability. First, the speed and frequency (dynamism) at which epigenetic biochemical modifications occur following environmental exposure are of a much greater magnitude than for DNA mutations. Second, the causal relation between the environment and the epigenome literally transcends the mere ‘accidental happenings’ of genetic mutations, and is directly related to the activation or inhibition of gene expression. Third, the

fact that biochemical modifications are interdependent highlights the importance of considering the interrelations that exist between a specific biochemical modification, its modification of the molecular micro-environment and the very probability – that is highly influenced by the micro-environment status – of subsequent modifications on neighbouring sites.

To date, epigenetic biochemical modifications have been shown to be involved in normal development (cell differentiation, extinction of chromosome X), in adaptive response to the environment (stress resistance, personality traits), and in the development of pathological phenotypes. Several studies have demonstrated the impact of environmental toxicity (heavy metals, bisphenol A, vincosolin) on epigenetic mechanisms, and the disruption of these mechanisms has been associated with diseases such as cancer, hypertension, type 2 diabetes and asthma. Psychological disorders such as bipolar disorder, schizophrenia and Alzheimer's have also been correlated with altered epigenetic mechanisms (Sagl et al., 2007).

The Barker effect⁶⁵ is one widely accepted demonstration of the influence of the environment on gene expression and on the development of disease. It shows clearly that our individual history of nutrition and exposure to environmental toxins is biochemically imprinted in gene expression pathways, and that we somehow carry this 'biomemory' of our close biochemical relationship with the environment (Champagne, 2008; Niewöhner, 2011; Svrakic et Cloninger, 2010; Szyf, 2009; Waterland et Jirtle, 2004). A few studies in molecular epigenetics are now beginning to help identify the biochemical pathways behind this biomemory. For instance, a study of the methylation of the gene *Igf2* in individuals whose mothers lived through the Dutch Hunger Winter in 1944–45 found that a deficiency in maternal caloric intake affected the methylation pattern of their children 60 years later (Heijmans et al., 2008). Another study has shown that exposure to pollution (diesel exhaust) and allergens (*aspergillum fumigatus*) can lead to abnormal methylation of genes, causing inflammatory lung hyper-reactivity in the first generation, and unusual patterns of methylation of other genes associated with asthma in the second generation (Hollingsworth et al., 2008; Liu et al., 2008).

⁶⁵ The Barker effect is commonly known as the association of fetal malnutrition (or other conditions during pregnancy) with abnormal structure, function, and disease developing during adult life. See D.J. Barker & C.N. Martyn. The Maternal and Fetal Origins of Cardiovascular Disease. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46: 8–11; D.J.P. Barker. Fetal origins of coronary heart disease. *Bmj* 1995; 311: 171; K.M. Godfrey & D.J.P. Barker. Fetal Nutrition and Adult Disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1344S–1352S.

As noted by McDermott in his analysis of the ‘thrifty gene hypothesis’ and the Barker effect, a “limited concept of causation [genetic determinism] and a monopoly of concern with pathogenesis and treatment almost completely ignore the need to attend to environmental factors, including the socio-economic environment and prevention” (McDermott, 1998, p. 1190). With greater attention to the role of epigenetics, a more complete picture will appear of the full range of causal factors that influence the development of complex diseases, including but not limited to the genetic determinants of health (Räsänen, Bekkers, Boddington, Sarangi et Clarke, 2006).

Justice and exposure to epigenetic risks as a determinant of health

The scientifically demonstrable influence of the environment on epigenetic mechanisms provides an additional argument – this time at the molecular level – for greater consideration of the environment as an important determinant of health. At the same time, it expands the analysis of justice in bioethics to include environmental considerations. Living conditions directly affect the regulatory mechanisms of gene expression and can at the same time cause epigenetic alterations that may be heritable. We should therefore question the equity in the distribution of risks and benefits associated with different environments and population groups.

To illustrate our point, the example of the uneven dispersion of pollution is particularly pertinent. It is well recognized that pollution takes some priority lanes with prevailing winds or ocean currents (Roussel, Ternisien et Benjelloun, 2002). Pollution is often carried far from the countries where it is produced and thus the population that suffers the most may not necessarily be responsible for creating the pollution. This population may be economically or technically unable to deal with the consequences of pollution due to an absence of infrastructure for water treatment, or nutrition that is particularly dependant on the local natural environment (Pongkiatkul et Oanh, 2007). In addition, polluting factories or incinerators are invariably built in the poorest parts of cities, leading to an unfair distribution of risks to the integrity of the epigenome and of associated health disorders (Greenberg, 1993). The alterations that are being induced in the environment, and thus affect individuals, do not affect populations equally nor equitably, and this creates injustices that should be of interest to North American bioethicists.

If fair allocation of resources to treat a disease is important, should not a fair allocation of preventive measures – in this case, a minimization of risks and threats to the epigenome that come from the environment – also be of interest to bioethicists? We argue that in many situations, the inequity with regard to the exposure to epigenetic risk factors of environmental origin is sufficiently important that it must be discussed by bioethicists, and eventually be considered in public health policies that are based on scientific knowledge. As Rothstein and colleagues argue, environmental factors that might disrupt the epigenome should be included in national environmental protection regulations, such as the USA's Clean Water Act (CWA) and the Comprehensive Environmental Response Compensation and Liability Act (CERCLA). The question of fairness in relation to exposure to environmental determinants of the epigenome in

the population also raises issues related to intergenerational justice. Indeed, the intergenerational heritability of epigenetic modifications should lead to ethical concern about the impact that present exposure to environmental disruptors will have on the integrity of the epigenome of descendants, and thus the health of future generations (Rothstein et al., 2009b).

Molecular epigenetics highlights the importance of considering the external parameters influencing a system (here the human body) in the resolution of a systemic problem such as a health disorder. The close biochemical interplay between genes and environment that is clarified by recent scientific discoveries in epigenetics is representative of the ecosystemic relationship of which we are a part, as human beings and as biological organisms. In our view, the genetic and the epigenetic approaches in biology can be seen to represent, metaphorically, the two distinct conceptions of bioethics described at the beginning of this paper: molecular genetics reflects an individualistic perspective and molecular epigenetics a communitarian view.

The genome shapes the biological characteristics that we are born with and are largely unchanging. To that extent, we argue that molecular genetics is conceptually (and in practice) related to individualist/rights-based approaches in bioethics. In focusing on genes/individuals and the right to biomedical innovations and ‘personalised medicine’ we do not pay sufficient attention to the dynamic interactions between socio-cultural and environmental contexts on one hand, and individual or population health on the other. Conversely, the epigenome is a biological characteristic that involves complex and dynamic interactions with the exterior of the body (the environment), illustrating at the molecular level, the important influence of the environment. In this context, molecular epigenetics is conceptually related to communitarian conceptualizations of bioethics that argue for more complex visions of individual and population health.

While it confirms the direct influence of environment and lifestyle on individual health, molecular epigenetics also highlights the scope and limits of individual responsibility, and thus the need for collective action and community responsibility. Individuals may be causally responsible for actions that impact the health of other individuals (stress, pollution) or for passing on certain illnesses or conditions to subsequent generations (due to nutrition or lifestyle). They may, nonetheless, have limited individual power and responsibility to remedy the situation or mitigate the consequences of their actions. It would thus be unfair to blame the poor for being malnourished or living in toxic environments, factors that, through epigenetics,

can negatively affect their own as well as their children's health. Yet individuals can, through collective action, lobby decision-makers, governments and industry to remedy environmental problems that are shown to have a negative effect on the epigenome, and thus on individual and population health; the 'greening of cities', the imposition of municipal clean air regulations, and the development of innovative social housing to counter ghettoization are but a few notable examples (Brown et Jameton, 2000; Kan et Chen, 2004; Srinivasan, O'Fallon et Dearry, 2003; Swinburn, Egger et Raza, 1999).

In light of this close connection between exposure to epigenetic risk factors and issues of social justice, bioethicists need to broaden the scope of their reflections with regards to the ethics of health policies. Often focused on the allocation of resources for interventions that manage the symptomatic aspects of diseases, bioethical reflection about justice should be expanded to include public health considerations and the management of environmental determinants of health.

Conclusion

A major challenge emerging from the integration of environmental concerns into bioethical deliberations is the level of attention they require. In practice, it can be difficult or even impossible for bioethicists to take into account all the environmental aspects and implications that a particular decision entails, for all the stakeholders or actors involved. Indeed, in some circumstances it might even become counterproductive to pay too much attention to environmental concerns, particularly if this would entail ignoring the curative aspect of a particular dilemma, which in many cases – depending on the urgency and gravity of the situation – must prevail (Resnik et Roman, 2007). At the same time, when identifying and debating ethical dilemmas, bioethicists should also consider which scale of intervention is appropriate: the micro level (individual relationship), the mezzo level (organization, guidelines), or the macro level (public health policy, governance).

In this article, we have adopted Potter's vision of bioethics, whereby bioethics is a vast field of discussion on a diversity of ethical issues arising in a global context and affecting both individual and public health. The vision of Hellegers, popularized by the Georgetown University School of bioethics, which is narrower and primarily focused on the biomedical field, is in our view too restrictive. The tension between these two visions is reflected in different philosophical foundations for bioethics (individualism and communitarianism) and in different conceptions of bioethics as being rights-oriented or responsibilities-oriented. We believe that bioethics should provide an opportunity for discussing both the way in which the human condition is shaped by the environment and the way that human activity is modifying our environment. The individualistic focus of North-American bioethicists neglects problems of environmental injustice, many of which have been closely associated with socioeconomic injustice (Evans et Kantrowitz, 2002; Pearce et Kingham, 2008), that have a direct impact on the health of individuals and populations. Bioethicists should be concerned with this type of injustice and work towards finding a more nuanced balance between the rights of individuals and their responsibilities as components of the biosphere and members of society. Considering the mounting evidence of epigenetic and environmental influences on individual and population health, we argue that environmental concerns must play a greater role in bioethics scholarship,

alongside the substantial work that has already been done in dealing with issues that are particular to individuals.

Environmental concerns have too often been considered a distinct issue, as if they were ‘external’ to human well-being. Epigenetics show us clearly – through the lens of molecular biology – that we have a close biological and biochemical relationship with the environment. It also brings to the fore convincing arguments for the importance of making some sacrifices today for our own future condition, and even for that of future generations. It brings even more weight to concepts such as social/environmental determinants of health and sustainable development. In fact, molecular epigenetics – in comparison with molecular genetics – should transform our vision of health from being merely centered on the individual, to being inclusive of an ensemble of ecosystemic factors. Academic programs in bioethics would do well to encourage discussions of this expanded and more nuanced vision of health as involving both individuals and populations, and as having an intimate and dynamic relationship with the environment. This would make bioethics a richer and more inclusive field of study and deliberation, and one that is coherent with the truly complex and inter-related nature of human health.

Références

- Bayer, R. et Fairchild, A. L. (2004). The genesis of public health ethics. *Bioethics*, 18(6), 473-492.
- Branson, R. (1975). Bioethics as individual and social: The scope of a consulting profession and academic discipline. *The Journal of religious ethics*, 3(1), 111-139.
- Bronfenbrenner, U. (1986). Ecology of the family as a context for human development: Research perspectives. *Developmental psychology*, 22(6), 723.
- Brown, K. H. et Jameton, A. L. (2000). Public health implications of urban agriculture. *Journal of Public Health Policy*, 21(1), 20-39.
- Bulcock, J. A. (2010). The Many Beginnings of Bioethics: A Comparison of American and Ibero-American Bioethics and the Possibility of a Global Bioethics. Dans L. Pessini, C. Barchifontaine & F. Stepke (dir.), *Ibero-American Bioethics: History and Perspectives* (p. 379-386). New-York: Springer.
- Callahan, D. et Jennings, B. (2002). Ethics and public health: forging a strong relationship. *American Journal of Public Health*, 92(2), 169.
- Champagne, F. A. (2008). Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Frontiers in neuroendocrinology*, 29(3), 386-397.
- Chen, X., Wang, J., Woltring, D., Gerondakis, S. et Shannon, M. F. (2005). Histone dynamics on the interleukin-2 gene in response to T-cell activation. *Molecular and cellular biology*, 25(8), 3209-3219.
- Childress, J. F., Faden, R. R., Gaare, R. D., Gostin, L. O., Kahn, J., Bonnie, R. J., . . . Nieburg, P. (2002). Public health ethics: mapping the terrain. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 30(2), 170-178.
- Dupras, C. et Williams-Jones, B. (2012). The expert and the lay public: reflections on influenza A (H1N1) and the risk society. *American Journal of Public Health*, 102(4), 591-595.
- Evans, G. W. et Kantrowitz, E. (2002). Socioeconomic status and health: the potential role of environmental risk exposure. *Annual Review of Public Health*, 23(1), 303-331.
- Goldberg, A. D., Allis, C. D. et Bernstein, E. (2007). Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*, 128(4), 635-638.
- Greenberg, M. (1993). Proving environmental inequity in siting locally unwanted land uses. *Risk*, 4, 235.
- Hedgecoe, A. M. (2004). Critical bioethics: beyond the social science critique of applied ethics. *Bioethics*, 18(2), 120-143.

- Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., Putter, H., Blauw, G. J., Susser, E. S., . . . Lumey, L. H. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(44), 17046-17049.
- Hellsten, S. K. (2008). Global bioethics: utopia or reality? *Developing World Bioethics*, 8(2), 70-81.
- Hollingsworth, J. W., Maruoka, S., Boon, K., Garantziotis, S., Li, Z., Tomfohr, J., . . . Brass, D. M. (2008). In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *The Journal of clinical investigation*, 118(10), 3462-3469.
- Holm, S. et Williams-Jones, B. (2006). Global bioethics – myth or reality? *BMC Medical Ethics*, 7(1), 1-10.
- Howarth, R. B. (1992). Intergenerational justice and the chain of obligation. *Environmental Values*, 1(2), 133-140.
- Jonsen, A. R. (1997). A history of bioethics as discipline and discourse. Dans N. S. Jecker, A. R. Jonsen & R. A. Pearlman (dir.), *Bioethics An Introduction to the History, Methods, and Practice* (p. 3-16). Sudbury MA: Jones and Bartlett.
- Junges, J. R. et Selli, L. (2010). The Environment and Bioethics: A Brazilian Perspective (*Ibero-American Bioethics* (p. 309-320): Springer.
- Kan, H. et Chen, B. (2004). Particulate air pollution in urban areas of Shanghai, China: Health-based economic assessment. *Science of the Total Environment*, 322(1), 71-79.
- Langhelle, O. (2000). Sustainable development and social justice: expanding the Rawlsian framework of global justice. *Environmental Values*, 9(3), 295-323.
- Liu, J., Ballaney, M., Al-alem, U., Quan, C., Jin, X., Perera, F., . . . Miller, R. L. (2008). Combined inhaled diesel exhaust particles and allergen exposure alter methylation of T helper genes and IgE production in vivo. *Toxicological Sciences*, 102(1), 76-81.
- Marshall, P. et Koenig, B. (2004). Accounting for culture in globalized bioethics. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 32(2), 252-266.
- Massé, R. et Williams-Jones, B. (2012). Ethical dilemmas in health promotion practice. Dans I. Rootman, A. Pederson, S. Dupéré & M. O'Neill (dir.), *Health promotion in Canada: Critical perspectives on practices* (p. 241-253). Toronto: Canadian Scholars' Press.
- McDermott, R. (1998). Ethics, epidemiology and the thrifty gene: biological determinism as a health hazard. *Social Science & Medicine*, 47(9), 1189-1195.
- Niewöhner, J. (2011). Epigenetics: Embedded bodies and the molecularisation of biography and milieu. *BioSocieties*, 6(3), 279-298.

- Pearce, J. et Kingham, S. (2008). Environmental inequalities in New Zealand: A national study of air pollution and environmental justice. *Geoforum*, 39(2), 980-993.
- Pongkiatkul, P. et Oanh, N. T. K. (2007). Assessment of potential long-range transport of particulate air pollution using trajectory modeling and monitoring data. *Atmospheric Research*, 85(1), 3-17.
- Potter, V. R. (1972). Bioethics for whom? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 196(4), 200-205.
- Potter, V. R. (1988). *Global Bioethics: Building on the Leopold Legacy*. East Lansing MI: Michigan State University Press, .
- Räisänen, U., Bekkers, M.-J., Boddington, P., Sarangi, S. et Clarke, A. (2006). The causation of disease: The practical and ethical consequences of competing explanations. *Medicine, Health Care and Philosophy*, 9(3), 293-306.
- Reich, W. T. (1995). The word "bioethics": The struggle over its earliest meanings. *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 5(1), 19-34.
- Resnik, D. B. et Roman, G. (2007). Health, justice, and the environment. *Bioethics*, 21(4), 230-241.
- Rothman, D. J. (1991). *Strangers at the Bedside: A History of How Law and Bioethics Transformed Medical Decision Making*. United States: Basic Books.
- Rothstein, M. A., Cai, Y. et Marchant, G. E. (2009). The ghost in our genes: legal and ethical implications of epigenetics. *Health Matrix*, 19(1), 1-62.
- Roussel, G., Ternsisien, E. et Benjelloun, M. (2002). Estimation d'un modèle stationnaire de dispersion et localisation de source. Application à la surveillance de la pollution. *Revue du Traitement du Signal*, 19(1), 37-48.
- Sagl, V., Thaler, R., Gesche, A. et Haslberger, A. (2007). *New understanding of epigenetics and consequences for environmental health and sustainability*. Communication présentée Sustainable food production and ethics EurSafe 2007: 7th congress of the European Society for Agriculture and Food Ethics, Vienna, Austria.
- Srinivasan, S., O'Fallon, L. R. et Deary, A. (2003). Creating healthy communities, healthy homes, healthy people: initiating a research agenda on the built environment and public health. *American Journal of Public Health*, 93(9), 1446-1450.
- Svrakic, D. M. et Cloninger, R. C. (2010). Epigenetic perspective on behavior development, personality, and personality disorders. *Psychiatria Danubina*, 22(2), 153-166.

- Swinburn, B., Egger, G. et Raza, F. (1999). Dissecting obesogenic environments: the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. *Preventive Medicine*, 29(6), 563-570.
- Szyf, M. (2009). The early life environment and the epigenome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1790(9), 878-885.
- Thomas, J. C., Sage, M., Dillenberg, J. et Guillory, V. J. (2002). A code of ethics for public health. *American Journal of Public Health*, 92(7), 1057-1059.
- Turner, L. (2009). Does bioethics exist? *Journal of Medical Ethics*, 35(12), 778-780.
- Wade, P. A. et Archer, T. K. (2006). Epigenetics: Environmental instructions for the genome. *Environmental Health Perspectives*, 114(3), A140-A141.
- Waterland, R. A. et Jirtle, R. L. (2004). Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition-New York*, 20(1), 63-68.
- Whitehouse, P. J. (1999). The ecomedical disconnection syndrome. *Hastings Center Report*, 29(1), 41-44.
- Whitehouse, P. J. (2003). The rebirth of bioethics: extending the original formulations of Van Rensselaer Potter. *The American Journal of Bioethics*, 29(1), 21-44.
- Whitehouse, P. J. et Fishman, J. R. (2004). Justice and the house of medicine: the mortgaging of ecology and economics. *The American Journal of Bioethics*, 4(2), 43-45.
- Widdows, H. (2007). Is global ethics moral neo-colonialism? An investigation of the issue in the context of bioethics. *Bioethics*, 21(6), 305-315.
- Wilkinson, R. G. et Marmot, M. G. (2003). *Social Determinants of Health: The Solid Facts*. World Health Organization.
- Wolpe, P. R. (1998). The triumph of autonomy in American bioethics: A sociological view. Dans D. R. & S. J. (dir.), *Bioethics and Society: Sociological Investigations of the Enterprise of Bioethics* (p. 38-59). Upper Saddle River NJ: Prentice Hall.
- Zhang, K. et Dent, S. Y. R. (2005). Histone modifying enzymes and cancer: going beyond histones. *Journal of cellular biochemistry*, 96(6), 1137-1148.

Rappel

Le chapitre 3 poursuit notre investigation en trois temps (figure 5), par l'élaboration d'une analyse détaillée sur le thème de la responsabilité morale qui avait été abordé dans le chapitre précédent de façon superficielle. Il ne s'agit plus par contre de caractériser l'épigénétique par rapport à la génétique. Au contraire, l'attention est transportée sur les contradictions internes qui semblent apparaître en étudiant les subtilités scientifiques de l'épigénétique elle-même – c'est-à-dire lorsqu'on cesse de décrire ce nouveau champ de recherche comme étant similaire ou différent de la génétique. L'argumentaire présenté dans ce chapitre a été développé grâce à la contribution importante de Professeure Ravitsky, puis publié en tant qu'« extended essay » en 2016 dans la revue évaluée par les pairs *Journal of Medical Ethics*, sous le titre « The ambiguous nature of epigenetic responsibility ». En disséquant les propriétés de différents mécanismes et modifications épigénétiques, nous identifions deux « ambiguïtés biologiques » majeures, qui viennent compliquer de façon significative l'identification et l'attribution de responsabilités morales en lien avec le développement des connaissances en épigénétique. Ces ambiguïtés, nous le suggérons, s'organisent autour des concepts de normalité épigénétique et de plasticité épigénétique. Face à ce nouveau degré de complexité de l'appréciation normative de l'épigénétique, on ne peut désormais plus parler de la responsabilité épigénétique, mais d'une multitude de responsabilités épigénétiques divergeant sur plusieurs plans. Selon nous, cet article propose une alternative convaincante à la vision quelque peu réductrice de la responsabilité épigénétique élaborée quelques années plus tôt par la politologue Maria Hedlund (2013), qui attribuait la responsabilité épigénétique à l'État en bloc et de façon simplement prospective. Cet article répond aux limites de l'analyse présentée au chapitre 2, grâce à une approche dialectique centrée sur les tensions internes de notre objet d'étude.

Chapitre 3: The ambiguous nature of epigenetic responsibility

Publié dans *Journal of Medical Ethics* (2016) 42(8):534-541

Auteurs: Charles Dupras et Vardit Ravitsky

Abstract

Over the past decade, epigenetic studies have been providing further evidence of the molecular interplay between gene expression and its health outcomes on one hand, and the physical and social environments in which individuals are conceived, born and live on the other. As knowledge of epigenetic programming expands, a growing body of literature in social sciences and humanities is exploring the implications of this new field of study for contemporary societies. Epigenetics has been mobilised to support political claims, for instance, with regard to collective obligations to address socio-environmental determinants of health. The idea of a moral ‘epigenetic responsibility’ has been proposed, meaning that individuals and/or governments should be accountable for the epigenetic programming of children and/or citizens. However, these discussions have largely overlooked important biological nuances and ambiguities inherent in the field of epigenetics. In this paper, we argue that the identification and assignment of moral epigenetic responsibilities should reflect the rich diversity and complexity of epigenetic mechanisms, and not rely solely on a gross comparison between epigenetics and genetics. More specifically, we explore how further investigation of the ambiguous notions of *epigenetic normality* and *epigenetic plasticity* should play a role in shaping this emerging debate.

Introduction

The rapidly growing research field of epigenetics has recently inspired some scholars to address the potential implications of this new scientific knowledge for contemporary societies. Expectations of medicine and public health have risen as a result of a greater understanding of the relationships between living conditions, lifestyle, gene expression and health. The ethical, legal and social concerns related to epigenetics research have been discussed in the literature, building on principles of ‘environmental justice’, ‘intergenerational equity’, ‘equitable access to healthcare’ as well as ‘privacy and confidentiality’ (Rothstein et al., 2009a). Normative discussions have emerged, pointing out how recent findings in epigenetics concern moral responsibility in relation to health.

In this paper, we argue that important nuances in the nature of the epigenome may be underestimated in some of these normative inquiries, especially when attention remains focused mainly on the differences and similarities between genetics and epigenetics. This way of framing the ethical debate—that is, understanding epigenetics and its consequences for society as ‘opposed to’ or ‘not so different from’ genetics—fails to address important differences that exist between various types of epigenetic mechanisms and variants and may thus misconstrue the debate surrounding moral epigenetic responsibilities. We argue that to date, the impact on the identification and assignment of moral epigenetic responsibility by two important ‘biological ambiguities’ within the field of epigenetics—*epigenetic normality*⁶⁶ and *epigenetic plasticity*—has not received enough attention in the bioethics literature.

First, defining ‘epigenetic normality’ is significantly complicated by some of the biological features of the epigenome: its non-ubiquity among cells and tissues, the fact that it is actively reshaped during pregnancy, infancy and adulthood, and the theory according to which epigenetic programming would be a way of adapting to the living environment. We argue that a more comprehensive understanding of the notion of ‘normal’ or ‘reference’ epigenome is required prior to determining personal and collective goals regarding epigenetic health. Second, epigenetic modifications can be both plastic and potentially heritable, two features that seem

⁶⁶ In this paper, the words ‘norm’, ‘normal’ and ‘normality’ are used in their statistical sense (i.e. the middle section of the Gaussian normal bell curve) and should be understood as morally neutral.

contradictory. Addressing this tension is a prerequisite to discussions of epigenetic responsibility, since the level of plasticity of a specific detrimental epigenetic variant may impact one's capacity to prevent and/or reverse that variant. This, in turn, would impede the legitimacy of ascribing moral responsibility for interventions that target such variants.

This paper aims to caution the bioethics community against adopting a simplistic approach toward 'epigenetic responsibility'. It aims to broaden future discussions towards an assessment of multiple types of 'moral epigenetic responsibilities'. Building on scientific nuances in the biology of epigenetic mechanisms, we anticipate and present few ethically sensitive scenarios to stimulate reflection on the variety of novel (perceived and real) imperatives seemingly emerging from recent epigenetic findings. We thus aim to provide a conceptual clarity for such discussion, one that distinguishes between various types of epigenetic responsibility, rather than one that sees it emerging mainly in terms of the comparison between epigenetics and genetics (Chadwick et O'Connor, 2013; Combs-Orme, 2013; Dupras, Ravitsky et Williams-Jones, 2014; Gesche, 2010; Hedlund, 2012; Rothstein, 2013).

Towards moral epigenetic responsibilities

Learning from genetic responsibility

Rapid improvements in sequencing technologies and the performance of genetic testing has resulted in the controversial notion of *genetic responsibility* (Etchegary et al., 2009; Hallowell, 1999; Mozersky, 2011; Weiner, 2011). It has been argued that the predictive nature of genetic information should be considered a valuable additional tool for empowering at-risk individuals who are now able—and possibly ought—to adopt ‘life strategies’ that are in line with their genetic susceptibilities, in order to prevent disease and optimise health (Novas et Rose, 2000). More specifically, narratives of responsibility have emerged in contexts such as a patient's choice whether to disclose potentially useful genetic information to family members (Dupras et Ravitsky, 2013) or prospective parents' alleged moral responsibility to consider their genetic profiles before conceiving, or to use prenatal testing, in order to give birth to the healthiest child possible (Savulescu, 2001). Consequently, the implementation of genomic sciences into healthcare demonstrated how molecular explanations of disease—and the availability of new biomedical means to prevent or treat it—can contribute to the construction of novel imperatives for different actors in society.

In contrast with the genome, epigenetic mechanisms and variants are determined partly by living conditions and lifestyle. Modifications to the three-dimensional structure of DNA at specific genes in specific cells influence gene expression and thus health. Changing the level of accessibility of the transcriptional machinery to some genes has an effect on the subsequent production of proteins that tissues need in order to execute their normal biological functions (Feinberg, 2007).

By connecting external and internal environments to genes, epigenetics has been perceived as a revolutionary field of study (Carey, 2012). Anthropologists, for instance, have claimed that recent findings in epigenetics are transforming the long-standing ‘nature–nurture’ debate that traditionally focused on them as two distinct sets of determinants of identity, behaviour and health. They argue that epigenetics demonstrates the fallacy of this dichotomy:

In an epigenetic world, recognition of intergenerational continuities other than by the transmission of DNA brings about a crucial ontological shift; an embedded body is not the product of

interactions of nature and nurture but, by definition, is situated in an entanglement of nature/nurture that transcends generations, raising profound questions about concepts of self and body as clearly bounded entities. (Lock, 2013a, p. 303)

The adaptive nature of some epigenetic modifications and their transgenerational inheritance have also contributed to epigenetics being labelled as revolutionary. These features have revived the discarded Lamarckian theory, according to which an organism's acquired trait and biological adaptation to its environment can be biologically passed on to future generations through germ cells (Lock, 2013a).

So far, ethical and legal discussions regarding epigenetics have been framed mainly in terms of comparisons between the fields of epigenetics and genetics. For instance, Rothstein has argued that while epigenetic changes may to some extent be exceptional when compared with genetic variants at the scientific level (high frequency of occurrence, dose-dependent, reversible, tissue-specific and species-specific), they are not that exceptional from an ethical and legal perspective and require no “new ethical paradigm [or] legal regime” (Rothstein, 2013). Already existing legal frameworks such as environmental regulations and the *U.S. Federal Genetic Information Non-Discrimination Act of 2008* (GINA) may be sufficient, he argues, for addressing the concerns that arise with epigenetics (such as environmental justice, intergenerational equity, equitable access to healthcare, privacy and confidentiality).

While we agree that epigenetics does not necessarily require a novel ethical framework, we argue that the normative accounts of epigenetics do require a heightened degree of bioethical attention, especially considering its potential impact on the political theory of the family and its relation to social justice (Brighouse et Swift, 2008; Swift, 2005) as well as intergenerational justice (del Savio et al., 2015). In fact, epigenetics opens a much wider range of opportunities for health intervention than genetics have in the past. In contrast with genetic mutations, detrimental epigenetic variants may be more easily preventable or curable, because they are plastic and reversible (Chadwick et O'Connor, 2013). While genetics are mainly determined by biological inheritance—something upon which individuals and society have little direct control—a better understanding of epigenetic programming could imply new opportunities to improve individual and public health—and thus more control and arguably new obligations. Hence, it reveals a set of moral agents (eg, individuals, parents, corporations, governmental

agencies, international organisations) that could to some extent be held morally accountable for epigenetic health, and consequently significantly broadens the range of possibilities for holding these agents accountable for voluntary negligence when it results in epigenetic harm to others.

Moral epigenetic responsibilities

Epigenetics is already the object of bioethical attention, which has shed light on “individual and societal responsibilities to prevent hazardous exposures, monitor health status and provide treatment” (Rothstein et al., 2009b, p. 224). As observed by Landecker, “[t]he normative implications of a science that draws direct causal links, at the molecular level, from such culturally tender and politically contested issues as parenting and air quality regulation to human health are a subject of much speculation in this field” (Landecker et Panofsky, 2013, p. 2). At the policy level, epigenetics was suggested, for instance, to feed a “social work imperative” meaning that it should justify and encourage “a mandate for social workers to intervene at the policy level, both for today’s children and for those in future generations” (Combs-Orme, 2013, p. 23). At the clinical level, the malleability and reversibility of some detrimental (or risky) epigenetic variants arguably call for further techno-scientific innovation as well as the creation of new types of biomedical interventions to ‘cure’ the epigenome of at-risk individuals (Chadwick et O’Connor, 2013).

Political scientist Maria Hedlund explores the concept of epigenetic responsibility, building on four important conditions for ascribing moral responsibility (Hedlund, 2012). She claims that in order to be morally responsible for adverse consequences related to epigenetic health, one must be causally responsible for a certain epigenetic programming or modification (the causation criterion) as well as aware of the causal link between this programming and its consequences, making free and informed choice possible (the cognisance criterion). There must also be a recognised individual or collective obligation to strive for a specific ideal of epigenetic health (the obligation criterion). Finally, one must be able to do what is morally required in order to achieve that ideal (the capacity criterion). Building on these criteria, Hedlund argues that epigenetic responsibility should be primarily prospective, rather than retrospective—that is, oriented towards guiding future actions rather than assigning blame for past actions—and be ascribed primarily to the State, rather than the individual.

Unfortunately, Hedlund's account of epigenetic responsibility has a number of flaws limiting its utility as a framework for identifying and assigning various types of moral epigenetic responsibility among different actors of society. While we are aware of—and concerned with—the ethical pitfalls of ascribing epigenetic responsibility to individuals, we argue that defining epigenetic responsibility as a priori prospective and belonging mainly to the State is misleading because it is simplistic, ineffective and ethically problematic. It is *simplistic* because it reduces discussion to the tension between the citizen and the State, whereas other actors may have a role to play (eg, corporations, international organisations). It is *ineffective* because attributing mere prospective responsibility without the possibility of holding actors responsible for past negligence (through health policies or laws) may result in a very limited upholding of the suggested prospective responsibility. It can be *ethically problematic* in the sense that ascribing epigenetic responsibilities entirely to the State fails to recognise that overpaternalistic health policies run the risk of turning into coercive measures threatening individual autonomy.

It is oversimplistic to understand epigenetic responsibility as a monolithic concept emerging solely from comparisons between epigenetics and genetics. Such understanding fails to take into account important scientific nuances within the field of epigenetics itself that should be incorporated into the debate. For this reason, we offer an ethical perspective that addresses the diversity of types of epigenetic responsibility. We argue that this diversity is likely to emerge from future developments in epigenetics. Using Hedlund's criteria for assigning moral responsibility (causation, cognisance, obligation and capacity), we make the assumption that in the near future, the two first criteria will be fulfilled, that is, there will be some agreement in the scientific community that specific types of epigenetic programming can be causally responsible for the development of disease (causation) and that this knowledge will be successfully disseminated to the larger public (cognisance). Our framing thus focuses on the last two criteria and underscores two important 'biological ambiguities' inherent to epigenetic mechanisms themselves: 'epigenetic normality' (in relation to the criterion of obligation) and 'epigenetic plasticity' (in relation to the criterion of capacity). These ambiguities have already been reported and discussed by social scientists (Landecker et Panofsky, 2013; Lock, 2013a; Mansfield et Guthman, 2015), but their important normative relevance has been largely overlooked.

Epigenetic normality and the obligation criterion

Thanks to epigenome-wide association studies (EWAS) and vast collaborative projects such as the US National Human Genome Research Institute (NHGRI) Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE), the US National Institutes of Health (NIH) Epigenomics Roadmap and the International Human Epigenome Consortium (IHEC), researchers have recently undertaken the tremendous task of characterising the human ‘reference epigenome’, that is, the ‘methylome’ (Beck et Rakyan, 2008), the ‘histone acetylation code’ (Turner, 2000)—considered to be the major portion of a larger ‘histone code’ (Jenuwein et Allis, 2001)—and the ‘non-coding RNAome’ (Mattick et Makunin, 2006). The expected outcome of these ambitious investigations consists largely of a better understanding of the role of epigenetic mechanisms in normal human functioning and the development of disease.

Defining epigenetic normality

The above-mentioned studies are expected to generate a list of detrimental epigenetic variants that may provide causal links between living conditions and health/disease. By mapping these ‘harmful’ variants, these studies determine what a ‘reference’ or ‘normal’ epigenome is, that is, what epigenome is associated with health or at least not associated with specific diseases. Notwithstanding the promising preventive and therapeutic opportunities that this endeavour may provide—and accordingly its potential implications for assigning novel responsibilities for epigenetic health—defining *epigenetic normality* (and by extension abnormality) is scientifically and ethically challenging for many reasons.

At least three biological features of the human epigenome contribute to making its characterisation an even more daunting task than the Human Genome Project represented 20 years ago. First, in comparison to genomic information which is unique and ubiquitous in all the cells of an organism, each cell line—thus each tissue and biological system—has its own epigenome. Second, as will be discussed more extensively in the next section, the multiple epigenomes of an individual are relatively plastic and subject to multiple modifications that depend on various factors (eg, prenatal environment, lifestyle, age). Third, epigenetic variants interact with each other and are highly influenced by the microenvironment in which these interactions take place, that is, on variations in the microstructure of chromatin at specific loci.

Considering these biological features, it becomes a very complex endeavour to define the reference epigenome, and before judging the level of normality of someone's epigenetic programming, the larger context of its occurrence (eg, cell type, age of the person, microenvironment surrounding the variant) must be understood with precision.

The mismatch model of disease development

Another—possibly greater—challenge of characterising epigenetic normality is caused by the ‘mismatch model’ of epigenetic disease development. According to this model, an adverse phenotype does not depend merely on the presence or absence of a specific epigenetic variant, but rather on the mismatch between the previously programmed variant and the individual's lifestyle or living conditions (Godfrey, Lillycrop, Burdge, Gluckman et Hanson, 2007; Heijmans et al., 2008). In other words, the early programming of some distinct epigenetic patterns is sensitive to the developmental environment and aims to better prepare the organism for the environment it will most likely be surrounded by in the future. The mismatch model of disease has been suggested to account for the fact that a specific lifestyle or living condition can be more or less detrimental to different individuals and populations, depending on the environment in which the early epigenetic programming occurred (Gicquel, El-Osta et Le Bouc, 2008; Gluckman et Hanson, 2004).

The mismatch model was corroborated mostly by experiments on obesity. It was suggested that the epigenetic programming of obesity-related genes during fetal development was influenced by the availability of nutrients in the womb during pregnancy: that is, low nutrient availability would result in a programmed increased efficiency of the body for storing calories in the lipid tissues later in life, in order to optimise their uptake and use (Kuehnen et al., 2012; Tobi et al., 2009). Subsequently, if the environment changes during the life course and nutrients become more available and diets become richer in calories, this epigenetic programming may become disadvantageous and lead to a higher risk of obesity and its associated metabolic syndromes. In other words, epigenetic programming can be perceived as an active biological mechanism that aims to increase an individual's ‘fit’ to her surrounding environment. At the same time, this programming can become maladaptive when the environment changes and thus become detrimental to health.

Consequently, it appears that when taken individually without consideration for their environment, epigenetic variants are unreliable biological markers for disease susceptibility and epigenetic normality cannot be regarded as universal. Rather, epigenetic normality has to be rooted in geographical and temporal references that are specific to individuals and populations.³³ For this reason, it is often unclear whether epigenetic differences—potentially perceived as epigenetic abnormalities—should be treated as impairments or rather functional adaptations conferring advantages in specific environments (Kuzawa et Thayer, 2011).

Personal and public health ideals

The biological features of epigenetic mechanisms discussed above and the mismatch model of disease development introduces significant complexity to the task of defining and ascribing epigenetic responsibilities. Central to this difficulty are important questions that need to be addressed in order to determine what kind of epigenetic ideal we ought to pursue, individually and collectively, using preventive or therapeutic means, and whether we should pursue such an ideal at all. Such questions may impact the construction of different types of novel personal and collective obligations.

For instance, should public health policies aim at favouring the programming of a specific epigenome that best corresponds to that of the majority or should physicians cure deviations from it? Should we consider the idea of a normal epigenome to necessarily be bound to that of a *healthy* epigenome? And what could the normative implications of such simplistic associations be? Should we focus on the best environment for the healthy programming and maintenance of epigenetic health or rather promote programming the epigenome so that it best matches the living environment or lifestyle of the individual? These questions should be debated, since each may lead to distinct ethical, legal and social implications that we must anticipate before defining and ascribing moral epigenetic responsibilities. We argue that the three examples presented below require ethical attention.

First, aiming for the ‘typical epigenome’—the one that is found in most people in a given population—may be misleading. Indeed, we should be careful not to conflate the atypical epigenome with the detrimental one, or the one that requires intervention. For instance, it was suggested by Rice *et al* that homosexuality could in part be explained by epigenetic mechanisms

during development and ‘atypical’ epigenetic variants associated with distorted prenatal androgen exposure (Rice, Friberg et Gavrillets, 2012). Needless to say, such findings are very sensitive, since they frame sexual orientation in medical terms. Using the language of biology to discuss homosexuality, we are at great risk of falling into a ‘normal versus abnormal’ debate that could undermine the human rights framing that focuses on protecting individual autonomy and promoting the standing of sexual minorities. In order to avoid simplistic conclusions with regard to the typical epigenome, we should keep in mind David Hume's naturalistic fallacy and be careful not to derive too hastily an ‘ought’ from an ‘is’.

Second, in a context of resource scarcity, the development, implementation and promotion of public health measures that would target particular epigenomes, perceived as an ideal public health goal, might become grounds for discriminating (and potentially eugenic) policies and behaviours. For instance, it was argued that the potential for transgenerational inheritance of some epigenetic variants may be used as an additional argument for the development of sustainable obesity prevention policies (Niculescu, 2011). Hence, those desiring to have children, but carrying an epigenetic variant (acquired or inherited) recognised to increase one's risk for obesity and transferable to future generations, could be discouraged from—or in the worst case prohibited from—procreating, in order to improve future public health. While we agree that epigenetics may and eventually should contribute importantly to the implementation of more effective and ethically sound health policies, we also need to remain aware of the potential ethical pitfalls of such policies. To some extent, health promotion aiming for the healthy epigenome risks exacerbating social pressure on individuals to optimise, for instance, their offspring's epigenetic programming so that they meet the social norm. Ultimately, this may lead to stigmatisation and discrimination of those whose epigenomes differ significantly from the socially desired or expected ones.

Third, while it may seem wise to consider both the epigenome and its environment when defining social obligations and orienting health interventions, the mismatch model may undermine the implementation of health policies aiming to facilitate the adoption of healthy lifestyles and favouring fundamentally healthy living conditions widely recognised as contributing to the programming of healthy epigenetics (eg, enhancing food availability or socio-economic status in general). In some way, the mismatch model defines ‘normal’

epigenetic programming as functional adaptation to the environment. Speculating regarding such a capacity, how important is it to improve people's living environments through public health policies? The mismatch model may lead to the troubling implication that by trying to improve the social circumstances of disadvantaged groups, we risk making their health even worse. For instance, populations moving from low to high caloric intake may be more susceptible to obesity and its associated diseases, because their metabolism was 'epigenetically programmed' to stock calories in an extremely efficient way. Consequently, the mismatch model may devalue requirements for health policies and could be exploited to justify existing environmental and social injustice. One might argue, for instance, that governments and public health agencies should not intervene to improve the epigenetic programming of disadvantaged populations, because this biological mechanism 'naturally' prepares them for facing adverse living environments later in life.

In sum, when trying to identify moral epigenetic responsibilities, a few important difficulties arise in relation to the complex concepts of 'reference epigenome', 'epigenetic normality' and 'epigenetic ideals'. What healthy behaviour should individuals adopt if they do not even know what epigenome to strive for? In this context, on what grounds should epigenetics drive the creation and implementation of health policies? Most importantly, we argue, none of the different perspectives presented above should be taken for granted or be privileged *prima facie*. It is also necessary to recognise that epigenetic normality may be both scientifically and socially constructed, and that our definition and ascription of epigenetic responsibilities may vary according to the preferred perspective. For this reason, a simplistic view of epigenetic normality and associated moral epigenetic responsibility should be avoided.

Epigenetic plasticity and the capacity criterion

Compared with genetic modifications, epigenetic modifications are very dynamic biochemical reactions. This feature is often termed the plasticity of the epigenome (Borrelli, Nestler, Allis et Sassone-Corsi, 2008; Feinberg, 2007; Gluckman, Hanson et Low, 2011; Jablonka, 2013; Papadopoulos, 2011). At the same time, it is increasingly recognised that some epigenetic variants are very stable over time and that they can be transmitted to daughter cells through mitosis or even to future generations through meiosis and embryogenesis. This phenomenon is often discussed as the *inheritance* of epigenetic variants (Heijmans et al., 2008; Jablonka et Raz, 2009; Skinner, Manikkam et Guerrero-Bosagna, 2010; Youngson et Whitelaw, 2008). How is it possible to be dynamic and stable at the same time? And how may this apparent contradiction influence our perception and assignment of moral epigenetic responsibilities?

Spectrum of plasticity

Epigenetic mechanisms rely on a diversity of enzymes, such as histone acetyltransferases, histone deacetylases and DNA methyltransferases, which help create and break covalent chemical bonds⁶⁷ between a plurality of chemical groups (acetyl, methyl, phosphoryl, ubiquitinyl, sumoyl and ADP-ribosyl) and substrates (histones or DNA). Depending on the chemical group and substrate, bonds of variable strengths are formed or broken, thus creating a wide *spectrum of plasticity* among epigenetic variants. Histone acetylation may last only a few hours, while DNA methylation may be persistent over a lifetime and may even be transmitted across generations. In addition, non-covalent epigenetic mechanisms, such as RNA interference and histone addition, deletion or substitution for a different histone type, contribute to even greater diversity in levels of plasticity (Goldberg et al., 2007).

The microenvironment in which these reactions are taking place can also significantly influence an epigenetic variant's level of plasticity. A very dense, and thus closed, tridimensional

⁶⁷ *Covalent* bonds are relatively solid and thus stable chemical bonds that hold a high energy of activation. They usually require the recruitment of specific enzymes (catalyst proteins) to be formed or broken in human cells.

space (sterically hindered microenvironment⁶⁸) or surrounding electromagnetic forces may see their stability increase or decrease over time. Thus, the proximity of other epigenetic variants can modify the local microenvironment in a way that favours or impedes other epigenetic modifications (Cedar et Bergman, 2009; Vaissière, Sawan et Herceg, 2008). Consequently, the plasticity of epigenetic variants is known to vary depending on location (Shahbazian et Grunstein, 2007).

The spectrum of plasticity is space-dependent and also time-dependent. At different moments in cell growth and differentiation, some specific epigenetic modifications are more (or less) prone to occur. For instance, during embryogenesis and fetal development, epigenetic modifications occur at a very high rate and are responsible for the specification of tissues and biological systems. From pluripotent embryonic stem cells to somatic cell lines, specific sets of genes are being silenced by DNA methylation, thus assigning tissues their specific functions within the organism (Miller, Campbell et Sweatt, 2008).

Windows of sensitivity, opportunity and sustainability

Epigenetics' spectrum of plasticity adds further complexity to the already challenging task of assigning moral epigenetic responsibilities. To implement efficient preventive and/or curative interventions based on evidence from epigenetics, it seems that we must consider some precise “windows of sensitivity” (Kuzawa et Thayer, 2011) that vary depending on multiple factors. Moral epigenetic responsibilities should be recognised as necessarily context-dependent and relying on who has a capacity to act and also on the type of targeted chemical bond, its exact location in a specific tissue and its stage of development. Only then can we better identify *windows of opportunity* and the actors responsible for health interventions, thus satisfying Hedlund's capacity criterion.

Once distinct biological systems are fully developed, their epigenomes' plasticity varies, depending largely on their function. For instance, the immune and nervous systems, which are highly adaptive, also have very flexible epigenomes. Periodically, they require a relatively fast process for the activation or silencing of some genes, in order to better respond to potentially

⁶⁸ A *sterically hindered* microenvironment is hardly accessible for enzymes and chemical groups. Thus, when chromatin is sterically hindered at the locus of a specific gene, its transcription is impeded.

recurring environmental stimuli in the future (eg, immune memory, cognitive memory). In such tissues, even the most stable epigenetic modifications—consider, for instance, DNA methylation that is potentially inheritable—may undergo intraindividual variation during the life course (Bjornsson et al., 2008). Thus, we should remember that different levels of plasticity of specific epigenetic variants correspond to different tissues and their stages of development, thus providing different opportunities for preventive and therapeutic interventions.

As windows of opportunity become widely recognised in the public arena, it may become increasingly unrealistic to advocate for the strictly prospective nature of epigenetic responsibility. Once opportunities for intervention become commonly known and prospective responsibilities are assigned to specific actors, will it still be reasonable not to hold them accountable retrospectively? For instance, if some chemical substance released by industry is proven to be epigenetically harmful, and regulations are implemented accordingly, would it not be justified to hold accountable a specific company? These questions are of importance for epigenetic responsibility, especially when the resulting deleterious epigenetic variant is programmed early in life, stable over time and hardly reversible by modifying lifestyle or living conditions.

In addition to considering when in the course of a lifetime a window of opportunity occurs, we should consider the length of exposure necessary for having a substantial effect on the epigenome. The precise biological process by which the environment gets progressively ‘imprinted’ in our genes is still unclear. It is important to consider the duration of the ‘exposure’ to newly changed conditions required to engage epigenetic mechanisms and substantially influence epigenetic memory (D’Urso et Brickner, 2014; Kuzawa et Thayer, 2011).

For now, we can at least anticipate that the more stable an epigenetic variant, the more challenging it will be to reverse it—that is, it may require longer sustained exposure to a modified environment. On the one hand, histone acetylation and phosphorylation are mostly dynamic chemical reactions. Thus, they are easily reversible epigenetic modifications. Therefore, short-term variations in environmental stimuli may be sufficient to reverse them. Simultaneously, such induced modifications' high instability translates into potentially very brief duration. On the other hand, modifying DNA methylation patterns may require increased and sustained efforts, but their variation would normally last longer (Cedar et Bergman, 2009;

Miller et al., 2008; Vaissière et al., 2008). Put simply, short and sparse events may often be insufficient to impact long-term epigenetic health. Timeframes of exposure should be taken into consideration when implementing preventive and therapeutic solutions to epigenetic disorders.

Yet again, the tension between the plasticity and the stability of epigenetic variants informs us vis-à-vis important aspects of epigenetic mechanisms implicated in defining and assigning epigenetic responsibility. Depending on the position of a targeted epigenetic variant on the spectrum of plasticity, the required sustainability of the health intervention to be implemented may also vary. To avoid only temporary beneficial effects of future preventive health policies and medical treatments, discussions of epigenetic responsibility should include considerations of plasticity and sustainability.

Perspectives of distributive justice

Rothstein *et al* describe three important justice-related concerns that are highlighted by research in epigenetics: environmental justice, intergenerational equity and equitable access to healthcare (Rothstein et al., 2009a). These areas differ importantly in their focus, regarding *what* should be distributed equitably, among *whom*, *by whom* and in *what situation*. Environmental justice focuses on geographically/spatially based inequalities, whereas intergenerational justice focuses on temporally based inequalities. Environmental justice focuses on the fair distribution of preventive/public health interventions, whereas equity in access to healthcare focuses on the fair distribution of curative and palliative medical treatments. Thus, proper accounts of epigenetic responsibility should acknowledge possible tensions between these different aspects of distributive justice and the ethical consequences of their prioritisation.

It also becomes increasingly difficult to distinguish the types of epigenetic risk or disease that should be perceived as ‘fixed in nature’, from those that should be perceived as developing during the course of life and depending on other ‘non-biological factors’ such as personal motivation, familial and social support, available resources and infrastructures, or favourable institutions. As discussed by Loi *et al*, the blurring of the boundary between ‘nature’ and ‘nurture’ may impact the core foundations of some theories of distributive justice, and to some extent, lead to the overlapping of the Rawlsian (social structural) and luck-egalitarian views of equality of opportunity (Loi et al., 2013). Ultimately, this may add complexity to the already

challenging task of defining interventions as prevention, treatment or enhancement strategies. It may also play a role in decisions as to which interventions should be publicly funded.

The recurring debate regarding whether health inequalities are in the domain of chance or choice (Buchanan, Brock, Daniels et Wikler, 2001) is, we argue, central to the assignment of moral epigenetic responsibilities. For instance, in cases where the detected detrimental epigenetic variant was inherited due to parents' lifestyle or living conditions—that is, when the epigenome is perceived as an “archive of prenatal environment” (Weaver et al., 2004)—, it would arguably seem wrong to assign retrospective moral epigenetic responsibility to the affected individual. In contrast, if an epigenetic modification was known to have occurred due to unhealthy lifestyle choices (causation criterion), some may be convinced to assign retrospective moral epigenetic responsibility to the person, given she was informed of the risks (cognisance criterion) and of public health prescriptions against this behaviour (obligation criterion), and had control over these causes (capacity criterion). Hence, the public may be tempted to interpret epigenetic responsibility as a form of individual accountability for health.

However, such an interpretation would not stand up to ethical scrutiny from the point of view of the ‘option luck/brute luck’ distinction (Dworkin, luck-egalitarianism). In an unequal society, even those individuals who are informed of the risk and have control over the causes may differ in relation to *how* informed they are and *how much* control they have. In some cases, people may choose to be less informed about and to have less control over epigenetic programming. Often, however, and especially in relation to social or natural disadvantages, how informed one is and how much control one has depends on circumstances outside of one's control. In other words, fulfilling the cognisance and capacity criteria for being morally accountable for epigenetic harm to oneself or others would be a matter of brute luck.⁶⁹

⁶⁹ The authors wish to thank Dr. Michele Loi for alerting them to this specific point.

Further limitations to normative claims

Additional limitations of epigenetics should be taken into consideration when defining and attributing moral epigenetic responsibilities. Among these limitations we highlight three that have significant importance. First, we should be careful of potential misleading transpositions from animal studies to human biology. Animal models have suggested that maternal behaviour during pregnancy and after birth could impact the epigenetic programming of genes responsible for stress response and health later in the life of the offspring (Champagne et al., 2009; Fish et al., 2004; Weaver et al., 2004; Zhang et al., 2006). Transposed to humans, such findings could lead to the identification of a set of ‘best practices’ a mother should adopt in order to promote the epigenetic health of her children. In response to such interpretations, Eric Juengst *et al* have rightly cautioned against “serving epigenetics before its time”—that is, against using mere murine models to draw premature conclusions regarding the duties of prospective human mothers (Juengst et al., 2014).

Second, we should avoid drawing conclusions that take into account only partial information, that is, arbitrarily select certain findings and reject others. For instance, the role of mothers in the epigenetic programming of children was suggested in the scientific literature prior to that of fathers. Much attention has since been given to maternal behaviour during and after pregnancy. However, there is increasing evidence that the behaviour of fathers might also influence the epigenetic programming of offspring (Curley et al., 2011; Skinner, 2010). Thus, it would be misguided to take into account only one part of the available evidence and distribute responsibilities in an unbalanced way, for example between women and men, for the well-being of children.

Third, we should be careful not to overestimate the transgenerational inheritance of epigenetic traits. We need to remember that the actual probability of an epigenetic variant being transferred across generations was proven to be significantly limited during embryogenesis by mechanisms largely ‘erasing’ the methylation patterns inherited from the maternal and paternal DNA strands (Probst, Dunleavy et al., 2009; Whitelaw et al., 2008). For this reason, it seems that the possibility of identifying and assigning intergenerational epigenetic responsibilities should be limited to only a few heritable epigenetic modifications around specific genes.

Conclusion

Epigenetics has recently been mobilised to promote certain ethically sensitive perspectives and political views. It is now of paramount importance for the bioethics community to address the ethical, legal and social issues that arise when moral epigenetic responsibilities are defined and assigned. In line with other commentators, we are concerned that some scholars, the public and the media are at risk of too hastily and simplistically assigning most epigenetic responsibilities to individuals (eg, parents, obese persons) without fully considering the ambiguous nature of epigenetic mechanisms. As was the case with genetics in the beginning of the 20th century, this could lead to prospective strategies that aim to coerce individuals into adopting healthy behaviours, as well as retrospective strategies that blame individuals for the unhealthy choices they have made in the past. As wisely anticipated by Gesche:

Given the current climate of fiscal constraint, there might be an expectation that at risk individuals, who have the capacity to deal with epigenetic risk, but ignore their responsibility, could be found negligible and asked to substantially contribute to those health costs that reasonably can be assumed to have arisen from their negligence. (Gesche, 2010, p. 284)

At the same time, opting for a simplistic conceptualisation of epigenetic responsibility as being prospective *in order* to prevent retrospective blaming, and belonging a priori to the State *in order* to prevent pressure on individuals, would misrepresent the complex nature of epigenetic mechanisms. We thus emphasise that progressing towards a comprehensive framework for an ethically sound assignment of moral epigenetic responsibility requires attention to scientific detail and limitations, as well as nuances in the philosophical foundations of distributive justice theories.

In this paper, we argued that it is oversimplistic to base the concept of epigenetic responsibility solely on existing biological distinctions between genetics and epigenetics. Such an approach may lead us to disregard important nuances, that we termed ‘biological ambiguities’, which are largely acknowledged within the research field of epigenetics itself, ambiguities regarding *epigenetic normality* and *epigenetic plasticity*. These two notions can have an important impact on the potentially burdensome assignment of moral responsibilities in line with recent scientific findings in epigenetics.

First, the concept of epigenetic normality should be further explored with regard to the complexity of the biological mechanisms behind epigenetic programming and inheritance, resulting for instance in the epigenome–environment mismatch model of disease development. As mentioned by Khan, we should acknowledge the “...difficulty of establishing thresholds for when epigenetic markers of risk can be considered injuries in the tort sense. It seems that one would first need to establish what a ‘normal’ risk profile is, which may not be possible” (Khan, 2010, p. 284). We should also take into account differing sociocultural values and engage the public in this debate in order to best reflect the diversity of representations of an ‘ideal epigenome’. Differences in the ‘ideal’ among distinct populations may significantly influence the orientation of health interventions.

Second, taking into account considerable variation in the levels of epigenetic plasticity among variants is a prerequisite to assigning moral epigenetic responsibilities, since it is a necessary criterion for identifying the actual ‘capacity to act’ on epigenetic health by some specific actors in society (citizens, parents, healthcare professionals, scientists, public health agencies, corporations, governments or international organisations). Depending on the epigenetic variant and disease at stake, different actors might be assigned novel (or enhanced) moral responsibility. Moreover, some windows of opportunity for health interventions—as well as timeframes of exposure for efficient intervention—will be identified as a result of more precise knowledge of the engaged epigenetic mechanism. For these reasons, epigenetic responsibilities should not be assigned a priori to a single type of actor (eg, the individual or the State). Neither should we consider epigenetic responsibilities to be merely prospective. More options are possible and should not be excluded without debate. The bioethics discourse regarding epigenetic responsibility should be enriched by a sophisticated articulation of the ambiguous nature of epigenetics and nuanced theories of distributive justice that interface with our new understanding of nature and nurture.

Acknowledgements

The authors would like to thank Michele Loi, Stanislav Birko, Hazar Haidar and Johanna Ahola-Launonen, for their helpful comments on prior versions of this paper. This research was carried out under the Canadian Institutes of Health Research Frederick Banting and Charles Best doctoral scholarship funding for Charles Dupras.

Références

- Beck, S. et Rakan, V. K. (2008). The methylome: Approaches for global DNA methylation profiling. *TRENDS in Genetics*, 24(5), 231-237.
- Bjornsson, H. T., Sigurdsson, M. I., Fallin, M. D., Irizarry, R. A., Aspelund, T., Cui, H., . . . Harris, T. B. (2008). Intra-individual change over time in DNA methylation with familial clustering. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 299(24), 2877-2883.
- Borrelli, E., Nestler, E. J., Allis, C. D. et Sassone-Corsi, P. (2008). Decoding the epigenetic language of neuronal plasticity. *Neuron*, 60(6), 961-974.
- Brighthouse, H. et Swift, A. (2008). Social justice and the family. Dans G. Craig, T. Burchardt & D. Gordon (dir.), *Social justice and public policy: Seeking fairness in diverse societies* (p. 139-156). Great Britain: The Policy Press.
- Buchanan, A., Brock, D. W., Daniels, N. et Wikler, D. (2001). *From Chance to Choice: Genetics and Justice*. New-York: Cambridge University Press.
- Carey, N. (2012). *The Epigenetics Revolution: How Modern Biology is Rewriting Our Understanding of Genetics, Disease, and Inheritance*. New-York: Columbia University Press.
- Cedar, H. et Bergman, Y. (2009). Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. *Nature reviews genetics*, 10(5), 295-304.
- Chadwick, R. et O'Connor, A. (2013). Epigenetics and personalized medicine: prospects and ethical issues. *Personalized Medicine*, 10(5), 463-471.
- Champagne, F. A. et Curley, J. P. (2009). Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(4), 593-600.
- Combs-Orme, T. (2013). Epigenetics and the social work imperative. *Social Work*, 58(1), 23-30.
- Curley, J. P., Mashoodh, R. et Champagne, F. A. (2011). Epigenetics and the origins of paternal effects. *Hormones and behavior*, 59(3), 306-314.
- D'Urso, A. et Brickner, J. H. (2014). Mechanisms of epigenetic memory. *TRENDS in Genetics*, 30(6), 230-236.
- del Savio, L., Loi, M. et Stupka, E. (2015). Epigenetics and future generations. *Bioethics*, 29(8), 580-587.

- Dupras, C. et Ravitsky, V. (2013). Disclosing genetic information to family members: The role of empirical ethics. *eLS*.
- Dupras, C., Ravitsky, V. et Williams-Jones, B. (2014). Epigenetics and the environment in bioethics. *Bioethics*, 28(7), 327-334.
- Etchegary, H., Miller, F., deLaat, S., Wilson, B., Carroll, J. et Cappelli, M. (2009). Decision-making about inherited cancer risk: exploring dimensions of genetic responsibility. *Journal of genetic counseling*, 18(3), 252-264.
- Feinberg, A. P. (2007). Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature*, 447(7143), 433-440.
- Fish, E. W., Shahrokh, D., Bagot, R., Caldji, C., Bredy, T., Szyf, M. et Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1036(1), 167-180.
- Gesche, A. H. (2010). Taking a First Step: Epigenetic Health and Responsibility. Dans A. G. Haslberger (dir.), *Epigenetics and Human Health: Linking Hereditary, Environmental and Nutritional Aspects* (p. 281-285). Weinheim: Wiley-Blackwell.
- Gicquel, C., El-Osta, A. et Le Bouc, Y. (2008). Epigenetic regulation and fetal programming. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 22(1), 1-16.
- Gluckman, P. D. et Hanson, M. A. (2004). Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*, 305(5691), 1733-1736.
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A. et Low, F. M. (2011). The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 93(1), 12-18.
- Godfrey, K. M., Lillycrop, K. A., Burdge, G. C., Gluckman, P. D. et Hanson, M. A. (2007). Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatric research*, 61, 5-10.
- Goldberg, A. D., Allis, C. D. et Bernstein, E. (2007). Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*, 128(4), 635-638.
- Hallowell, N. (1999). Doing the right thing: genetic risk and responsibility. *Sociology of health & illness*, 21(5), 597-621.
- Hedlund, M. (2012). Epigenetic responsibility. *Medicine studies*, 3(3), 171-183.
- Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., Putter, H., Blauw, G. J., Susser, E. S., . . . Lumey, L. H. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(44), 17046-17049.

- Jablonka, E. (2013). Epigenetic inheritance and plasticity: the responsive germline. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 111(2), 99-107.
- Jablonka, E. et Raz, G. (2009). Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *The Quarterly review of biology*, 84(2), 131-176.
- Jenuwein, T. et Allis, C. D. (2001). Translating the histone code. *Science*, 293(5532), 1074-1080.
- Juengst, E. T., Fishman, J. R., McGowan, M. L. et Settersten, R. A. (2014). Serving epigenetics before its time. *TRENDS in Genetics*, 30(10), 427-429.
- Khan, F. (2010). Preserving human potential as freedom: A framework for regulating epigenetic harms. *Health Matrix*, 20(1), 259-323.
- Kuehnen, P., Mischke, M., Wiegand, S., Sers, C., Horsthemke, B., Lau, S., . . . Krude, H. (2012). An Alu element-associated hypermethylation variant of the POMC gene is associated with childhood obesity. *PLoS genetics*, 8(3), e1002543.
- Kuzawa, C. W. et Thayer, Z. M. (2011). Timescales of human adaptation: the role of epigenetic processes. *Epigenomics*, 3(2), 221-234.
- Landecker, H. et Panofsky, A. (2013). From social structure to gene regulation, and back: A critical introduction to environmental epigenetics for sociology. *Annual Review of Sociology*, 39(1), 333-357.
- Lock, M. (2013). The epigenome and nature/nurture reunification: A challenge for anthropology. *Medical Anthropology*, 32(4), 291-308.
- Loi, M., Del Savio, L. et Stupka, E. (2013). Social epigenetics and equality of opportunity. *Public health ethics*, 6(2), 142-153.
- Mansfield, B. et Guthman, J. (2015). Epigenetic life: biological plasticity, abnormality, and new configurations of race and reproduction. *Cultural Geographies*, 22(1), 3-20.
- Mattick, J. S. et Makunin, I. V. (2006). Non-coding RNA. *Human molecular genetics*, 15(suppl. 1), R17-R29.
- Miller, C. A., Campbell, S. L. et Sweatt, J. D. (2008). DNA methylation and histone acetylation work in concert to regulate memory formation and synaptic plasticity. *Neurobiology of learning and memory*, 89(4), 599-603.
- Mozersky, J. (2011). Who's to blame? Accounts of genetic responsibility and blame among Ashkenazi Jewish women at risk of BRCA breast cancer. *Sociology of health & illness*, 34(5), 776-790.

- Niculescu, M. (2011). Epigenetic transgenerational inheritance: Should obesity-prevention policies be reconsidered? *Synesis: A Journal of Science, Technology, Ethics, and Policy*, 2(1), G18-G26.
- Novas, C. et Rose, N. (2000). Genetic risk and the birth of the somatic individual. *Economy and society*, 29(4), 485-513.
- Papadopoulos, D. (2011). The imaginary of plasticity: neural embodiment, epigenetics and ecomorphs. *The Sociological Review*, 59(3), 432-456.
- Probst, A. V., Dunleavy, E. et Almouzni, G. (2009). Epigenetic inheritance during the cell cycle. *Nature reviews Molecular cell biology*, 10(3), 192-206.
- Rice, W. R., Friberg, U. et Gavrillets, S. (2012). Homosexuality as a consequence of epigenetically canalized sexual development. *The Quarterly review of biology*, 87(4), 343-368.
- Rothstein, M. (2013). Epigenetic exceptionalism. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 41(3), 733-736.
- Rothstein, M. A., Cai, Y. et Marchant, G. E. (2009a). Ethical implications of epigenetics research. *Nature reviews genetics*, 10(4), 224-224.
- Rothstein, M. A., Cai, Y. et Marchant, G. E. (2009b). The ghost in our genes: legal and ethical implications of epigenetics. *Health Matrix*, 19(1), 1-62.
- Savulescu, J. (2001). Procreative beneficence: Why we should select the best children. *Bioethics*, 15(5-6), 413-426.
- Shahbazian, M. D. et Grunstein, M. (2007). Functions of site-specific histone acetylation and deacetylation. *Annual Review of Biochemistry*, 76, 75-100.
- Skinner, M. K. (2010). Metabolic disorders: Fathers' nutritional legacy. *Nature*, 467(7318), 922-923.
- Skinner, M. K., Manikkam, M. et Guerrero-Bosagna, C. (2010). Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(4), 214-222.
- Swift, A. (2005). *Justice, Luck and the Family*. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Tobi, E. W., Lumey, L. H., Talens, R. P., Kremer, D., Putter, H., Stein, A. D., . . . Heijmans, B. T. (2009). DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Human molecular genetics*, 18(21), 4046-4053.
- Turner, B. M. (2000). Histone acetylation and an epigenetic code. *Bioessays*, 22(9), 836-845.

- Vaissière, T., Sawan, C. et Herceg, Z. (2008). Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 659(1), 40-48.
- Weaver, I., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., . . . Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature neuroscience*, 7(8), 847-854.
- Weiner, K. (2011). Exploring genetic responsibility for the self, family and kin in the case of hereditary raised cholesterol. *Social Science & Medicine*, 72(11), 1760-1767.
- Whitelaw, N. C. et Whitelaw, E. (2008). Transgenerational epigenetic inheritance in health and disease. *Current opinion in genetics & development*, 18(3), 273-279.
- Youngson, N. A. et Whitelaw, E. (2008). Transgenerational epigenetic effects. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 9, 233-257.
- Zhang, T.-Y., Bagot, R., Parent, C., Nesbitt, C., Bredy, T. W., Caldji, C., . . . Meaney, M. J. (2006). Maternal programming of defensive responses through sustained effects on gene expression. *Biological psychology*, 73(1), 72-89.

Rappel

Le chapitre 4 de la thèse complète notre analyse en trois temps (figure 5). L'attention est déplacée cette fois sur le contexte biopolitique dans lequel est enlisée – donc se construit, s'exprime, se comprend et se réalise – l'AC en épigénétique. De façon plus spécifique, nous verrons comment le mouvement socio-économique néolibéral, couplé aux courants de molécularisation de la santé et de biomédicalisation des sphères de la vie, peut entrer en interaction avec l'AC en épigénétique. D'abord, nous prévoyons que ce contexte favorise l'application clinique de l'épigénétique, principalement technoscientifique/biomédicale et curative, au détriment de son application aux politiques de santé, axée avant tout sur la précaution et la prévention par l'élaboration de politiques publiques. Ensuite, nous suggérons que l'épigénétique, contre toute attente, pourrait contribuer à renforcer ce que nous appelons le 'régime de vérité' néolibéral sous-jacent, si seulement l'application clinique de l'épigénétique est retenue. Selon nous, cette boucle de rétroaction positive est susceptible de se produire à travers quatre canaux (ou processus) communs à l'application clinique de l'épigénétique et au contexte biopolitique contemporain : l'internalisation, l'isolement, la marchandisation et la technologisation. Cette approche réflexive est le point culminant de notre analyse. Elle nous rappelle que l'AC ne se produit pas en vase clos et que de multiples forces agissent sur elle. Ce troisième et dernier article de la thèse a lui aussi été développé avec la participation active de Professeure Ravitsky. Il a fait l'objet d'une publication intitulée « Epigenetics in the Neoliberal 'Regime of Truth' : A Biopolitical Perspective on Knowledge Translation » en 2016 dans la revue évaluée par les pairs *Hastings Center Report*. Il consiste lui aussi en un regard critique constructif sur les arguments avancés dans les articles précédents. En réponse à l'article 1, il conteste la mobilisation d'arguments biologiques issus de l'échelle moléculaire pour promouvoir la protection de l'environnement et la justice sociale. En réponse à l'article 2, il prévient que la seule prise en considération des subtilités scientifiques est insuffisante à l'identification et l'attribution des responsabilités morales épigénétiques, puisque les forces et les barrières qu'exercent le contexte biopolitique sur l'AC sont elles aussi déterminantes.

Chapitre 4: Epigenetics in the neoliberal ‘regime of truth’: A biopolitical perspective on knowledge translation

Publié dans *Hastings Center Report* (2016) 46(1):26–35

Auteurs: Charles Dupras et Vardit Ravitsky

Abstract

Recent findings in epigenetics have been attracting much attention from social scientists and bioethicists because they reveal the molecular mechanisms by which exposure to socioenvironmental factors, such as pollutants and social adversity, can influence the expression of genes throughout life. Most surprisingly, some epigenetic modifications may also be heritable via germ cells across generations. Epigenetics may be the missing molecular evidence of the importance of using preventive strategies at the policy level to reduce the incidence and prevalence of common diseases. But while this “policy translation” of epigenetics introduces new arguments in favor of public health strategies and policy-making, a more “clinical translation” of epigenetics is also emerging. It focuses on the biochemical mechanisms and epigenetic variants at the origin of disease, leading to novel biomedical means of assessing epigenetic susceptibility and reversing detrimental epigenetic variants.

In this paper, we argue that the impetus to create new biomedical interventions to manipulate and reverse epigenetic variants is likely to garner more attention than effective social and public health interventions and therefore also to garner a greater share of limited public resources. This is likely to happen because of the current biopolitical context in which scientific findings are translated. This contemporary neoliberal “regime of truth,” to use a term from Michel Foucault, greatly influences the ways in which knowledge is being interpreted and implemented. Building on sociologist Thomas Lemke's Foucauldian “analytics of biopolitics” and on literature from the field of science and technology studies, we present two sociological trends that may impede the policy translation of epigenetics: molecularization and biomedicalization. These trends, we argue, are likely to favor the clinical translation of

epigenetics—in other words, the development of new clinical tools fostering what has been called “personalized” or “precision” medicine. In addition, we argue that an overemphasized clinical translation of epigenetics may further reinforce this biopolitical landscape through four processes closely related to neoliberal pathways of thinking: the internalization and isolation (aspects of liberal individualism) of socioenvironmental determinants of health and increased opportunities for commodification and technologicalization (aspects of economic liberalism) of health care interventions.

Introduction

Recent findings in epigenetics have been attracting much attention from social scientists and bioethicists because they reveal the molecular mechanisms by which exposure to socioenvironmental factors, such as pollutants and social injustice, can influence the expression of genes throughout life. This epigenetic programming that happens during embryogenesis, fetal development, and early childhood consists largely in long-lasting changes in the three-dimensional structure of DNA at specific genes, turning them “on” (through gene activation) or “off” (through gene silencing). It thus creates substantial biological variability among individuals and populations. Most surprisingly, some epigenetic modifications may also be heritable via germ cells across generations.

Epigenetic programming and inheritance have reignited discussions about environmental and social justice duties to protect future generations from avoidable harm (Stapleton et al., 2012). Epigenetics, as we have previously discussed, can provide a convincing argument for biomedically inclined individuals and organizations to acknowledge the importance of addressing environmental living conditions and tackling social inequalities to improve public health (Dupras et al., 2014). It may be the missing molecular evidence of the importance of using preventive strategies at the policy level to reduce the incidence and prevalence of common diseases. But while this “*policy* translation” of epigenetics introduces new arguments in favor of public health strategies and policy-making, a more “*clinical* translation” of epigenetics is also emerging. It focuses on the biochemical mechanisms and epigenetic variants at the origin of disease, leading to novel biomedical means of assessing epigenetic susceptibility and reversing detrimental epigenetic variants. This clinical translation thus provides additional avenues for understanding diseases and developing treatments at the molecular level.

Although environmental and social activists have gained a powerful vocabulary to promote environmental awareness and social justice, we should remain aware of what might be lost in translation when we shift from a focus on *external* etiology of disease (social, cultural, behavioral, and political factors) to a focus on the *internal* molecular bridge between social determinants of health and common diseases (Meloni, 2015a). As Martyn Pickersgill notes, “[T]he logic underlying this [appreciation of the value of epigenetics] is worth mapping; so, too,

are the contexts and instances where such celebratory discourse is accepted, rejected, or even ignored.” (Pickersgill et al., 2013, p. 441). While epigenetics have been enthusiastically mobilized by some scholars, we should remain critical of the reasons underlying the endorsement of molecular evidence as potentially having more power than epidemiological studies to stimulate political will.

In this paper, we argue that the impetus to create new biomedical interventions to manipulate and reverse epigenetic variants is likely to garner more attention than effective social and public health interventions and therefore also to garner a greater share of limited public resources. This is likely to happen, we argue, because of the current biopolitical context in which scientific findings are translated. This contemporary neoliberal “regime of truth,” to use a term from the historian and philosopher Michel Foucault, greatly influences the ways in which knowledge is being interpreted and implemented. Building on sociologist Thomas Lemke's Foucauldian “analytics of biopolitics” and on literature from the field of science and technology studies (Lemke, 2010), we present two sociological trends that may impede the policy translation of epigenetics: *molecularization* and *biomedicalization*. These trends, we argue, are likely to favor the clinical translation of epigenetics—in other words, the development of new clinical tools fostering what has been called “personalized” or “precision” medicine.

In addition, we argue that an overemphasized clinical translation of epigenetics may further reinforce this biopolitical landscape through four processes that are closely related to neoliberal pathways of thinking: the *internalization* and *isolation* (aspects of liberal individualism) of socioenvironmental determinants of health and increased opportunities for *commodification* and *technologicalization* (aspects of economic liberalism) of health care interventions. Hence, epigenetics may end up promoting further the mobilization of resources toward technological innovation at the expense of public health and social strategies. Our analysis therefore first presents how the current biopolitical landscape may bias scientific knowledge translation and then circles around to explain how, in return, the outcome of a biased translation of epigenetics may strengthen our contemporary neoliberal “regime of truth.”

The issue of *what* public health measures should be implemented—those targeting individuals’ sense of responsibility and empowerment or collective strategies to protect vulnerable populations—is beyond the scope of this paper. Other scholars have already begun

reflecting on the possible benefits and adverse consequences of specific public health measures (Combs-Orme, 2013). Our argument is rather a call for precaution against a misguided emphasis on the clinical translation of epigenetics. Our analysis is descriptive and speculative, demonstrating why this scenario is likely to occur, but also normative in that it offers a critique of this scenario and cautions against it. We argue that an unbalanced knowledge translation—in a context of limited resources—would fail to recognize the urgent need for public policy interventions that promote and facilitate the adoption of healthy behaviors by informed citizens and reduce health inequities by addressing socioeconomic and environmental disparities.

Toward a translation of epigenetics

The emerging field of molecular epigenetics provides further scientific evidence that genetics—the linear combination of nucleotides forming the twisted helix of DNA—is not the sole determinant of biological identity, health, and disease (Goldberg et al., 2007). With the advancement of knowledge in this field, we are beginning to develop a more comprehensive picture of the molecular mechanisms behind gene expression (the production of structural and functional proteins based on the plans located in the genes). Epigenetic variants (such as methylated DNA and acetylated histones) have been proven to play a pivotal role in phenotypic variation and disease development.

Following the human genome project and genome-wide association studies, large-scale epigenome-wide association studies are now being undertaken through vast collaborative projects such as the Encyclopedia of DNA Elements Consortium, the U.S. National Institutes of Health Epigenomics Roadmap, and the International Human Epigenome Consortium. Their aim is to characterize the human epigenome (the methylome and the histone code) (Beck et Rakyen, 2008). The expected outcome of these ambitious investigations lies largely in a better understanding of the role epigenetic mechanisms play in the activation and silencing of genes that were previously associated with susceptibility to specific conditions and in allowing control over these threats to health and well-being. Such epigenetic studies are in a sense contributing to the further development of a medical paradigm that mostly focuses on the internal molecular etiology of diseases and the biomedical means to cure them.

Yet, other experiments, mainly in animals, have focused on how the environments to which individuals are exposed during development (in utero and during early life) can affect their epigenetic programming (Gluckman et al., 2008). It has been shown that fetal exposure to an adverse in-utero environment (resulting from the mother's living conditions during pregnancy) could affect epigenetic programming and result in impaired health later in life. For instance, the mother's nutrition during pregnancy is thought to exercise an important influence on epigenetic programming during fetal development (Waterland et Jirtle, 2004).

Animal studies have also documented the epigenetic effects of parental behavior on programming of the health of offspring (McGowan et Szyf, 2010). A widely cited study

examined how the maternal behavior of rodents (such as licking and grooming pups) affects the offspring's management of stress later in life, mediated through an epigenetic alteration (Weaver et al., 2004). Specifically, it has been shown that a deficit in emotional development correlates with impairment of histone acetylation and a decrease in DNA methylation in the region of the glucocorticoid receptor gene in hippocampus cells. By extension, this would increase the vulnerability to stress of the offspring receiving less affection from the mother. It has also been proposed that the behavior of fathers—as well as the interaction between parents—may have a role in the epigenetic programming of offspring (Curley et al., 2011).

Rodents' exposure to various traumatic events early in life, such as early separation from their mothers or certain forms of abuse, have led to persistent effects on the epigenome of the rodents (Franklin et al., 2010; Yang et al., 2013). This evidence suggests a significant influence of family environment on epigenetic programming and health. More broadly, recent publications report a significant influence of the broader social environment during early life development on offspring's epigenetic programming, the effects of which would be exhibited later in life (Champagne, 2010; Szyf, 2011). For example, social adversity may have an epigenetic effect on cognitive development and future response to stress (McGowan et Szyf, 2010). More studies in humans are now required, since premature animal-to-human transpositions may be misleading (Juengst et al., 2014).

In humans, one of the most cited studies explored the persistent influence of fetal exposure to a famine known as the Dutch Hunger Winter of 1944 to 1945. Bastiaan Heijmans and colleagues found that individuals whose mothers were pregnant during this famine suffered from disrupted levels of methylation in certain genes associated with metabolic disorders and obesity even six decades after their birth (Heijmans et al., 2008). Heijmans et al. suggest that these changes in methylation might account for the higher rates of obesity and other diseases observed in these individuals. Such findings create incentives to think of the epigenome as an “archive of the prenatal environment” (Heijmans, Tobi, Lumey et Slagboom, 2009, p. 526). Moreover, longitudinal studies involving monozygotic twins have shown that some epigenetic changes can also occur after birth and may explain variations between twins with regards to susceptibility to certain diseases, depending on exposure to different environments during childhood and adulthood (Talens et al., 2012; Wong et al., 2010).

Policy translation of epigenetics

The influence of the social, cultural, political, ecological, and economic environments on the development and health of individuals and populations has long been recognized by public health researchers (Bronfenbrenner, 1977; Elder et Rockwell, 1979). In the past decade, the study of the social determinants of health has found its biological corollary in the study of molecular epigenetics (Mill et Heijmans, 2013). Elements of the social environment, such as socioeconomic status, were suggested to have an influence on DNA methylation in some genes and potentially by extension on the mental health of disadvantaged populations (McGuinness et al., 2012; Uddin et al., 2013). These findings have offered new avenues for research in health, such as environmental epigenomics and epigenetic epidemiology (Jirtle et Skinner, 2007; Relton et Smith, 2010).

Many social scientists are thus beginning to look at the implications of epigenetics for health policies and society (Guthman et Mansfield, 2012; Landecker et Panofsky, 2013). For some, the development of this knowledge calls for increased attention to inequalities in the distribution of social determinants of health through policy-making. These authors have argued that molecular epigenetics may provide novel grounds for scientific advocacy in favor of public health policies that shape individuals' and populations' environment and living conditions, especially during pregnancy and infancy when epigenetic programming is highly active.

Mark Rothstein and colleagues distinguish two types of justice in connection with exposure to disruptive epigenetic programming: “environmental justice” and “intergenerational equity” (Rothstein et al., 2009b). First, considering the importance of the natural, sociocultural, and economic environments for epigenetic health, we should be concerned that some people are privileged over others with regards to geographical location, financial condition, or access to healthy food. Second, the potential heritability of epigenetic programming raises important questions regarding the impact on future generations. Building on recent findings from molecular epigenetics, Maria Hedlund argues that the “epigenetic responsibility” for addressing such potential sources of injustice belongs primarily to the state, through public health strategies and policy-making (Hedlund, 2012).

We call this socioenvironmental and largely preventive perspective—focused on the importance of the management of social inequalities and external determinants of health through public policies—the “policy translation” of knowledge from molecular epigenetics.

Clinical translation of epigenetics

The development of knowledge in molecular epigenetics is also attracting the attention of the biomedical community, since specific epigenetic variants have been associated with cardiovascular disease, cancer, asthma, and diabetes, as well as several neurological and psychiatric disorders (Durham et al., 2011; Esteller, 2008; Ling et Groop, 2009; Ordovas et Smith, 2010; Tsankova, Renthal, Kumar et Nestler, 2007; Urdinguio et al., 2009). The understanding of epigenetic variants as health risks leads to novel avenues for the development of individualized clinical interventions.

In the near future, next-generation sequencing technologies might include epigenomic technologies (Roukos, 2010). The sequencing of the methylome and detection of histone modifications in specific cells or tissues can provide more information regarding individual biological specificity, enhancing our capacity to offer personalized medicine. First, predictive epigenomics may emerge, building on associations between epigenetic variants and diseases (Relton et Smith, 2010). Individuals may have their epigenome sequenced and their personal epigenetic susceptibilities revealed, as was the case with genetic testing, in order to orient their lives accordingly. Second, variability regarding drug-metabolism pathways may also be associated with epigenetic variability. Some findings from epigenetics may lead to development of pharmacogenomics to improve the performance of certain drugs or minimize undesirable side effects (Claes, Buysschaert et Lambrechts, 2010; Ingelman-Sundberg et Gomez, 2010). Third, novel strategies of epigene therapy may emerge (Egger, Liang, Aparicio et Jones, 2004; Yoo et Jones, 2006). The reversible nature of certain deleterious epigenetic variants suggests that biomedical interventions could reverse epigenetic risks that have been previously programmed by adverse environments or by parents’ behavior (Chadwick et O'Connor, 2013). In sum, the knowledge emerging from epigenetics studies could be paving the way for additional paths to personalized medicine, or high-tech precision medicine, targeting individuals’ programmed or inherited biological specificities. We call this focus on the clinical utility of epigenetics

research—centered on the internal determinants of health and biological inequalities—and the development of technology to reveal or manipulate it the “clinical translation” of knowledge from molecular epigenetics.

In order to be translated into concrete interventions, both the policy and the clinical promises emerging from epigenetics require the mobilization of important public resources. Even if these two perspectives seem to operate at distinct and independent levels, they still compete for the same limited resources. Financial resources deployed for biomedical research (clinical translation) cannot be used for public health strategies or coping with social health inequalities (policy translation). In the following sections, we explore this tension between the policy and the clinical translations of epigenetics, demonstrating why the current biopolitical context in Western societies is very likely to favor the clinical translation.

The landscape of contemporary biopolitics

Biopolitics is a sociological concept that has been ascribed various meanings. Broadly speaking, it refers to the political, social, and economic context that shapes—and is shaped by—the way science is understood and applied in contemporary societies. Lemke presents a variety of polarized perspectives on biopolitics described in the literature and points to the actual merging and intertwining of these different perspectives. Similarly to Foucault, he argues for an “analytics of biopolitics” (Lemke, 2010), a critical and interdisciplinary endeavor that focuses attention on the identification of a “regime of truth”—that is, the identification of a “truth discourse” made of a specific vocabulary (a lexical field) that is perceived to be more convincing during a given period of time and the authority that is perceived to be competent to use that vocabulary. A regime of truth dominates the way knowledge is being produced, interpreted, and transformed into normative claims, leading to a particular set of collective strategies and inviting people to modify their behavior accordingly (Rabinow et Rose, 2006).

It is within such a perspective of biopolitics that we frame our analysis of the most likely scenario for the translation of knowledge from epigenetics. Our analysis indicates that the biopolitical landscape and clinical translation are intertwined in a positive feedback relationship, strengthening each other. We argue, first, that the translation of scientific knowledge is exposed to two important sociological trends—molecularization and biomedicalization—that make it more likely for our society to favor the clinical translation of epigenetics; second, our analysis explores how an emphasis on this clinical translation has the potential to reinforce this biopolitical landscape.

Molecularization

Molecularization is a central trend within the contemporary transformation of medicine and biopolitics. For Nikolas Rose, not only is molecularization framing a new dominant discourse of science, but it also literally represents—using Ludwik Fleck's notion—a new “style of thought” (Rose, 2007) in “advanced liberal societies”: “It is now at the molecular level that human life is understood, at the molecular level that its processes can be anatomized, and at the molecular level that life can now be engineered.” (Rose, 2007, p. 4) Knowledge about health and diseases is being created and disseminated increasingly using the molecular language and

molecular modes of thinking. What we find convincing are molecular explanations. For this reason, the molecularization of life has gained significant political power and can now be understood as part of a potent regime of truth.

The convincing power of molecular-scale arguments was observed by Sara Shostak in the field of environmental health sciences. She reports concerns among environmental justice activists about the reconceptualization of environmental risks in genetic and molecular terms. With such a shift, they fear that the focus on the need to care for the environment will be replaced by a focus on the responsibilities of individuals living with genetic susceptibilities under certain specific environmental circumstances (Shostak, 2004). Similarly, according to Lemke, an overemphasized focus on genetics reduces the importance of external determinants of health by locating the cause of disease within the individual:

Unlike the ‘invisible’ social and economic risks, genetic risks can be verified by testing devices. However, genetic diagnostics contributes to ensuring the social and economic risks remain ‘in the dark’, by re-coding these as biological risks and presenting them as a matter for the individual. Thus, the recourse to the molecular text blots out the social context. (Lemke, 2004, p. 556)

Personalized medicine, grounded in molecular biology, has been perceived as threatening public policy interventions and a more ecological representation of health by monopolizing attention and resources from a limited budget. As Duana Fullwiley mentions, “The danger of such a prospect potentially includes a biological reification of health disparities—allowing for an eclipse of the social, medical market and ecological determinants of disease that social science health researchers suspect are at issue.” (Fullwiley, 2007, p. 2). Other limitations of a molecular approach have been discussed in the context of nutritional sciences, emphasizing the recognition that a mechanistic view of health and disease is too simplistic (Ströhle et Döring, 2010). Molecularization is thus a powerful trend shaping our biopolitical landscape, posing significant challenges to a balanced approach toward the management of health and disease.

Biomedicalization

The “medicalizing of society”, a major transformation of the roles and influences of medicine that occurred between the 1930s and the 1980s, was first described in 1972 by Irving Zola in the seminal article “Medicine as an Institution of Social Control” (Zola, 1972). The trend

of “medicalization” was later qualified by Peter Conrad and Joseph Schneider as a passage from “badness to sickness” (Conrad, 1992) as we are increasingly “defining a problem in medical terms, usually as an illness or disorder, or using a medical intervention to treat it” (Conrad, 2005, p. 3) By the end of the twentieth century, many social phenomena seemed to be medicalized, including aging, homelessness, race, and unhappiness (Dworkin, 2001; Estes et Binney, 1989; Mathieu, 1993).

Since the mid-1980s, a second transformation of American medicine was identified: the “biomedicalization of life,” described by Adele Clarke and colleagues as “a shift from enhanced control over external nature (that is, the world around us) to the harnessing and transformation of internal nature (that is, biological processes of human and nonhuman life forms), often transforming ‘life itself’” (Clarke, Shim, Mamo, Fosket et Fishman, 2003, p. 164). Thus, in a context of biomedicalization, the identification of health risks, as well as the preferred choice of intervention to guard against these risks, naturally focuses on internal sources of health inequalities (genetic variants, for example) rather than external ones (such as social determinants of health).

Hence, biomedicalization—or the “shifting engines” of medicalization (Conrad, 2005)—is closely associated with “[t]he extension of medical jurisdiction over health itself (in addition to illness, disease, and injury) and the commodification of health” (Clarke et al., 2003, p. 162). This trend is influenced by “the development and promotion of new technologies, consumer demand, and the emergence of new medical markets” (Conrad et Leiter, 2004, p. 159). Indeed, today's predominance of the market economy and the rise of economic liberalism (globalization, international free-trade agreements, and increasingly competitive markets) are thought to be closely related to the growing trend of biomedicalization.

The concept of geneticization is an excellent illustration of the power and impact of molecularization and biomedicalization. Geneticization was first described by Abby Lipmann as “the ongoing process by which priority is given to differences between individuals based on their DNA codes, with most disorders, behaviors and psychological variations defined, at least in part, as genetic in origin” (Lippman, 1991, p. 19) This new approach to health, based on genetic susceptibilities, now looks for cutting-edge technology that may apply to a genetics-grounded personalized medicine including predictive genetics, which centers on “the use of a

genetic test in an asymptomatic person to predict future risk of disease” (Evans, Skrzynia et Burke, 2001, p. 1052); pharmacogenomics, which “aims to capitalize on [genomics] insights to discover new therapeutic targets and interventions and to elucidate the constellation of genes that determine the efficacy and toxicity of specific medications” (Evans et Relling, 1999, p. 488); and gene therapy, direct biomedical interventions aimed at replacing detrimental genetic variants to prevent or cure disease.

These individualized clinical approaches reflect the trends of molecularization and biomedicalization because they focus their attention on internal biological determinants of health and endorse solutions that rely on the development of technoscience rather than on social policies that would protect the most vulnerable in our society. By analogy, we argue that similar approaches are likely to be developed based on findings in epigenetics. The current biopolitical landscape could significantly favor the clinical translation of epigenetics because it coheres with a focus on individual biological determinants of health and the imperatives of technological innovation that are inherent in the health economy of neoliberal societies—that is, the development, sale, and consumption of pharmaceutical goods.

Epigenetics as reinforcing the neoliberal regime of truth

Internalizing the determinants of health

The perceived location of health risks—inside versus outside the body—can have a significant impact on collective choices about the allocation of resources to different preventive or curative health interventions. For instance, focusing on the fact that environmental pollutants have a significant impact on population health may lead to interventions that are different from those that would follow from focusing on individual susceptibility (for example, genetic susceptibility) to such pollutants. Shostak observes that in the context of molecularization, “environmental policy analysts report that they are beginning to anticipate ‘moving environmental regulation inside the human body’ [and that] such a potential biopolitical future is of increasing concern to environmental justice activists” (Shostak, 2004, p. 542-543). In treating problems as existing primarily inside the body, at the molecular level, we neglect to address their origin at the external level (for example, in relation to social inequalities).

Recent discoveries in molecular epigenetics allow us to identify causal relationships between health and the physical exposure of individuals and populations to various living conditions. This new perspective, together with “sociogenomics”—the study of the interaction between human genes and social life—aims to translate social life into molecular terms (Robinson, Grozinger et Whitfield, 2005). Hence, such findings have great potential to contribute to the internalization of social determinants of health. As Jörg Niewöhner notes, “[C]hanges in the practice of doing epigenetic biology contribute to a *molecularisation of biography and milieu*” (Niewöhner, 2011, p. 279). Thus epigenetics, possibly more than any other biological science, transforms external determinants of health into internal ones. The health impact of environmental and social inequalities, phenomena that occur outside the body, is now identifiable, measurable, and potentially treatable within the body (Parry et Dupré, 2010). Socioenvironmental inequalities can be discussed using a molecular language, and the adoption of this language can arguably lead to greater recognition and public acknowledgment.

However, locating within the human body, or internalizing, problems that in fact have a much larger scope may lead us to disregard some of the most important issues of our time, such as social justice, biodiversity, and the protection of ecosystems. Such challenges are not located

inside the human body and have various consequences for human health and well-being. As Margaret Lock has recently pointed out, environmental epigeneticists are at risk of biological “neoreductionism” when molecularizing the environment (Lock, 2015). Hence, by emphasizing internal determinants of individual health (epigenetic variants) rather than external environments that surround the individual body and social constructs that underlie inequalities in health, the clinical translation of epigenetics can help reinforce the neoliberal regime of truth and feed the ongoing trend of molecularization.

Isolating the determinants of health

Isolation is a necessary condition for scientific investigation and, more generally, for positivist enterprises. To study the physical properties of an object, one must first control the object's environment to ensure that it is stabilized. Otherwise, it will be impossible for the investigator to know whether a specific feature belongs to the object or is induced by its environment. Isolation is also necessary for the study of biology at the molecular level. In order to understand the role of a precise molecule in complex systems, researchers must isolate the molecule or rigorously control all other potentially influential factors. Such empirical inquiries reveal associations between molecules and biological functions (phenotypes). While the scientific value of separating life or reality into isolated entities is of undisputable value, this methodology may also impair the understanding of health and diseases as a more complex interrelation between these entities.

The isolation of the determinants of health and etiology of disease, we argue, is characterized by their fragmentation into their most indivisible components. This is reflected by the attribution of disease causation to the disruption of small biological entities rather than to the systemic interactions of these entities and their environment. For instance, isolation is consistent with the understanding of—or a greater focus on—environmental problems from the perspective of the individuals who are genetically susceptible to specific pollutants, rather than on the socioeconomic status of vulnerable populations that are overexposed to these pollutants due to their geographical location.

Although the translation of social health inequalities into molecular terms by epigenetics findings is perceived to be a step toward a greater recognition of social phenomena, we are

concerned that it may further reinforce our societies' biopolitical commitment to the process of isolation. Neoliberalism is often seen as a threat to social cohesion because it actively participates in the fragmentation of society (Coburn, 2000), hindering the adoption of public policies that aim to promote the common good. Similarly, the reconfiguration of complex social determinants of health as simplistic epigenetic variants at the molecular level, although of interest for clinical purposes, can be problematic at the policy level because it minimizes the importance of interactions and systems, thus skewing our understanding of the etiology of disease. We therefore see isolation as metaphorically analogous to liberal individualism, which assumes the independence of autonomous individuals, perceived as free to act independently rather than as embedded in their physical and sociocultural environments.

Commodifying the epigenome

The commodification of determinants of health and etiology of disease is characterized by the transformation of health into a marketable product, as well as the complete integration of health care into the market economy. Not only is the availability of cures dependent on the market, but the market itself is also dependent on the health economy. The reconfiguration of health as a consumer product, and the patient as a consumer, is closely associated with the expansion of medicalization (Conrad et Leiter, 2004). In both cases, the neoliberal context plays a central role by promoting the individual as a single and unique entity whose consumption needs for health products are also unique.

The promise of personalized medicine is a good example of isolating consumers and commodifying their genome (or parts of it). By identifying genetic variants that may affect health or metabolism of drugs in patients, we are constructing novel needs that are specific to individuals (or at least to target populations), possibly neglecting other efforts that arguably ought to be deployed to cope with the more common needs of the most vulnerable populations, such as lack of access to water and healthy food, safe shelter, basic medical care, and other fundamental human rights.

The creation of new products of consumption is central to economic liberalism, without which economic growth would slow down. In this context, health care consumers are

increasingly expected to be aware of their specific individual needs and become active consumers. As Clarke and colleagues observe,

The biomedical governmentality to 'know thyself' that is associated with such bodily techniques often relies on a neoliberal consumer discourse that promotes being 'proactive' and 'taking charge' of one's health. [...] This new regime of biomedical governance allows the further stratified customization of medical services, technologies, and pharmaceuticals to 'manage' such differences, thus further biomedicalizing them (Clarke et al., 2003, p. 181-182).

The influence of the market—and to some extent of expanded globalization—on the interpretation of science and uses of scientific findings is not reserved to health. It is also observed in the area of agricultural biotechnology, where plant genes are being patented and transformed into tradable commodities that can be owned, in order to maximize production and profits (McAfee, 2003).

In a similar fashion, the association of epigenetic variants with common diseases may be subject to this commercialization pressure. Unlike social determinants of health, epigenetic biomarkers can be precisely measured and thus potentially reversed in order to improve the health of patients, a technique that could be patented and profitable. In fact, with the dissection of the human epigenome, companies have new material that offers numerous opportunities for commodification. Moreover, such materialization of social determinants of health into patentable objects and marketable goods would allow researchers to identify and offer biomedical solutions to societal problems. Such a transition in focus would be coherent with the implicit requirements for lucrative solutions that help create jobs and profits in a biomedicalized world operating under neoliberal economic assumptions.

Technologizing health care interventions

Over the past century, technoscientific approaches to medicine have contributed to the development of impressive diagnostic techniques (such as computerized tomography scans and functional magnetic resonance imaging) and curative solutions (including surgery and synthetic drugs). They also led to the development of predictive tools allowing the assessment of individual risk to some diseases (such as Alzheimer's and breast cancer), as well as the spread of preventive strategies (such as vaccination). This ongoing technologization of health care interventions could be characterized by a dominant focus on the development and

implementation of biotechnology as the preferred tool for prevention, prediction, diagnosis, and treatment of disease.

However, it is largely recognized that biotechnology has not been the most significant cause of reductions in disease burden or increase in life expectancy over the past century. As Paul Rabinow and Nikolas Rose note, “Despite the contemporary focus on the individuated body, action on the collective pole has been the main motor of increases in longevity and quality of life. [Most of the time], the causes and the remedies are known, and require no further scientific advance or technological innovation, but only political will” (Rabinow et Rose, 2006, p. 212). Indeed, even today, a significant improvement in the overall level of health could be achieved through facilitated access to healthy food and safe water, reduction of toxic chemicals in the environment, better sanitary strategies, and improved social conditions such as level of education.

Notwithstanding the crucial importance of technology in our lives, scientific knowledge translation can be undermined by the “technological imperative,” in other words, a culturally engrained preference for technological solutions. This “imperative” is due, among other things, to the fact that physicians are “imprinted during training to provide the best possible medical care, generally meaning the newest and most technological care” (Koenig, 1988, p. 465-466). Two types of arguments have been mobilized to characterize the possible mechanisms at work behind the technological imperative: It is seen as the result of a slippery slope leading us to progressively apply technology where it may not be required or where its risks are greater than its benefits. Alternatively, it is considered the result of the inevitability thesis, according to which slowing down the development and use of technology is improbable because of the will humanity has to master its future evolution (Baylis et Robert, 2004).

Research in the field of epigenetics is now offering a new material substrate—the epigenome—that biotechnology may be able to manipulate. In targeting internal rather than external determinants of health, a clinical translation of epigenetics—analogue to a genetics-based personalized medicine—can encourage the prioritization of individualized and technoscientific approaches at the expense of public health and social policy approaches to address health inequalities. The translation of these findings into clinically oriented interventions such as predictive epigenetics, pharmacoepigenetics, or even epigene therapy

encourages the use of innovative and lucrative technology, for example, epigenome-wide sequencing or the development of drugs that target specific epigenetic variants that are detrimental to the health of individuals. In doing so, it reinforces the current biopolitical context.

Translating knowledge for the common good

We have identified two dominant sociological trends that can significantly affect the interpretation of scientific evidence from the field of epigenetics and its subsequent implementation into health interventions, in other words, the translation of this scientific evidence. We argued that molecularization and biomedicalization are both likely to favor a clinical translation of epigenetics at the expense of a policy one. In addition, we presented four processes, or pathways of thinking, that are supported by the rise of liberal individualism and economic liberalism—through which a largely clinical translation of epigenetics could contribute to the further consolidation of the current biopolitical landscape. These processes are internalization, isolation, commodification, and technologization.

Despite our contemporary neoliberal regime of truth, we should not neglect public policy interventions that facilitate informed citizens' adoption of healthy behaviors (for example, policies that increase access to healthy food or create less stressful living conditions) and that reduce social inequalities that affect health (such as the socioeconomic gap tied to exposure to pollution). We must remain aware of and cautious regarding barriers that may undermine the public policy management of social determinants of health in neoliberal Western societies (Lewontin et Levins, 2007), such as the dominance of positivist approaches in health sciences, liberal individualism, and the strong influence of the market on medicine (Raphael, Curry-Stevens et Bryant, 2008).

We should keep in mind that research in epigenetics highlights the external etiology of disease, shedding light on factors located outside the body, in the living conditions of individuals and populations. Epigenetics should thus stimulate ecosystemic and population approaches to multifactorial and complex etiology of disease and not focus solely on fragmented and isolated entities. It should promote strategies based on social responsibilities and collective goals, which regard health as a common good. High-tech interventions are not always the most efficient promoters of health. Our tendency to favor their implementation is often linked to economic pressure, lobbying, or subtle pressures inherent in the development of the technology itself, such as the technological imperative.

In a context of limited resources, when deciding how to prioritize and choose the most efficient and ethically sound health strategies, a fair account of knowledge translation requires that we take potential contextual biases into consideration. Epigenetics is increasingly—and mostly aptly—mobilized to promote public health strategies and social policies to better address health inequalities. However, the success of this endeavor in stimulating political will depends on more than scientific evidence. It must also take into account the powerful biopolitical landscape in which the translation of epigenetics is embedded.

Acknowledgements

The authors would like to thank Jennifer Fishman, Johanna Ahola-Launonen, Hazar Haidar, and Bryn Williams-Jones for their helpful comments on prior versions of this paper. This research was carried out under the Canadian Institutes of Health Research Frederick Banting and Charles Best doctoral scholarship funding for Charles Dupras.

Références

- Baylis, F. et Robert, J. S. (2004). The inevitability of genetic enhancement technologies. *Bioethics*, 18(1), 1-26.
- Beck, S. et Rakyant, V. K. (2008). The methylome: Approaches for global DNA methylation profiling. *TRENDS in Genetics*, 24(5), 231-237.
- Bronfenbrenner, U. (1977). Toward an experimental ecology of human development. *American psychologist*, 32(7), 513.
- Chadwick, R. et O'Connor, A. (2013). Epigenetics and personalized medicine: prospects and ethical issues. *Personalized Medicine*, 10(5), 463-471.
- Champagne, F. A. (2010). Epigenetic influence of social experiences across the lifespan. *Developmental psychobiology*, 52(4), 299-311.
- Claes, B., Buyschaert, I. et Lambrechts, D. (2010). Pharmaco-epigenomics: discovering therapeutic approaches and biomarkers for cancer therapy. *Heredity*, 105(1), 152-160.
- Clarke, A. E., Shim, J. K., Mamo, L., Fosket, J. R. et Fishman, J. R. (2003). Biomedicalization: Technoscientific transformations of health, illness, and US biomedicine. *American sociological review*, 68(2), 161-194.
- Coburn, D. (2000). Income inequality, social cohesion and the health status of populations: the role of neo-liberalism. *Social Science & Medicine*, 51(1), 135-146.
- Combs-Orme, T. (2013). Epigenetics and the social work imperative. *Social Work*, 58(1), 23-30.
- Conrad, P. (1992). Medicalization and social control. *Annual Review of Sociology*, 18(1), 209-232.
- Conrad, P. (2005). The shifting engines of medicalization. *Journal of Health and Social Behavior*, 46(1), 3-14.
- Conrad, P. et Leiter, V. (2004). Medicalization, markets and consumers. *Journal of Health and Social Behavior*, 45, 158-176.
- Curley, J. P., Mashoodh, R. et Champagne, F. A. (2011). Epigenetics and the origins of paternal effects. *Hormones and behavior*, 59(3), 306-314.
- Dupras, C., Ravitsky, V. et Williams-Jones, B. (2014). Epigenetics and the environment in bioethics. *Bioethics*, 28(7), 327-334.
- Durham, A. L., Wiegman, C. et Adcock, I. M. (2011). Epigenetics of asthma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1810(11), 1103-1109.

- Dworkin, R. W. (2001). The medicalization of unhappiness. *Public interest*, 144, 85-99.
- Egger, G., Liang, G., Aparicio, A. et Jones, P. A. (2004). Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, 429(6990), 457-463.
- Elder, G. H. et Rockwell, R. C. (1979). The life-course and human development: An ecological perspective. *International Journal of Behavioral Development*, 2(1), 1-21.
- Esteller, M. (2008). Epigenetics in cancer. *New England Journal of Medicine*, 358(11), 1148-1159.
- Estes, C. L. et Binney, E. A. (1989). The biomedicalization of aging: Dangers and dilemmas. *The Gerontologist*, 29(5), 587-596.
- Evans, J. P., Skrzynia, C. et Burke, W. (2001). The complexities of predictive genetic testing. *Bmj*, 322(7293), 1052-1056.
- Evans, W. E. et Relling, M. V. (1999). Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*, 286(5439), 487-491.
- Franklin, T. B., Russig, H., Weiss, I. C., Groeff, J., Linder, N., Michalon, A., . . . Mansuy, I. M. (2010). Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biological psychiatry*, 68(5), 408-415.
- Fullwiley, D. (2007). The molecularization of race: institutionalizing human difference in pharmacogenetics practice. *Science as Culture*, 16(1), 1-30.
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Cooper, C. et Thornburg, K. L. (2008). Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *New England Journal of Medicine*, 359(1), 61-73.
- Goldberg, A. D., Allis, C. D. et Bernstein, E. (2007). Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*, 128(4), 635-638.
- Guthman, J. et Mansfield, B. (2012). The implications of environmental epigenetics A new direction for geographic inquiry on health, space, and nature-society relations. *Progress in Human Geography*, 37(4), 486-504.
- Hedlund, M. (2012). Epigenetic responsibility. *Medicine studies*, 3(3), 171-183.
- Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Lumey, L. H. et Slagboom, P. E. (2009). The epigenome: archive of the prenatal environment. *Epigenetics*, 4(8), 526-531.
- Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., Putter, H., Blauw, G. J., Susser, E. S., . . . Lumey, L. H. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(44), 17046-17049.

- Ingelman-Sundberg, M. et Gomez, A. (2010). The past, present and future of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*, 11(5), 625-627.
- Jirtle, R. L. et Skinner, M. K. (2007). Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature reviews genetics*, 8(4), 253-262.
- Juengst, E. T., Fishman, J. R., McGowan, M. L. et Settersten, R. A. (2014). Serving epigenetics before its time. *TRENDS in Genetics*, 30(10), 427-429.
- Koenig, B. A. (1988). The technological imperative in medical practice: The social creation of a 'routine' treatment. Dans M. Lock & D. Gordon (dir.), *Biomedicine examined* (p. 465-496). Netherlands: Kluwer Academic Publishers.
- Landecker, H. et Panofsky, A. (2013). From social structure to gene regulation, and back: A critical introduction to environmental epigenetics for sociology. *Annual Review of Sociology*, 39(1), 333-357.
- Lemke, T. (2004). Disposition and determinism—genetic diagnostics in risk society. *The Sociological Review*, 52(4), 550-566.
- Lemke, T. (2010). From state biology to the government of life: Historical dimensions and contemporary perspectives of 'biopolitics'. *Journal of Classical Sociology*, 10(4), 421-438.
- Lewontin, R. et Levins, R. (2007). *Biology Under the Influence: Dialectical Essays on the Coevolution of Nature and Society*. New-York: NYU Press.
- Ling, C. et Groop, L. (2009). Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes*, 58(12), 2718-2725.
- Lippman, A. (1991). Prenatal genetic testing and screening: constructing needs and reinforcing inequities. *American Journal of Law & Medicine*, 17, 15-49.
- Lock, M. (2015). Comprehending the body in the era of the epigenome. *Current Anthropology*, 56(2), 151-177.
- Mathieu, A. (1993). The medicalization of homelessness and the theater of repression. *Medical Anthropology Quarterly*, 7(2), 170-184.
- McAfee, K. (2003). Neoliberalism on the molecular scale: Economic and genetic reductionism in biotechnology battles. *Geoforum*, 34(2), 203-219.
- McGowan, P. O. et Szyf, M. (2010). The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes. *Neurobiology of disease*, 39(1), 66-72.

- McGuinness, D., McGlynn, L. M., Johnson, P. C. D., MacIntyre, A., Batty, G. D., Burns, H., . . . McConnachie, A. (2012). Socio-economic status is associated with epigenetic differences in the pSoBid cohort. *International journal of epidemiology*, *41*(1), 151-160.
- Meloni, M. (2015). Epigenetics for the social sciences: justice, embodiment, and inheritance in the postgenomic age. *New Genetics and Society*, *34*(2), 125-151.
- Mill, J. et Heijmans, B. T. (2013). From promises to practical strategies in epigenetic epidemiology. *Nature reviews genetics*, *14*(8), 585-594.
- Niewöhner, J. (2011). Epigenetics: Embedded bodies and the molecularisation of biography and milieu. *BioSocieties*, *6*(3), 279-298.
- Ordovas, J. M. et Smith, C. E. (2010). Epigenetics and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, *7*(9), 510-519.
- Parry, S. et Dupré, J. (2010). *Nature after the Genome*. United Kingdom: Wiley-Blackwell.
- Pickersgill, M., Niewöhner, J., Müller, R., Martin, P. et Cunningham-Burley, S. (2013). Mapping the new molecular landscape: social dimensions of epigenetics. *New Genetics and Society*, *32*(4), 429-447.
- Rabinow, P. et Rose, N. (2006). Biopower today. *BioSocieties*, *1*(2), 195-2017.
- Raphael, D., Curry-Stevens, A. et Bryant, T. (2008). Barriers to addressing the social determinants of health: Insights from the Canadian experience. *Health Policy*, *88*(2), 222-235.
- Relton, C. L. et Smith, G. D. (2010). Epigenetic epidemiology of common complex disease: prospects for prediction, prevention, and treatment. *PLoS medicine*, *7*(10), e1000356.
- Robinson, G. E., Grozinger, C. M. et Whitfield, C. W. (2005). Sociogenomics: social life in molecular terms. *Nature reviews genetics*, *6*(4), 257-270.
- Rose, N. S. (2007). *The Politics of Life Itself: Biomedicine, Power, and Subjectivity in the Twenty-First Century*. Newark NJ: Princeton University Press.
- Rothstein, M. A., Cai, Y. et Marchant, G. E. (2009). The ghost in our genes: legal and ethical implications of epigenetics. *Health Matrix*, *19*(1), 1-62.
- Roukos, D. H. (2010). Next-generation sequencing and epigenome technologies: potential medical applications. *Expert review of medical devices*, *7*(6), 723-726.
- Shostak, S. (2004). Environmental justice and genomics: acting on the futures of environmental health. *Science as Culture*, *13*(4), 539-562.
- Stapleton, G., Schröder-Bäck, P. et Townend, D. (2012). Equity in public health: an epigenetic perspective. *Public Health Genomics*, *16*(4), 135-144.

- Ströhle, A. et Döring, F. (2010). Molecularization in nutritional science: A view from philosophy of science. *Molecular Nutrition & Food Research*, 54(10), 1385-1404.
- Szyf, M. (2011). The early life social environment and DNA methylation: DNA methylation mediating the long-term impact of social environments early in life. *Epigenetics*, 6(8), 971-978.
- Talens, R. P., Christensen, K., Putter, H., Willemsen, G., Christiansen, L., Kremer, D., . . . Heijmans, B. T. (2012). Epigenetic variation during the adult lifespan: cross-sectional and longitudinal data on monozygotic twin pairs. *Aging Cell*, 11(4), 694-703.
- Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A. et Nestler, E. J. (2007). Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(5), 355-367.
- Uddin, M., Galea, S., Chang, S. C., Koenen, K. C., Goldmann, E., Wildman, D. E. et Aiello, A. E. (2013). Epigenetic signatures may explain the relationship between socioeconomic position and risk of mental illness: Preliminary findings from an urban community-based sample. *Biodemography and social biology*, 59(1), 68-84.
- Urdinguio, R. G., Sanchez-Mut, J. V. et Esteller, M. (2009). Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies. *The Lancet Neurology*, 8(11), 1056-1072.
- Waterland, R. A. et Jirtle, R. L. (2004). Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition-New York*, 20(1), 63-68.
- Weaver, I., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., . . . Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature neuroscience*, 7(8), 847-854.
- Wong, C. C. Y., Caspi, A., Williams, B., Craig, I. W., Houts, R., Ambler, A., . . . Mill, J. (2010). A longitudinal study of epigenetic variation in twins. *Epigenetics*, 5(6), 516-526.
- Yang, B.-Z., Zhang, H., Ge, W., Weder, N., Douglas-Palumberi, H., Perepletchikova, F., . . . Kaufman, J. (2013). Child abuse and epigenetic mechanisms of disease risk. *American journal of preventive medicine*, 44(2), 101-107.
- Yoo, C. B. et Jones, P. A. (2006). Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(1), 37-50.
- Zola, I. K. (1972). Medicine as an institution of social control. *The Sociological Review*, 20(4), 487-504.

Discussion

Cette thèse avait pour objectif principal de caractériser la nécessité, la complexité et le contexte de l'application des connaissances (AC) en épigénétique. Nous avons d'abord identifié, sur un axe horizontal, plusieurs *zones de discussion* traitant des implications épistémologiques et normatives de ce nouveau champ d'étude, puis exploré l'AC en épigénétique grâce à trois approches distinctes : rhétorique, dialectique et réflexive. Chacune de ces perspectives analytiques apporte, nous l'avons démontré, un éclairage différent et complémentaire sur les implications éthiques, légales et sociales (EpigELS) de l'interprétation et de l'intégration des découvertes récentes en épigénétique dans la société.

Nous discuterons maintenant des forces et de quelques limites de chacun des chapitres, puis résumerons la contribution générale de cet ouvrage pour l'étude des implications de la recherche en épigénétique. Nous ouvrirons aussi le dialogue sur les opportunités et les défis que nous réserve l'avenir en épigénétique et la pertinence d'une « communauté EpigELS » de chercheurs en bioéthique qui s'intéresseront de façon plus précise et en profondeur à ses nombreuses implications, sur une pluralité d'axes verticaux. Nous concluons par la suite en rappelant l'importance de prendre en considération le caractère subjectif de l'appréciation du savoir et de l'interprétation des connaissances (IC) dans le processus de passage des connaissances à la pratique.

Contribution et limites spécifiques des chapitres

Revue de la littérature

Le chapitre 1 était consacré à la présentation d'une revue de la littérature au sujet des implications épistémologiques (partie A) et normatives (partie B) potentielles des résultats de la recherche en épigénétique environnementale. Au total, 79 ouvrages pertinents, provenant de plusieurs disciplines comme l'anthropologie, le droit, l'éthique, la géographie, la philosophie, les sciences politiques, la sociologie et le travail social, ont été sélectionnés et analysés. Les observations, interprétations et spéculations les plus importantes de chaque publication à l'étude ont été soulignées, puis regroupées par degré de similitude, jusqu'à l'obtention de thèmes et de sous-thèmes récurrents qui constituèrent la structure de ce chapitre.

Cinq constatations peuvent être tirées de cette revue de littérature. Premièrement, les implications épistémologiques proposées s'organisent principalement autour de l'opposition traditionnelle entre les concepts de *nature* et de *culture*. Avec l'épigénétique, nous assistons à une sorte de réconciliation de ces deux pôles : « Environmental epigenetics fundamentally undermines the boundaries often taken for granted between what is internal and what is external to the body, between nature and nurture... » (Guthman et Mansfield, 2012, p. 499). Cette déconstruction du dualisme biologie vs société pourrait avoir des conséquences significatives, notamment, sur les théories philosophiques de la justice distributive et sur les fondements méthodologiques spécifiques aux sciences biologiques et aux SSH.⁷⁰

Deuxièmement, il est important de faire remarquer que cette réconciliation conceptuelle n'est pas toujours approchée par le même angle. Souvent, les observations, interprétations et spéculations des auteurs concernent, soit la *socialisation de la biologie*, soit la *biologisation du social*. Un focus sur l'un ou l'autre de ces déplacements conceptuels change la teneur de la discussion de façon significative. Le premier met l'accent surtout sur la fin du réductionnisme biologique à l'ère post-génomique, alors que le second met l'accent sur les risques de réduire les phénomènes sociaux complexes au matériel biologique. Troisièmement, et dans un même

⁷⁰ Pour une analyse récente de l'impact de l'épigénétique sur la méthodologie des SSH, voir l'article suivant : Chung, E., Cromby, J., Papadopoulos, D., & Tufarelli, C. (2016). Social epigenetics: a science of social science? *The Sociological Review Monographs*, 64(1), 168-185.

ordre d'idées, les réflexions présentées au sein d'un même angle ou déplacement ne s'accordent pas non plus toujours entre elles. Par exemple, dans la section portant sur la socialisation de la biologie, nous avons constaté que certains auteurs perçoivent l'épigénétique comme une science « non déterministe » ou même « anti-déterministe », alors que d'autres la voient au contraire comme une nouvelle forme de déterminisme, propulsée par la mise en évidence de relations de causalité entre perturbateurs environnementaux, modifications épigénétiques et maladies (déterminisme environnemental), et l'hypothèse selon laquelle certains variants épigénétiques particuliers seraient transmis par hérédité (déterminisme familial). Dès lors, l'étude des implications épistémologiques de l'épigénétique apparaît comme un champ de contestations hétérogène, pouvant d'ailleurs évoluer dans le temps.⁷¹

Quatrièmement, les questions normatives en épigénétique sont souvent liées de près ou de loin à ses implications épistémologiques. Même si plusieurs auteurs se gardent de conclusions prescriptives et demeurent la plupart du temps descriptifs dans leurs écrits, il apparaît évident que la démarcation franche que nous avons tranchée au chapitre 1 entre les parties A et B de la revue de littérature est artificielle et imparfaite. En effet, la valeur pragmatique de cette séparation est amoindrie par un effet pervers important, celui de passer sous silence l'étroite interrelation entre ces deux types d'implications. Par exemple, les termes « racialisation » (préssumé moralement neutre) et « racisme » (avéré moralement sensible), bien que distincts au niveau sémantique et en théorie, sont en réalité des phénomènes qui se nourrissent mutuellement (annexe 3)⁷². Il en est d'ailleurs de même pour la relation entre le processus de « construction des genres » (préssumé moralement neutre) et la pratique de « stigmatisation et discrimination de genre » (avéré moralement sensible). Il nous apparaît donc important de s'intéresser aux implications épistémologiques d'une découverte lors d'investigations normatives à son sujet.

⁷¹ Comme le mentionnent si bien Hannah Landecker et Aaron Panofsky: « Understanding that epigenetics is not a given set of facts but an active field of open questions and contestation is vital ». Source: Landecker, H., & Panofsky, A. (2013). From Social Structure to Gene Regulation, and Back: A Critical Introduction to Environmental Epigenetics for Sociology. *Annual Review of Sociology*, 39(1), p.4.

⁷² Nous avons d'ailleurs publié un commentaire sur le sujet récemment: Saulnier, K.M., & Dupras, C. (2017) Race in the Postgenomic Era: Social Epigenetics Calling for Interdisciplinary Ethical Safeguards. *American Journal of Bioethics* 17(9) : 58-60. DOI : <http://dx.doi.org/10.1080/15265161.2017.1353182>

Cinquièmement, le développement des connaissances en épigénétique soulève une riche diversité d'EpigELS potentielles⁷³, pouvant être regroupées autour de cinq thèmes principaux : les enjeux relatifs au principe de justice distributive; la question des responsabilités morales associées; les mécanismes de régulation; les risques de stigmatisation, de discrimination et d'eugénisme; et la protection de la confidentialité et de la vie privée. Si d'autres EpigELS importants existent, comme l'accès équitable et le consentement des personnes aux traitements épigénétiques, ou encore la représentation médiatique appropriée des résultats de la recherche, ils ne nous sont pas apparus comme des implications normatives prioritaires dans la littérature étudiée.

Approche rhétorique

Le chapitre 2 (article 1) était consacré à la question : Quelles sont les implications générales de l'épigénétique pour la santé publique et la bioéthique? Pour répondre à cette question, nous avons fait appel à un premier niveau d'analyse de l'AC, que nous avons nommé la perspective rhétorique. Elle consistait en une analyse de la particularité de l'objet à l'étude et une explication de sa signification pragmatique apparente pour la santé publique et la bioéthique. Cette perspective nous a permis de souligner la nouveauté de l'épigénétique par rapport à la génétique. Elle nous a conduits à promouvoir une conception élargie et durable de la bioéthique qui s'intéresserait davantage à la prévention par les politiques de santé publique et aux questions environnementales et qui dépasserait la focalisation abusive de l'éthique biomédicale nord-américaine sur l'immédiat et la technoscience.

La recherche sur les déterminants sociaux de la santé (DSS) nous enseigne qu'à peu près tout ce qui nous entoure exerce, de près ou de loin, un impact sur notre santé. Le stress psychosocial chronique relié à des conditions de vie précaires, par exemple, se traduit par une augmentation significative du risque de développer plusieurs maladies (Gee et Payne-Sturges, 2004). Au cours des quinze dernières années, plusieurs appels ont été lancés pour convaincre

⁷³ Il est important de faire remarquer que les discussions en cours au sujet des EpigELS sont pour la plupart prospectives. Quelques situations problématiques ont été soulevées, relatives entre autres à l'acceptabilité éthique des inégalités sociales, mais la majorité des réflexions rencontrées s'intéressent au futur et reflètent davantage un exercice de prudence face à l'avenir qu'une constatation d'échec moral. Notre thèse s'inscrit dans cette démarche prudentielle et soulève un nombre de questions et d'hypothèses qui à la fin de ce travail demeurent non résolues.

les gouvernements de l'urgence de prendre en charge, aux niveaux inter- et intra- nationaux, la réduction des inégalités de santé en ciblant les DSS (Evans et Kantrowitz, 2002; Marmot, 2005; Wilkinson et Marmot, 2003). Le rapport de la *Commission de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur les déterminants sociaux de la santé (2008)* et la *Déclaration politique de Rio sur les déterminants sociaux de la santé (2011)* sont deux exemples de telles invitations au niveau mondial (Marmot et al., 2008; WHO, Octobre 21, 2011).⁷⁴ Au Canada, les chercheurs se sont aussi penchés sur l'identification des sources d'inégalités de santé, qu'ils considèrent comme encore très importantes, mais évitables (Johnson et al., 2008; Raphael et Bryant, 2006). Selon eux, trois DSS méritent une attention accrue dans ce pays: le statut d'autochtone, le revenu et le milieu de vie (Frohlich, Ross et Richmond, 2006).

En fait, la performance du Canada depuis les années 1980 en matière de réduction des inégalités de santé liées aux DSS est pour plusieurs auteurs très modeste (Bryant, Raphael, Schrecker et Labonte, 2011). Au moins cinq opportunités d'amélioration de la santé publique auraient été négligées :

(a) the overall redistributive impact of tax and transfer policies; (b) reduction of child poverty and the associated long-term effects on health inequalities; (c) housing policy, in a context of declining housing affordability, (d) early childhood education and care; and (e) determinants of urban/metropolitan health » (Bryant et al., 2011, p. 45).

De toute évidence, s'il désire prendre au sérieux la réduction des inégalités de santé, le Ministère de la Santé doit entreprendre des actions concertées avec d'autres ministères (ex. du Revenu, des Transports, de l'Éducation, de l'Agriculture et de l'Environnement). C'est d'ailleurs vers un partage de la responsabilité entre différents acteurs de la société civile et des politiques intergouvernementales que nous devrions tendre pour combler ces écarts (Kickbusch, 2010; Wolff, 2011). En ce sens, l'initiative finlando-européenne *Health in All Policies (HiAP)* attire notre attention (Freiler et al., 2013) :

⁷⁴ La recherche sur les « déterminants sociaux de la santé », bien qu'assez récemment nommée comme telle, n'est pas nouvelle et possède des racines historiques profondes et diversifiées. Elle s'inscrit en continuité, par exemple, avec l'étude des origines des inégalités observables au sein de l'espèce humaine, travaux auxquels plusieurs penseurs célèbres ont contribué, du philosophe Jean-Jacques Rousseau dans *Discours sur l'origine et les fondements de l'inégalité parmi les hommes (1755)* au physiologiste Jared Diamond dans *Guns, germs, and steel :The fates of Human Societies (1999)*, en passant par les sociologues Pierre Bourdieu et Jean-Claude Passeron dans *Les héritiers (1964)*.

Health in All Policies is an encompassing approach which goes beyond the boundaries of the health sector. It addresses all policies such as transport, housing, the environment, education, fiscal policies, tax policies and economic policies. It is based on values and principles similar to those in the WHO's call for multisectoral action for health, and the concept of building healthy public policies, or the whole government approach. (Ståhl, Wismar, Ollila, Lahtinen et Leppo, 2006, p. XXVII)

L'initiative HiAP ne fait pas abstraction de la responsabilité des individus pour leur propre santé, mais elle s'attarde avant tout à la collaboration et la part de responsabilité sociale des différents acteurs influents de la société – dont les organismes non gouvernementaux et les entreprises privées – afin de permettre aux personnes et aux populations d'avoir accès à un ensemble de conditions de vie favorables à la santé (Puska et Ståhl, 2010).⁷⁵

Malgré l'aspect prometteur de l'approche HiAP, la synchronisation des acteurs influents autour de préoccupations communes de santé publique est parsemée d'embûches (Ollila, 2011). En plus de se distinguer par leurs intérêts et leurs vocabulaires, ces acteurs ont parfois des opinions divergentes sur la valeur des méthodes de validation scientifique de ces interventions. Même si la majorité d'entre nous est d'accord sur l'importance de justifier ces interventions par des données probantes⁷⁶, il n'y a pas toujours consensus sur ce qui devrait compter comme une preuve nécessaire et/ou un ensemble de preuves suffisant en fonction de la décision à prendre (Rychetnik, Hawe, Waters, Barratt et Frommer, 2004).⁷⁷ Si une étude randomisée contrôlée peut

⁷⁵ Les campagnes de promotion de la santé pour la réduction de l'obésité sont un bon exemple de pratiques de type HiAP. Elles reconnaissent l'importance d'une variété de déterminants sociaux de la santé et ciblent non seulement les habitudes alimentaires, mais aussi les environnements favorables au développement de l'obésité, sur lesquels des politiques publiques peuvent avoir une influence (ex. politiques sur l'offre de nourriture saine dans les écoles). Source : Story, M., Nannery, M. S., & Schwartz, M. B. (2009). Schools and obesity prevention: creating school environments and policies to promote healthy eating and physical activity. *Milbank Quarterly*, 87(1), 71-100.

⁷⁶ L'importance des données probantes pour l'implantation d'interventions de santé a été largement discutée dans la littérature, spécifiquement autour de la notion de « evidence-based medicine ». Les résultats obtenus à partir d'études randomisées contrôlées sur l'efficacité et les risques d'un médicament, par exemple, peuvent procurer des preuves scientifiques suffisamment fiables pour convaincre le clinicien de son utilité pour une maladie spécifique. Ils permettent d'éviter les décisions arbitraires, fondées seulement sur l'expérience du clinicien. Sources: Guyatt, G., Cairns, J., Churchill, D., Cook, D., Haynes, B., Hirsh, J., ...Nishikawa, J. (1992). Evidence-based medicine. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 268(17), 2420-2425. Davidoff, F., Haynes, B., Sackett, D., & Smith, R. (1995). Evidence based medicine. *BMJ: British Medical Journal*, 310(6987), 1085.

⁷⁷ L'« evidence-based public health » a été définie comme la « conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of communities and populations in the domain of health protection, disease prevention, health maintenance and improvement (health promotion) ». Toutefois, tous ne s'entendent pas sur ce que sont réellement « les meilleures données probantes disponibles ». Source : Jenicek cité dans Brownson, R. C., Fielding, J. E., & Maylahn, C. M. (2009). Evidence-based public health: a fundamental concept for public health practice. *Annual Review of Public Health*, 30, p.177.

être utile pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un vaccin, elle ne convient pas nécessairement à l'étude des conséquences d'une politique publique visant à réduire les inégalités de santé.

Malheureusement, il semble que la valeur accordée aux études transversales et longitudinales conduites sur des populations réelles soit souvent sous-estimée par rapport aux essais cliniques, ayant pour effet de miner l'élaboration de politiques publiques à la faveur des interventions d'ordre biomédical, vérifiable à l'échelle moléculaire (Victora, Habicht et Bryce, 2004). Une vision appropriée de la santé publique fondée sur les données probantes devrait être plus inclusive et se traduire en une : « public health endeavour in which there is an informed, explicit, and judicious use of evidence that has been derived from any of a variety of science and social science research and evaluation methods » (Rychetnik et al., 2004, p. 538). L'échange intersectoriel et interdisciplinaire de connaissances est le fer-de-lance d'une telle démarche.

En attendant la valorisation des études statistiques et des sciences sociales en santé publique, les découvertes récentes en épigénétique environnementale représentent, nous l'avons suggéré, un argument supplémentaire de poids, cette fois à l'échelle moléculaire (propre aux essais cliniques), qui met en lumière l'importance des DSS et l'utilité potentielle des initiatives HiAP. L'épigénétique, en soulignant les origines développementales de la santé et de la maladie, fait la promotion des interventions de santé préventives et collectives qui s'intéressent de façon prioritaire aux plus vulnérables d'entre nous. Elle peut servir de *plaidoyer scientifique en faveur de la santé publique*, en contribuant à convaincre de la légitimité des politiques de santé. Face au scepticisme quant à la nécessité de stratégies sociales pour réduire les inégalités de santé, l'épigénétique répond par la force rhétorique du lien de causalité et de l'explication mécaniste.

De plus, en mettant en évidence l'importance des interactions au niveau moléculaire, l'épigénétique peut servir de *métaphore puissante permettant de remettre en question l'idée qu'il existe une séparation physique nette entre les individus*. Elle encourage l'idée d'une interrelation dynamique entre les membres d'une collectivité, en montrant comment le geste de l'un (ex. parent, employeur, décideur, corporation) peut avoir des conséquences tangibles sur le corps biochimique de l'autre. Ainsi, l'épigénétique pourrait nous aider à reconnaître leur interdépendance, puis à considérer non seulement leurs droits et libertés individuels, mais aussi

leurs responsabilités les uns envers les autres. Les notions de « personne relationnelle »⁷⁸ et de « solidarité relationnelle »⁷⁹ (Baylis, Kenny et Sherwin, 2008) reflètent bien les idées défendues dans le premier article de la thèse. Éventuellement, il est possible que le concept même de personne relationnelle se retrouve renforcé par la recherche en épigénétique environnementale. Si les découvertes dans ce domaine se multiplient et confirment le lien indissociable entre le moi biologique *interne* et le moi *externe* (ex. famille, culture, pays, géographie, emploi, pollution, politiques, etc.), il deviendra de plus en plus évident que ma personnalité, et jusqu'à un certain point mon niveau d'autonomie, est en grande partie déterminée par mes relations avec mon milieu de vie et mon entourage. Le concept de solidarité relationnelle pourrait aussi se trouver renforcé par l'épigénétique, qui suggère une relation étroite, par exemple, entre les générations partageant des problèmes de santé communs. Les discussions futures au sujet des principes de justice environnementale et de justice intergénérationnelle, en lien avec l'AC en épigénétique, pourraient probablement inclure de façon productive les concepts de personne relationnelle et de solidarité relationnelle, respectivement. D'autres théories de la justice sociale, axées spécialement sur le bien-être des enfants (Faden et Powers, 2008), par exemple, seraient aussi cohérentes avec notre représentation de l'épigénétique comme donnée probante persuasive du rôle critique de l'environnement développemental pour la santé.

Approche dialectique

Le chapitre 3 (article 2) était consacré à la question : Quelles responsabilités morales émergent ou sont renforcées par les résultats de la recherche en épigénétique? À l'issue du premier article, en effet, le thème de responsabilité morale était en avant plan. Abordé de façon très générale jusqu'alors – principalement par opposition à la notion de droit –, l'appel à la responsabilité paraît subitement exiger une investigation plus approfondie, une analyse qui refléterait toute la complexité des mécanismes épigénétiques. Il ne s'agira donc plus de promouvoir la santé publique et l'écologie grâce à la puissance rhétorique de l'épigénétique en

⁷⁸ La notion de « personne relationnelle » met l'accent sur le fait que les personnes sont en grande partie des entités socialement construites et qu'elles ne sont pas construites également. La personne se manifesterait d'ailleurs par l'expression des principes d'autonomie relationnelle et de justice sociale.

⁷⁹ La notion de « solidarité relationnelle » met l'accent sur les interconnexions entre les personnes. Elle représente la solidarité fondée sur la reconnaissance des vulnérabilités communes, plutôt que sur l'intérêt des individus envers autrui. L'approche de la solidarité relationnelle est pertinente pour évaluer les obligations morales envers les futures générations.

tant qu'entité uniforme, mais plutôt de disséquer les incertitudes scientifiques, les nuances biologiques et les contradictions internes apparentes en vigueur dans ce champ d'étude. Contrairement à l'analyse présentée dans le premier article, qui employait l'épigénétique comme figure de style (moyen) pour convaincre du bienfondé présumé *a priori* de la vision pottérienne de la bioéthique (fin), l'objectif du second article n'est pas la persuasion. Il consiste plutôt en une fine caractérisation des multiples parties en tension de l'objet à l'étude, grâce aux subtilités de la science (moyen), d'une façon qui nous permettent de comprendre l'épigénétique comme une entité elle-même hétérogène (fin). C'est ce que nous entendons par analyse dialectique de l'AC en épigénétique. Cette seconde approche conduit, comme nous l'avons démontré, à des clarifications scientifiques importantes pouvant avoir un impact considérable sur l'identification et l'attribution de responsabilités morales en lien avec l'épigénétique.

Le concept de *responsabilité* est « notoriously unclear » en bioéthique (Schicktanz et Raz, 2012). Son utilisation soulève plusieurs questions importantes. D'abord, il est important de distinguer responsabilité morale et responsabilité causale. Même si l'action d'une personne entraîne des conséquences indésirables, il n'est pas raisonnable de tenir cette personne pour moralement responsable si elle n'était pas d'abord informée de la relation de causalité ou n'avait pas la capacité d'agir autrement (Miller, 2001; Zimmermann, Abrams, Doosje et Manstead, 2011). La nature et la portée d'une obligation morale semblent aussi différer si celle-ci est orientée envers soi-même ou envers autrui (Wikler, 2002). En même temps, la démarcation entre responsabilité individuelle et responsabilité collective fait depuis longtemps l'objet de controverses (Abraham, 1987; Feinberg, 1968). Par exemple, il n'est pas évident de savoir si la responsabilité collective peut être réduite à la somme des responsabilités individuelles envers autrui ou si elle implique d'autres formes ou niveaux d'obligation morale. En outre, nos responsabilités immédiates apparaissent souvent incommensurables avec nos responsabilités orientées vers un futur lointain et incertain (Howarth, 1992). L'analyse de la responsabilité morale sur l'axe du temps nous force aussi à distinguer les responsabilités rétrospectives – associées à l'imputabilité et au blâme de l'agent responsable pour une action passée – des responsabilités prospectives – orientées vers le futur et associées à la compétence d'un agent de poser une action dont les conséquences seront vraisemblablement désirables (Yeo, 1993).

Toutes ces facettes de la responsabilité nous poussent à considérer la possibilité d'une variété d'obligations morales pouvant émerger des – et être renforcées par – les progrès en épigénétique environnementale. La littérature en SSH nous incite aussi à prendre en considération la divergence des discours faisant la promotion de l'impératif épigénétique, parfois vers le rôle des institutions sociales, parfois vers celui des parents, parfois même sur celui des individus eux-mêmes. En fait, il apparaît de plus en plus irréaliste et inacceptable que le fardeau de l'obligation de protéger les personnes contre les risques épigénétiques soit assigné en bloc à un seul acteur comme l'État et de façon simplement prospective.

There is a growing awareness that each individual may be able to partially influence epigenetic events and minimize particular negative epigenetic outcomes. [...] A health policy framework is desirable that not only protects the public interest, but is also capable of guiding a process of transformational change that has at its center a commitment to share responsibilities and obligations sustainably and fairly. (Gesche, 2010, p. 285)

Un premier pas vers un juste partage des responsabilités est, selon nous, une caractérisation détaillée de la biologie à l'étude. Elle nous permet d'identifier quelques précautions à prendre pour éviter autant que possible les conclusions normatives parfois simplistes et hâtives, fondées principalement sur une distinction quelque peu grossière entre génétique et épigénétique.

De façon spécifique, notre analyse dialectique de l'AC en épigénétique nous a permis de révéler deux « ambiguïtés biologiques » importantes dans ce champ d'étude, que nous avons assignées aux concepts de *normalité épigénétique* et de *plasticité épigénétique*. À ce jour, plusieurs questions subsistent en ce qui concerne la norme épigénétique et la possibilité d'asseoir nos idéaux individuels et collectifs en matière de santé sur l'identification d'épigénomes références par les scientifiques. Fonder les objectifs de santé publique – et toutes sortes de responsabilités morales – sur la norme épigénétique soulève quelques défis techniques, relatifs entre autres à la « théorie de l'incompatibilité » entre la programmation épigénétique et le milieu de vie, et des enjeux éthiques, relatifs entre autres à la stigmatisation potentielle des groupes minoritaires. Par ailleurs, l'existence d'un « spectre de plasticité » et de « fenêtres de sensibilité » des diverses modifications épigénétiques semble contraindre différents acteurs de la société civile à une capacité plus ou moins grande d'action sur la santé publique, en fonction du variant épigénétique et de la période de la vie en question. De surcroît, il est possible que la tension dialectique entre dynamisme et stabilité épigénétique fragilise les assises conceptuelles

des théories de la justice servant normalement de balises dans l'allocation des responsabilités envers les plus vulnérables. Ensemble, les problèmes reliés à l'identification de la norme épigénétique et à la plasticité relative des variants impliquent des défis considérables pour l'attribution de responsabilités épigénétiques.

Toute la complexité du thème de responsabilité morale épigénétique peut être mise en évidence sous la lentille des théories morales catégoriques et conséquentialistes. Le déontologisme kantien nous suggère que l'action morale est fondée sur l'intention de l'agent (volonté bonne) et la doctrine des droits humains confirme l'aspect universalisable et non négociable de certains devoirs. Ces théories catégoriques, face à la question de la responsabilité morale épigénétique, nous suggéreraient probablement, d'une part, qu'une obligation primordiale consiste à informer l'agent moral des conséquences épigénétiques de ses actions, de façon à permettre sa délibération et rendre possible le choix volontaire lui-même. Elles nous éclaireraient ainsi, par exemple, sur la responsabilité des épidémiologistes envers la diffusion juste et proportionnelle des connaissances issues de la recherche (Weed et McKeown, 2003). D'autre part, elles nous inciteraient à définir des biens épigénétiques universalisables et fondamentaux et les types de responsabilité qui devraient en découler de tels droits pour tous. Les théories morales conséquentialistes quant à elles, intéressées davantage par la mesure des bénéfices et des risques d'une action pour la santé épigénétique des personnes, offrent la possibilité au collectif de s'indigner devant une situation sociale inacceptable et d'adopter des mesures préventives utiles et concrètes, souples ou coercitives, dans l'objectif de maximiser les répercussions souhaitables pour le plus grand nombre. Cette approche pragmatique, axée sur la résolution des problèmes sociaux, est parfois avantageuse puisqu'elle ne s'attarde pas outre mesure aux mauvaises intentions individuelles – parfois inexistante et souvent difficilement repérables – à l'origine de la situation déplorable. Elle pointe de façon prioritaire le rôle des institutions envers le bien commun. Cette comparaison succincte entre les théories morales dominantes montre bien comment *divers types* de responsabilités morales (ex. informer sur les risques, caractériser les risques, prévenir les risques) peuvent émerger et être renforcées avec l'épigénétique.

Bien que les détails de la biologie mis en évidence dans le deuxième article nous permettent de nuancer les discussions au sujet des responsabilités morales épigénétiques, ils

sont à eux seuls insuffisants pour justifier des conclusions prescriptives ciblées. Comme nous l'avons soulevée précédemment, une grande précaution est de mise face au paralogisme naturaliste, erreur d'argumentation redoutée par le philosophe David Hume (1711-1776). Celui-ci se méfiait prudemment du simple appel à l'ordre naturel (à l'état des choses) comme fondement théorique de la visée morale (la façon dont les choses *doivent ou devraient être*) et repère pour l'identification des devoirs. Afin de prendre cette difficulté au sérieux, l'analyse des responsabilités doit s'appuyer non seulement sur l'information que nous fournissent les sciences de la nature, mais aussi sur la philosophie morale pertinente – comme par exemple le « principe responsabilité » du philosophe Hans Jonas⁸⁰. Cette entreprise normative devra aussi s'inspirer des cadres de réflexion fondateurs en éthique de la santé publique (Dawson et Verweij, 2008; Kass, 2001; Mann, 1997; Powers, Faden et Saghai, 2012). Elle pourra alors s'orienter sur la base de critères déjà bien établis dans ce milieu, comme l'*efficacité* de l'intervention, la *proportionnalité* des bénéfices par rapport aux torts et aux risques, la *nécessité* de l'intervention, l'*absence d'une alternative* moins contraignante, et la *justification publique transparente* de l'intervention (Childress et al., 2002). Certains cadres de réflexion en éthique clinique, intéressés spécialement par le principe de justice distributive dans l'allocation de ressources limitées par exemple (Persad, Wertheimer et Emanuel, 2009), pourront aussi être mis à profit dans le contexte de l'AC en épigénétique pour identifier les interventions de santé prioritaires.

Approche réflexive

Le chapitre 4 (article 3) était consacré à la question : Comment le paysage biopolitique contemporain peut-il affecter l'AC en épigénétique? À la suite des perspectives rhétorique et dialectique, deux réflexions nous apparurent importantes. Premièrement, comment expliquer la puissance rhétorique de l'épigénétique et le besoin ressenti par plusieurs auteurs – dont nous

⁸⁰ Le « principe responsabilité » selon Hans Jonas (1903-1993) défend l'idée d'une obligation de conservation de l'espèce humaine à long terme, des générations présentes envers les générations futures, et d'un impératif de précaution envers le développement technoscientifique, qui peut à l'occasion menacer notre existence. Jonas propose une « heuristique de la peur », qui servirait en quelque sorte de guide pour la prévention des risques, implicites aux progrès dans le domaine de l'énergie nucléaire, par exemple. Il note toutefois : « La peur qui fait essentiellement partie de la responsabilité n'est pas celle qui déconseille d'agir, mais celle qui invite à agir; cette peur que nous visons est la peur pour [...] un objet fondamentalement vulnérable, pour lequel il est donc possible de craindre quelque chose. [...] La responsabilité est la *sollicitude*, reconnue comme un devoir, d'un autre être qui, lorsque sa vulnérabilité est menacée devient un 'se faire du souci' ». Source : Jonas, H. (1995). *Le principe responsabilité*. Frankfurt: Les Éditions du Cerf, p.421-422.

faisons partie – d’instrumentaliser un argument à l’échelle moléculaire pour convaincre les sceptiques de la valeur de la justice sociale et de l’écologie? En d’autres termes, nous voulions nous assurer que l’utilisation même du langage moléculaire, présumé persuasif, n’avait pas d’effet pervers sur l’AC en épigénétique. Deuxièmement, le contexte actuel de l’AC peut-il représenter un obstacle à l’attribution juste et proportionnelle, fondée sur les données probantes et attentive aux subtilités scientifiques, des responsabilités morales épigénétiques entre les acteurs de la société civile? En d’autres termes, nous voulions nous assurer qu’aucune pression induite ne nuisait à ces considérations importantes et à l’élaboration de politiques publiques favorables à la santé épigénétique des populations. C’est cette approche critique itérative, intéressée par les raisons qui motivent la mobilisation de l’échelle moléculaire comme plaidoyer pour la santé publique au chapitre 2, et par la neutralité politique de l’objet d’étude lui-même, supposée au chapitre 3, que nous avons définie comme la perspective réflexive de l’AC en épigénétique.

L’allocation sélective de ressources limitées à l’une ou l’autre des interventions de santé disponibles exige sa part de justifications. Un repère classique pour financer une intervention de santé onéreuse est l’évaluation de son rapport coût-efficacité (Gold, 1996). Selon cette approche, une politique publique dont l’objectif serait la prévention des torts épigénétiques s’avérerait acceptable – voire nécessaire – dans la mesure où le fardeau économique qu’elle représente se voit compensé par l’intensité et la durabilité des bénéfices escomptés pour le bien-être des individus et pour le bien commun.

Toutefois, si assurer un rapport coût-efficacité avantageux est primordial – ce que plusieurs chercheurs dans le domaine des DSS, des origines développementales de la santé et des maladies (DOHaD⁸¹) et des initiatives HiAP s’efforcent de démontrer par des études épidémiologiques solides –, il serait naïf de réduire l’AC en épigénétique à l’interprétation neutre et objective de statistiques, puis à l’intégration froide et désintéressée des interventions les plus efficaces. Il est d’ailleurs peu probable que les connaissances en épigénétique soient appréciées par tous de la même façon.

⁸¹ Acronyme anglais pour « Developmental Origins of Health and Diseases ».

How a given society and the individuals embedded within react to epigenetic findings will be influenced by different world views, personal and cultural values, economic resources, government structures, and socio-economic realities. They in turn will shape expectations and responses. (Gesche, 2010, p. 282)

Il est donc capital de s'intéresser aussi aux biais et aux barrières imposés par le contexte scientifique, social, économique et politique dans lequel une décision est prise. Cela nous permettra d'identifier les forces sous-jacentes, parfois inconscientes et difficilement perceptibles en première analyse, pouvant exercer une pression indue sur l'allocation des ressources en santé.

Dans un premier temps, la perspective réflexive nous a invités à remettre en question notre mobilisation de l'épigénétique comme argument en faveur de la santé publique et d'une plus grande inclusion des considérations environnementales en bioéthique. Pourquoi croyions-nous pouvoir convaincre, aujourd'hui, grâce à l'échelle moléculaire? De toute évidence, il semble que nous avons accordé une valeur épistémique supérieure à ce niveau d'explication, particulièrement bien *adapté* à l'audience cible. Grâce au cadre d'analyse foucauldien suggéré par Paul Rabinow, Nikolas Rose et Thomas Lemke, articulé autour de la caractérisation du « régime de vérité » dominant dans un domaine spécifique, en un lieu précis et à une période donnée,⁸² nous avons tenté de mieux comprendre la valeur de l'échelle moléculaire en santé et chez les partisans d'une éthique avant tout biomédicale. Nous avons compris, entre autres, que le langage moléculaire n'est pas convaincant *en soi*, mais surtout parce qu'il contribue à renforcer l'autorité médicale déjà réservée à un nombre limité d'experts du domaine des technosciences, aux personnes capables de comprendre, de parler et de mobiliser ce langage ésotérique, puis d'intervenir au niveau moléculaire pour résoudre les problèmes de nos vies. L'autorité scientifique et l'aspect pratique de l'échelle moléculaire nous conduisent ainsi, nous l'avons fait remarquer, à percevoir les études en épigénétique comme étant d'une certaine

⁸² Lemke propose plusieurs questions pour identifier et caractériser un *régime de vérité* : « What knowledge of the body and life processes is taken to be socially relevant, and, by contrast, what alternative interpretations are devalued or marginalized? What scientific experts and disciplines have legitimate authority to tell the truth about life, health or a given population? In what vocabulary, using what terms, are processes of life described, measured, evaluated and criticized? What cognitive and intellectual instruments and technological procedures stand ready to produce truth? What proposals and definitions of problems and objectives regarding processes of life obtain social recognition? ». Source: Lemke, T. (2010). From state biology to the government of life: Historical dimensions and contemporary perspectives of 'biopolitics'. *Journal of Classical Sociology*, 10(4), 432.

manière « encore plus vraies » que les preuves statistiques déjà existantes du rôle des DSS dans la création des inégalités de santé et de l'utilité des initiatives de type HiAP pour l'amélioration de la santé publique.

Dans un deuxième temps, la perspective réflexive nous a conduits à émettre l'hypothèse que le paysage biopolitique contemporain, profondément imprégné par les courants dominants de « molécularisation de la santé » et de « biomédicalisation de la vie » dans le monde occidental, est susceptible de favoriser d'emblée l'*application clinique* des connaissances en épigénétique (ex. épigénétique prédictive, pharmacoépigénomique, thérapie épigénétique) au détriment de leur *application en politiques* de santé préventives. En retour, par rétroaction positive, une application clinique disproportionnée des connaissances en épigénétique pourrait participer à consolider ce paysage biopolitique puissant, en renforçant quatre « modes de pensée » que nous avons associés au néolibéralisme : l'internalisation, l'isolement, la marchandisation et la technologisation.⁸³ Les deux premiers modes de pensée sont diffusés principalement par la composante politique du néolibéralisme, c'est-à-dire l'individualisme et la promotion de la liberté des personnes comme valeur ultime dans les sociétés occidentales. Les deux derniers se manifestent surtout à travers la composante économique du néolibéralisme, c'est-à-dire l'économie du libre-marché et de la concurrence, le capitalisme international et l'impératif de croissance.⁸⁴

⁸³ Nous croyons important de faire remarquer que notre thèse ne prend pas appui directement sur l'œuvre de l'historien et philosophe Michel Foucault (1926-1984), mais bien sur une lecture anglo-saxonne – Rabinow, Rose, Lemke – de quelques-unes de ses réflexions, assez tardives et demeurées embryonnaires, autour des notions de « biopouvoir » et de « biopolitique ». Notre investigation de la relation entre néolibéralisme et application des connaissances scientifiques, au chapitre 4, procède toutefois dans le même sens que l'analyse biopolitique du libéralisme de Foucault, c'est-à-dire que nous ne nous intéressons pas tant au néolibéralisme comme idéologie, mais surtout comme un ensemble largement diffus de dispositifs, méthodes et de pratiques en action non seulement à travers nos institutions politiques (l'État, le gouvernement), mais aussi à travers l'institution contemporaine des sciences et la santé. C'est grâce à cette lentille analytique que nous avons identifié et caractérisé les quatre « modes de pensée » énoncés ici. Source : Foucault, M. (2008). *The Birth of Biopolitics: Lectures at the Collège de France, 1978-1979*. New-York: Springer, p.318.

⁸⁴ Le discours et les pratiques néolibérales favorisent l'expansion du capital et le capitalisme par au moins quatre processus: « *governance*, the institutionalized political compromises through which capitalist societies are negotiated; *privatization*, where natural resources, long held in trust by regional, state and municipal authorities, are turned over to firms and individuals; *enclosure*, the capture of common resources and exclusion of the communities to which they are linked; and *valuation*, the process through which invaluable and complex ecosystems are reduced to commodities through pricing » (l'italique montre notre emphase sur les processus). Source: Heynen, N., & Robbins, P. (2005). The neoliberalization of nature: Governance, privatization, enclosure and valuation. *Capitalism Nature Socialism*, 16(1), p.6.

Les appels au développement d'interventions de santé ciblées sur les particularités des individus et de biotechnologies médicales commercialisables et lucratives créent, comme nous l'avons suggéré, une pression indue sur les décisions collectives en matière de santé. De ces attentes tacites au paysage biopolitique contemporain découle une présomption favorable envers l'AC à la clinique, au détriment de l'AC en politiques publiques. Ce biais représente un obstacle majeur à l'investissement de ressources limitées en santé publique et à la gestion collective des inégalités de santé issues des DSS. L'observation suivante du bioéthicien Daniel Callahan complète bien notre propos :

The greatest fear of liberal individualism is authoritarianism [in public health interventions]. But that fear, reasonable enough, fails to take account of the fact that the power of technology, and the profit to be made from it, can control and manipulate us even more effectively than authoritarianism. [...] Liberal individualism makes this scenario more easily possible, and that is why it is not a tolerable guide to the sensible use of medical knowledge and technology. (Callahan, 2003, p. 506)

En effet, il faudra se méfier des opportunités pécuniaires que représente le développement des connaissances en épigénétique. Il est peu probable que les fonds investis par les grandes compagnies pharmaceutiques et même par les pays pionniers comme le Canada dans la recherche en épigénétique l'aient été sans la moindre attente envers les produits de cette science nouvelle, c'est-à-dire sans l'espoir de retombées économiques profitables au créancier. Pour cette raison, il devient pertinent de se demander si l'amélioration de la santé des personnes et des populations est la fin première de ces recherches ou si l'impératif de croissance et de retour sur l'investissement ne l'emporte de façon indue sur l'application juste et proportionnelle des connaissances en épigénétique. En d'autres termes, il faudra s'assurer que l'élaboration de politiques publiques favorables aux saines conditions de vie pour tous ne soit pas fondamentalement rejetée, dès le départ, par le paysage biopolitique en place (annexe 4)⁸⁵.

⁸⁵ Nous avons d'ailleurs publié un commentaire sur le sujet récemment: Dupras, C., Williams-Jones, B. & Ravitsky, V. (2017) Biopolitical Barriers to a Potterian Bioethics: The (Potentially) Missed Opportunity of Epigenetics. *American Journal of Bioethics* 17(9) : 15-17. DOI : <http://dx.doi.org/10.1080/15265161.2017.1353173>

Contribution générale de la thèse et avenir du domaine *EpigELS*

La contribution générale de cette thèse consiste en une exploration exhaustive des thèmes philosophiques et des enjeux éthiques touchés par les progrès en épigénétique – une entreprise nécessaire à ce stade de l’avancement de la science, que nous avons qualifiée plus tôt de « défrichage éthique » sur un « axe horizontal ». La contribution la plus importante de la thèse est sans doute la mise en évidence de la diversité et du niveau de sensibilité des implications éthiques, légales et sociales potentielles de l’épigénétique. En guise non seulement d’acronyme révélateur, mais aussi avec l’objectif de rassembler la communauté des chercheurs en bioéthique autour de préoccupations importantes, nous avons proposé la création d’un domaine d’étude *EpigELS* consacré aux observations, interprétations et spéculations à saveur normative qui se font de plus en plus nombreuses avec les avancées récentes dans ce jeune champ de recherche.

Comme plusieurs auteurs, nous sommes d’accord que l’épigénétique ne mérite pas nécessairement une attention « exceptionnelle » et que son aspect « révolutionnaire » doit être, au minimum, modéré à la lumière des données scientifiques que nous avons réellement en mains. Aussi, pourrions-nous l’oublier, il existe des similitudes entre la génétique et l’épigénétique, et une quantité de cadres régulateurs déjà existants pourraient très bien être applicables à la recherche et à l’AC en épigénétique. Cependant il est possible que l’épigénétique possède quelques particularités qui doivent nous inciter à mettre l’accent sur certaines questions éthiques plus que sur d’autres. De plus, nous aimerions rappeler qu’en révélant un immense « champ d’opportunités » de contrôle sur les maladies (réelles ou apparentes), l’épigénétique semble suggérer du même coup une expansion du « champ des responsabilités ». C’est ce que nous appelons au début de cet ouvrage la *dilatation de l’éthos* de la santé par l’épigénétique. Aujourd’hui, non seulement faut-il être un parent affectueux envers ses enfants par amour, mais aussi par obligation envers leur santé épigénétique future. Non seulement mangeons-nous pour nous rassasier, mais aussi pour optimiser notre programmation épigénétique et celle de nos descendants. Non seulement protégeons-nous l’environnement par respect pour l’ordre naturel et la biodiversité, mais aussi parce qu’elle représente un risque épigénétique pour l’ensemble de nos concitoyens.

Nous n'insinuons pas que les EpigELS sont plus nombreuses ou importantes que les enjeux relatifs à d'autres connaissances ou biotechnologies. Nous n'avançons surtout pas que les tensions soulevées sont radicalement différentes *par nature* ou que leur résolution doit faire appel à de nouveaux principes moraux ou à de nouvelles valeurs. Toutefois, il nous apparaît évident que l'épigénétique est en soi un objet d'étude nouveau, sensiblement différent de la génétique et particulièrement complexe, qui demande l'attention des chercheurs en bioéthique, ne serait-ce qu'en tant que domaine distinct d'application de la réflexion éthique. Un des meilleurs exemples de la nécessité d'une attention ciblée sur l'épigénétique est sans doute la question de l'applicabilité incertaine des cadres régulateurs existants en matière de gestion des banques de données génétiques aux données épigénétiques. Cette incertitude exige un « travail éthique » supplémentaire. Ce travail ne doit pas être négligé sous prétexte que l'épigénétique n'est pas exceptionnelle ou révolutionnaire.

Récemment, les EpigELS ou plutôt « les enjeux et les perspectives de l'épigénétique » ont fait l'objet d'une mission spéciale internationale commandée par l'Assemblée nationale française et menée par l'*Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques* (OPECST). Plusieurs spécialistes scientifiques et quelques observateurs en SSH ont eu l'occasion de se prononcer sur l'impact potentiel de l'épigénétique sur la société.⁸⁶ Dans un rapport de plus de 300 pages, présenté le 12 octobre 2016, les députés Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte énoncent une série de recommandations. Ils notent, entre autres, l'importance de soutenir la recherche fondamentale en épigénétique, dans le but de fournir les bases nécessaires au développement d'applications thérapeutiques novatrices. Aussi, ajoutent-ils :

Mais il est clair que, si les pouvoirs publics veulent limiter la hausse des dépenses de santé, il leur faudra aussi tirer profit de la démarche holistique offerte par l'épigénétique afin de mieux piloter leur politique de santé. Il y a là des gisements potentiels d'économies, ce qui est loin d'être négligeable à l'heure où les pouvoirs publics s'efforcent de rationaliser les dépenses de santé, et des voies susceptibles de persuader les populations d'adhérer d'elles-mêmes et de façon active à l'objectif de développement durable de la santé. Ce qui suppose également que nul ne soit exclu de l'accès aux nouvelles thérapies qui seront le fruit des avancées de l'épigénétique, sauf à réduire à un vœu pieux la notion de démocratie sanitaire, pourtant consacrée par la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. Car celle-ci ne pourra constituer réellement l'un des piliers de l'État de droit du XXI^e siècle que si l'essor de l'épigénétique se concilie harmonieusement avec le respect des normes éthiques et juridiques. Il s'agit là d'une ardente

⁸⁶ Les parlementaires français chargés de mission pour l'OPECST m'ont interviewé au Consulat général de France à Montréal le 12 avril 2016 au sujet des « enjeux éthiques et sociétaux » de l'épigénétique.

obligation pour les pouvoirs publics, les chercheurs et les personnes privées les plus puissantes – c'est-à-dire les entreprises multinationales. (Claeys et Vialatte, 2016, p. 271-272)

Cette conclusion des représentants politiques français confirme la pertinence de l'exercice de prudence que nous avons entrepris avec cette thèse et illustre la charge de travail éthique déposée devant nous avec le développement des connaissances en épigénétique dans les années à venir.

L'année 2016, qui n'était pas couverte par notre revue de littérature, a aussi été témoin de plusieurs publications importantes sur l'AC en épigénétique et les EpigELS. Fait intéressant, le nombre d'auteurs nouveaux qui se prononçaient pour la première fois sur le sujet nous a semblé exploser. Cette diversité de perspectives est de bon augure. Elle annonce une discussion interdisciplinaire de plus en plus sophistiquée, par des chercheurs en SSH de plus en plus informés sur ce champ de recherche complexe. D'autres initiatives comme le Bioethics Workgroup de l'IHEC, qui se penche pour sa part sur les enjeux relatifs à la création des connaissances (CC) en épigénétique, doivent aussi être félicitées.

Avec l'annonce récente aux États-Unis du financement par le *National Institutes of Health* (NIH) de la recherche sur les vulnérabilités épigénétiques des groupes minoritaires et les inégalités de santé (FOA : PAR-16-356), ainsi que ses programmes de recherche sur la toxicologie épigénétique environnementale et sur l'héritabilité des variants épigénétiques acquis par exposition chez les mammifères, il ne serait pas surprenant de voir l'engouement des chercheurs en SSH bondir encore davantage. Chez nous, la création du *Consortium canadien de recherche en épigénétique, environnement et santé* (CCREES) devrait aussi mousser les ventes de l'épigénétique à la bioéthique. Plusieurs sujets prometteurs font déjà irruption. Nous en listons quelques-uns ci-dessous :

Représentation médiatique

L'instantanéité médiatique et la diffusion des connaissances scientifiques ne font pas toujours bon ménage. Il sera important de vérifier la justesse des informations rapportées dans les médias au sujet des découvertes en épigénétique et des EpigELS, de façon à limiter les affirmations inexactes, les transpositions indues (ex. de modèles animaux à l'être humain), les exagérations, les phénomènes de mode ou diverses formes de réductionnisme face à une science nouvelle,

complexe et évolutive. Quelques chercheurs ont récemment souligné l'importance de cette investigation (Joly, So, et al., 2016; Lappé, 2016).

Compréhension de la science par la population

Une étude sur la compréhension de l'épigénétique par le public a suggéré que la diffusion des connaissances dans ce domaine est pratiquement inexistante. Avant d'être questionnés, les participants devaient d'abord être éduqués sur la définition de l'épigénétique, ses mécanismes et les découvertes les plus importantes, sans quoi ils ne pouvaient répondre aux questions plus spécifiques des chercheurs (Davey Smith, 2012). Pour prévenir les conséquences négatives de la distorsion des faits par les médias sur la perception de l'épigénétique dans la société, il sera pertinent de s'intéresser à l'évolution du savoir populaire sur le sujet. Le site web à but éducatif intitulé *Epigenetics Literacy Project*⁸⁷ offre une avenue intéressante pour pallier les lacunes observées. Il serait toutefois important selon nous d'inclure une section EpigELS à cette initiative pour familiariser le public avec les implications normatives de l'épigénétique.

Perspectives d'experts

La confusion que peuvent créer représentation médiatique inexacte et mécompréhension du public devrait être compensée par des études empiriques rigoureuses et fréquentes sur l'opinion des experts au sujet de l'AC en épigénétique et des EpigELS. La méthode Delphi par exemple (devis mixte, approche itérative, quasi-anonyme) (Hsu et Sandford, 2007; Landeta, 2006), que nous prévoyons mettre à profit durant notre stage postdoctoral et qui a fait l'objet de demandes de fonds au FRQ-S et aux IRSC à l'automne 2016, permettra d'identifier les zones de consensus et de divergence entre différents groupes d'experts impliqués et intéressés dans la recherche en épigénétique, au sujet de son impact potentiel sur la société.⁸⁸ Au minimum, ces études

⁸⁷ <http://epigeneticsliteracyproject.org/>

⁸⁸ Les bourses postdoctorales du FRQ-S et des IRSC auxquelles nous avons appliqué à l'automne 2016 (projet d'étude empirique de type Delphi sur EpigELS les plus pressants en épigénétique) ont été obtenues en mai 2017, c'est-à-dire entre le dépôt de la thèse et la soutenance. Le titre de ce projet, qui sera conduit au Centre de génomique et politiques (CGP) de McGill sous la supervision de Professeur Yann Joly est : « Translating Epigenetics in the Canadian Regulatory Environment Building on Consensus Among International Experts: A 3-Round Delphi Study

permettront aux décideurs politiques et aux professionnels de la santé d'asseoir leurs choix sur des repères solides. Au maximum, elles réorienteront les interprétations fallacieuses véhiculées par les médias et la population.

Lois, politiques publiques et lignes de conduite

Les discussions au sujet de l'AC en épigénétique et des EpigELS demeurent pour l'instant essentiellement théoriques. Leur matérialisation dans les lois et politiques publiques canadiennes (ex. protection de l'environnement, évaluation des risques, protection de la vie privée, prévention de la discrimination) et l'applicabilité à la recherche en épigénétique des lignes de conduite éthique développées dans le cadre de la recherche en génomique (ex. bases de données et confidentialité, découvertes fortuites) n'ont pas encore été étudiées de façon approfondie. C'est d'ailleurs cet aspect pratique, suite logique complémentaire de cette thèse conceptuelle, qui sera le cœur de notre stage postdoctoral au Centre de génomique et politique (CGP) de l'Université McGill sous la supervision de Professeur Yann Joly, qui a déjà démontré un intérêt évident pour ces questions concrètes (Joly, Dyke, Knoppers et Pastinen, 2016).

Droits humains et vulnérabilité épigénétique

Entre théorie et pratique, des concepts clés en éthique appliquée méritent encore d'être discutés en lien avec l'épigénétique. Jusqu'à présent, l'idée de *droit épigénétique* n'a pas encore été suggérée dans la littérature. Nous croyons que l'aspect catégorique (non négociable) et la portée universelle des droits humains offrent un cadre de réflexion intéressant pour définir les limites maximales acceptables en termes de risques épigénétiques imposés aux individus. Le concept de *vulnérabilité épigénétique* n'a pas non plus été discuté de façon satisfaisante. Il pourrait servir de guide à l'identification des interventions de santé prioritaires, en mettant l'accent sur les personnes et les populations dont les besoins sont les plus pressants. Les cadres conceptuels et arguments de bioéthiciens particulièrement intéressés par les droits humains comme Jonathan Mann (1995) et Thomas Pogge (2008) pourraient être mis à profit lors de telles discussions.

to Identify Agreement and Dissension about the Ethical, Legal and Social Implications of Epigenetics and Prioritize Policy Requirements ».

Questions de liberté et d'identité en bioéthique

L'impact potentiel des connaissances en épigénétique sur certaines théories essentialistes et déterministes de l'identité humaine pourrait se répercuter sur quelques considérations métaéthiques importantes, comme la perception de soi et des autres, puis affecter dans une certaine mesure l'agence morale et le débat éthique. La notion de libre arbitre pourrait être rediscutée à la lumière des relations de causalité révélées à l'échelle moléculaire entre toutes sortes de nouveaux déterminants environnementaux, familiaux, culturels et sociaux, et la personnalité ou la santé mentale des personnes, par exemple. En d'autres termes, quelle place l'épigénétique laisse-t-elle à la liberté humaine (réelle ou perçue)? Il serait aussi pertinent de creuser les questions philosophiques relatives à l'identification des « sources du moi » (Taylor, 1989) et de la définition de l'« individualité biologique » (Wilson, 1999), à la lumière de l'épigénétique environnementale, pour voir de quelles façons ce champ d'étude peut influencer la réflexion identitaire en bioéthique (DeGrazia, 2005). Nous croyons que les travaux entrepris par les philosophes Giuseppe Testa et Giovanni Boniolo (2012; 2013) à ce sujet méritent une plus grande attention, puisqu'en effet, une (re)conceptualisation de l'identité biologique individuelle comme étant socialement et temporellement construite – et non simplement ancrée au moment de la conception, lorsque les brins d'ADN maternels et paternels s'unissent – pourrait avoir des conséquences notables en bioéthique, par exemple, sur l'importance relative de la filiation génétique pour le sentiment d'appartenance familiale.

Risques des technologies de procréation assistée

Quelques études récentes suggèrent que les technologies de procréation assistée (ex. fertilisation in vitro, cryopréservation des embryons) peuvent influencer la programmation épigénétique et avoir des conséquences sur la santé des enfants conçus grâce à celles-ci. Ces découvertes soulèvent plusieurs questionnements quant à l'acceptabilité éthique de ces procédures, qui représentent parfois la seule alternative pour le couple d'avoir un enfant génétiquement lié. Par exemple, il faudra réfléchir au niveau de risque épigénétique nécessaire et suffisant pour proscrire de telles interventions et mettre par le fait même en péril l'autonomie reproductive des femmes et des couples. Il faudra aussi s'interroger sur les risques et les incertitudes méritant d'être communiqués aux – et sur la façon d'en informer les – parents prospectifs, de façon à

faciliter leur consentement libre et éclairé tout en minimisant les pensées anxiogènes inutiles. Nous avons d'ailleurs entamé cette discussion sensible grâce à la publication récente (2017) d'un article fondateur intitulé « The Epigenetic Effects of Assisted Reproductive Technologies: Ethical Considerations » dans la revue *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. (annexe 1).

Médecine personnalisée, neurosciences et science médico-légale

Le développement des biotechnologies épigénétiques offre des opportunités fascinantes, dans des domaines scientifiques différents. En médecine personnalisée, l'identification de biomarqueurs de plus en plus précis pourrait favoriser les interventions de santé adaptées aux personnes et à leurs susceptibilités particulières (Rasool et al., 2015). Les enjeux éthiques dans ce domaine incluent les coûts et l'accès équitable à ces pratiques, ainsi que le risque de dévaluation des interventions préventives lorsque des solutions curatives deviendront disponibles pour renverser les torts en aval. En neurosciences, l'épigénétique a récemment été mise à profit pour perfectionner les techniques d'imagerie. Il est désormais possible de lire l'activité des histone désacétylases (HDAC) dans des régions spécifiques du cerveau à l'aide de la tomographie par émission de positron. Cette technique offre aux investigateurs une mesure différente de l'activité cérébrale et se traduira possiblement un jour par de nouveaux outils diagnostiques pour les maladies neurologiques (Wey et al., 2016). Le domaine EpigELS est donc appelé à s'ouvrir très prochainement au domaine également effervescent de la neuroéthique. L'épigénétique pourrait aussi faire progresser la science médico-légale de façon spectaculaire. Si le patrimoine génétique unique des individus est déjà utile pour confirmer la présence d'un suspect sur les lieux d'un crime, l'épigénétique pourrait nous donner des indications sur l'histoire (ex. âge, groupe culturel ou socio-économique) et les habitudes de vie (ex. tabagisme, alcoolisme, toxicomanie) d'un suspect qui n'aurait pas encore été identifié (Lee, Lee et Shin, 2016). Même si cette application demeure encore futuriste, il sera intéressant de se pencher sur les questions éthiques qu'elle soulèvera et les conditions de l'admissibilité de variants épigénétiques lors d'un procès au criminel.

Références

- Abraham, K. S. (1987). Individual action and collective responsibility: The dilemma of mass tort reform. *Virginia Law Review*, 73(5), 845-907.
- Baylis, F., Kenny, N. P. et Sherwin, S. (2008). A relational account of public health ethics. *Public health ethics*, 1(3), 196-209.
- Bryant, T., Raphael, D., Schrecker, T. et Labonte, R. (2011). Canada: A land of missed opportunity for addressing the social determinants of health. *Health Policy*, 101(1), 44-58.
- Callahan, D. (2003). Individual good and common good: a communitarian approach to bioethics. *Perspectives in biology and medicine*, 46(4), 496-507.
- Childress, J. F., Faden, R. R., Gaare, R. D., Gostin, L. O., Kahn, J., Bonnie, R. J., . . . Nieburg, P. (2002). Public health ethics: mapping the terrain. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 30(2), 170-178.
- Claeys, A. et Vialatte, J.-S. (2016). *Les enjeux et les perspectives de l'épigénétique dans le domaine de la santé*. Assemble nationale de France: Office parlementaires d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST)
- Davey Smith, G. (2012). Epigenesis for epidemiologists: does evo-devo have implications for population health research and practice? *International journal of epidemiology*, 41(1), 236-247.
- Dawson, A. et Verweij, M. (2008). Public health ethics: a manifesto. *Public health ethics*, 1(1), 1-2.
- DeGrazia, D. (2005). *Human identity and bioethics*. Cambridge UK: Cambridge University Press.
- Evans, G. W. et Kantrowitz, E. (2002). Socioeconomic status and health: the potential role of environmental risk exposure. *Annual Review of Public Health*, 23(1), 303-331.
- Faden, R. R. et Powers, M. (2008). Health inequities and social justice. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 51(2), 151-157.
- Feinberg, J. (1968). Collective responsibility. *The Journal of Philosophy*, 65(21), 674-688.
- Freiler, A., Muntaner, C., Shankardass, K., Mah, C. L., Molnar, A., Renahy, E. et O'Campo, P. (2013). Glossary for the implementation of Health in All Policies (HiAP). *Journal of epidemiology and community health*, 67(12), 1068-1072.
- Frohlich, K. L., Ross, N. et Richmond, C. (2006). Health disparities in Canada today: Some evidence and a theoretical framework. *Health Policy*, 79(2), 132-143.

- Gee, G. C. et Payne-Sturges, D. C. (2004). Environmental health disparities: a framework integrating psychosocial and environmental concepts. *Environmental Health Perspectives*, 112(17), 1645-1653.
- Gesche, A. H. (2010). Taking a First Step: Epigenetic Health and Responsibility. Dans A. G. Haslberger (dir.), *Epigenetics and Human Health: Linking Hereditary, Environmental and Nutritional Aspects* (p. 281-285). Weinheim: Wiley-Blackwell.
- Gold, M. R. (1996). *Cost-effectiveness in health and medicine*. New-York: Oxford University Press.
- Guthman, J. et Mansfield, B. (2012). The implications of environmental epigenetics A new direction for geographic inquiry on health, space, and nature-society relations. *Progress in Human Geography*, 37(4), 486-504.
- Howarth, R. B. (1992). Intergenerational justice and the chain of obligation. *Environmental Values*, 1(2), 133-140.
- Hsu, C.-C. et Sandford, B. A. (2007). The Delphi technique: making sense of consensus. *Practical assessment, research & evaluation*, 12(10), 1-8.
- Johnson, S., Abonyi, S., Jeffery, B., Hackett, P., Hampton, M., McIntosh, T., . . . Sari, N. (2008). Recommendations for action on the social determinants of health: A Canadian perspective. *The Lancet*, 372(9650), 1690-1693.
- Joly, Y., Dyke, S. O., Knoppers, B. M. et Pastinen, T. (2016). Are data sharing and privacy protection mutually exclusive? *Cell*, 167(5), 1150-1154.
- Joly, Y., So, D., Saulnier, K. et Dyke, S. O. (2016). Epigenetics ELSI: Darker Than You Think? *TRENDS in Genetics*, 32(10), 591-592.
- Kass, N. E. (2001). An ethics framework for public health. *American Journal of Public Health*, 91(11), 1776-1782.
- Kickbusch, I. (2010). Health in all policies: Where to from here? *Health Promotion International*, 25(3), 261-264.
- Landeta, J. (2006). Current validity of the Delphi method in social sciences. *Technological forecasting and social change*, 73(5), 467-482.
- Lappé, M. (2016). Epigenetics, media coverage, and parent responsibilities in the post-genomic era. *Current Genetic Medicine Reports*, 4(3), 92-97.
- Lee, H. Y., Lee, S. D. et Shin, K.-J. (2016). Forensic DNA methylation profiling from evidence material for investigative leads. *BMB reports*, 49(7), 359-369.

- Mann, J. (1995). Human rights and the new public health. *Health and Human Rights*, 1(3), 229-233.
- Mann, J. M. (1997). Medicine and public health, ethics and human rights. *Hastings Center Report*, 27(3), 6-13.
- Marmot, M. (2005). Social determinants of health inequalities. *The Lancet*, 365(9464), 1099-1104.
- Marmot, M., Friel, S., Bell, R., Houweling, T. A. J. et Taylor, S. (2008). Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. *The Lancet*, 372(9650), 1661-1669.
- Miller, D. (2001). Distributing responsibilities. *Journal of political philosophy*, 9(4), 453-471.
- Ollila, E. (2011). Health in All Policies: From rhetoric to action. *Scandinavian journal of public health*, 39(suppl. 6), 11-18.
- Persad, G., Wertheimer, A. et Emanuel, E. J. (2009). Principles for allocation of scarce medical interventions. *The Lancet*, 373(9661), 423-431.
- Pogge, T. W. (2008). *World poverty and human rights*. Cambridge UK: Polity.
- Powers, M., Faden, R. et Saghai, Y. (2012). Liberty, Mill and the framework of public health ethics. *Public health ethics*, 5(1), 6-15.
- Puska, P. et Ståhl, T. (2010). Health in All Policies-The Finnish initiative: Background, principles, and current issues. *Annual Review of Public Health*, 31, 315-328.
- Raphael, D. et Bryant, T. (2006). The state's role in promoting population health: Public health concerns in Canada, USA, UK, and Sweden. *Health Policy*, 78(1), 39-55.
- Rasool, M., Malik, A., Naseer, M. I., Manan, A., Ansari, S. A., Begum, I., . . . Al-Qahtani, M. H. (2015). The role of epigenetics in personalized medicine: challenges and opportunities. *BMC medical genomics*, 8(suppl.1), S5-S12.
- Rychetnik, L., Hawe, P., Waters, E., Barratt, A. et Frommer, M. (2004). A glossary for evidence based public health. *Journal of epidemiology and community health*, 58(7), 538-545.
- Schick Tanz, S. et Raz, A. (2012). Responsibility revisited. *Medicine studies*, 3(3), 129-130.
- Ståhl, T., Wismar, M., Ollila, E., Lahtinen, E. et Leppo, K. (2006). Health in all policies. *Prospects and potentials*. Helsinki: Finnish Ministry of Social Affairs and Health.
- Taylor, C. (1989). *Les sources du moi: la formation de l'identité moderne*. Montréal: Boréal.
- Victora, C. G., Habicht, J.-P. et Bryce, J. (2004). Evidence-based public health: moving beyond randomized trials. *Journal Information*, 94(3), 400-405.

- Weed, D. L. et McKeown, R. E. (2003). Science and social responsibility in public health. *Environmental Health Perspectives*, 111(14), 1804-1808.
- Wey, H.-Y., Gilbert, T. M., Zürcher, N. R., She, A., Bhanot, A., Taillon, B. D., . . . Hooker, J. M. (2016). Insights into neuroepigenetics through human histone deacetylase PET imaging. *Science Translational Medicine*, 8(351), 1-11.
- WHO. (Octobre 21, 2011). Río political declaration on social determinants of health. *World Conference on Social determinants of Health, Rio de Janeiro, Brazil*.
- Wikler, D. (2002). Personal and social responsibility for health. *Ethics & International Affairs*, 16(2), 47-55.
- Wilkinson, R. G. et Marmot, M. G. (2003). *Social Determinants of Health: The Solid Facts*. World Health Organization.
- Wilson, J. (1999). *Biological individuality: the identity and persistence of living entities*. Cambridge UK: Cambridge University Press.
- Wolff, J. (2011). How should governments respond to the social determinants of health? *Preventive Medicine*, 53(4-5), 253-255.
- Yeo, M. (1993). Toward an ethic of empowerment for health promotion. *Health Promotion International*, 8(3), 225-235.
- Zimmermann, A., Abrams, D., Doosje, B. et Manstead, A. S. R. (2011). Causal and moral responsibility: Antecedents and consequences of group-based guilt. *European Journal of Social Psychology*, 41(7), 825-839.

Conclusion

La place de l'interprétation des connaissances en bioéthique

L'application juste et proportionnelle des connaissances scientifiques, d'une façon qui soit en accord avec la poursuite du bien commun, ne procède pas de la seule production du savoir. Si les critères de vérifiabilité empirique, de reproductibilité et de réfutabilité (Popper, 1934) d'une observation faite dans le cadre d'une démarche scientifique rigoureuse offrent des balises fiables sur lesquelles faire reposer un argumentaire ou une décision rationnellement justifiée, différents modèles d'interprétation et d'intégration à la société d'une connaissance peuvent coexister et affecter de près ou de loin sa mise en pratique. De telles dispositions, souvent inconscientes et involontaires, agissent de façon insidieuse, mais parfois significative sur la prise de décisions individuelles et collectives fondées sur les données probantes. Elles peuvent interférer, par exemple, sur l'allocation équitable des ressources publiques entre diverses orientations en recherche et priorités en matière d'interventions de santé.

Au Canada, l'application des connaissances (AC) est un domaine d'étude à part entière, qui s'intéresse aux nombreuses étapes préalables, parallèles et suivantes à la mise en pratique d'une connaissance issue de la recherche (figure 4). L'AC consiste en un souci constant envers la matérialisation des investissements publics dans la recherche, de façon particulière pour le bien du citoyen pris individuellement, et de façon générale pour l'ensemble de la société ou le bien commun. Pour les Instituts de la recherche en santé du Canada (IRSC), l'éthique est une composante essentielle de l'AC.⁸⁹ Elle n'est pas une préoccupation réservée strictement à la conduite de la recherche (CC), mais aussi aux routes cahoteuses et multidirectionnelles du savoir à l'action. Parmi les enjeux éthiques courant en AC, on retrouve les biais de publication ou de

⁸⁹ Les quatre composantes de l'AC sont : la synthèse, la dissémination, l'échange et l'application éthiquement saine des connaissances: « Les activités éthiquement saines de l'application des connaissances à l'amélioration de la santé sont celles qui sont conformes aux principes et aux normes de l'éthique, aux valeurs sociales, au cadre juridique et aux autres cadres réglementaires - tout en gardant à l'esprit que les principes, les valeurs et les lois peuvent se faire concurrence à différents moments. » Source : IRSC. (2016). *Application des connaissances*, Gouvernement du Canada, <http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/29418.html> (site web accédé le 17 février 2017).

sélection des données, l'influence des conflits d'intérêts réels ou potentiels, les obligations reliées à la propriété intellectuelle et aux brevets, et l'allocation sélective de ressources limitées.

Selon les IRSC, une éthique de l'AC devrait s'appuyer sur deux principes éthiques fondamentaux : l'utilité et la justice. Le principe d'utilité exige des bénéfices évidents pour les individus et la société, ainsi que la minimisation des menaces à la sécurité des personnes, du parentalisme⁹⁰, du bris de confidentialité et d'atteinte à la vie privée. Lorsque deux interventions sont en compétition, la décision devrait être prise sur la base du « plus grand bénéfice pour le plus grand nombre ». Le principe de justice exige une « distribution appropriée (pas nécessairement égale) des bénéfices et des risques entre les bénéficiaires potentiels ». En d'autres termes, il demande une distribution équitable des conséquences positives et négatives anticipées d'une intervention entre les individus et populations. Le souci de justice s'intéresse non seulement aux devoirs des différents acteurs de la société civile (ex. ministères de la Santé, agences de santé publique, médecins) envers l'efficacité de l'AC et l'accès à l'innovation, mais aussi aux partenariats entre ces acteurs pouvant exercer une influence considérable sur celles-ci (ex. relations public-privé) (Trevor-Deutsch, Allen et Ravitsky, 2009).

Si nous saluons l'intérêt croissant de la communauté scientifique et des décideurs envers l'AC et ses enjeux éthiques diversifiés, nous aimerions conclure cet ouvrage en questionnant un aspect précis du modèle en deux boucles CC-AC du processus des connaissances à la pratique prônée par les IRSC. Pour nous, il est possible que ce modèle ne mette pas suffisamment d'accent sur le rôle et les enjeux éthiques des *divergences d'interprétation, de valorisation et de mobilisation* des connaissances scientifiques par différentes parties prenantes et selon le contexte. Entre l'observation d'un fait et une décision (ou une action), plusieurs modes et degrés d'appréciation subjective d'une même connaissance peuvent coexister (Godard et Lévesque, 2012) et affecter les passages entre la CC et l'AC. L'approche « rationaliste » de l'AC promue par certains auteurs, fondée strictement sur les données probantes et le calcul de rapports coûts-bénéfices, est en fait limitée :

Their implicit view is that science will tell society the correct course in due time. However, science is not an anthropomorphic being; it does not "tell" anything. Scientific data has no meaning until

⁹⁰ Nous préférons le terme « parentalisme » au « paternalisme » pour désigner les attitudes, les discours et pratiques portant atteinte de près ou de loin à – ou réduisant l'importance de – la liberté et l'autonomie d'autrui sous prétexte de protection. Nous faisons ainsi référence à l'autorité du parent envers l'enfant sans aucune distinction de genre.

one interprets it, and such interpretations are inevitably packed with qualitative judgments. (Khan, 2010, p. 310-311)

Ces *jugements de valeur* sur la connaissance peuvent varier selon les personnes et les populations, en fonction par exemple du patrimoine culturel et familial, des valeurs morales dominantes, du contexte sociopolitique, du statut socio-économique, du niveau d'éducation, des objectifs et habitudes de vie, des réseaux et des institutions, des capacités et des vulnérabilités, des intérêts et des responsabilités.

A central characteristic of those who work in the precincts of the 'evidence-based constituency' is their recognition of plurality. [...] Evidence is always contextual; explanations are always hypothetical, and policy recommendations are always offered with the explicit caveat: 'to the best of our knowledge and understanding today'. (Maheu et Macdonald, 2011, p. 288)

Reconnaître la diversité et les limites de l'appréciation du potentiel d'une connaissance est selon nous une étape critique du cycle CC-AC, qui pourrait mériter davantage d'attention.

Le problème du modèle CC-AC est particulièrement évident en langue française, lorsqu'on s'attarde à la décision douteuse de traduire le concept « knowledge translation » par « application des connaissances ». Selon nous, le concept de *traduction des connaissances* (TC) refléterait beaucoup mieux la réalité du passage des connaissances à la pratique, parce que l'action de traduire implique aux moins deux phases : l'une interprétative (le jugement) et l'autre intégrative (l'application). La traduction d'une langue, par exemple, fait appel au jugement du traducteur, qui doit d'abord comprendre le sens de la phrase à l'étude. Elle ne se limite pas au remplacement purement mécanique des mots, mais exige une part importante d'interprétation. Pour répondre aux lacunes du concept d'AC, au moins deux issues sont possibles : redéfinir le cycle des connaissances à la pratique en français comme un cycle CC-TC et mettre plus d'emphase sur le caractère interprétatif du concept de traduction dans les deux langues; ou étendre le modèle du processus des connaissances à la pratique à trois boucles de façon à mettre l'accent sur la distinction entre l'interprétation des connaissances (IC) et l'intégration des connaissances (ex. nouveau modèle CC-IC-AC) (Figure 7).

À l'issue de cette thèse, l'IC semble en effet mériter une place de premier plan dans l'étude de l'interrelation CC-AC. Nous avons vu qu'en fonction de la perspective analytique adoptée, une connaissance peut être interprétée différemment. D'abord, la mise en évidence d'une *perspective rhétorique* des connaissances nous a permis de constater qu'une découverte

scientifique peut être mise à profit comme moyen de persuasion pour promouvoir une fin présumée bonne en soi. Cette approche n'est ni moralement bonne ni moralement répréhensible par défaut. Elle procède d'une sorte d'art de convaincre son interlocuteur, légitime dans la mesure où elle fait appel à sa raison et est exercée de bonne foi. Ensuite, nous avons soulevé l'apport d'une *perspective dialectique* des connaissances. Cette approche part de l'idée qu'un objet est souvent le produit de forces en tension parfois imperceptibles à première vue. Disséquer ces contradictions internes apparentes nous permet de saisir plusieurs détails, nuances et problèmes implicites à la science à l'œuvre, puis d'éviter de tomber dans le piège du réductionnisme dans l'appréciation de la valeur épistémique ou normative des connaissances produites. Enfin, *la perspective réflexive* nous a montré l'importance de situer l'attribution de sens aux connaissances scientifiques dans le contexte plus général de leur appréciation. Non seulement est-il primordial de comprendre l'effet du paysage (ou arrière-plan) biopolitique sur l'IC, et ainsi sur la CC et l'AC, il est aussi pertinent, à l'inverse, de se pencher sur la fragilisation ou la consolidation potentielles de ce paysage par l'IC elle-même.

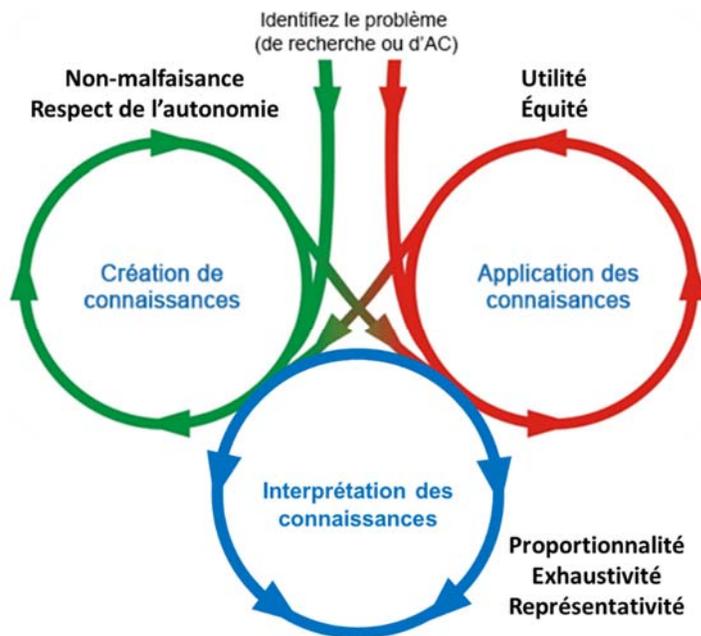


Figure 7. Cadre éthique du cycle des connaissances à la pratique (modifié)

Nous nous sommes intéressés davantage à l'application des connaissances (AC), en rouge, qu'à la création des connaissances (CC), en vert. À l'issue de cette thèse, nous aimerions proposer l'ajout d'un cycle intermédiaire entre ces deux pôles du modèle des IRSC, relatif aux questions propres à l'interprétation des connaissances (IC), en bleu.

Faire la lumière sur le caractère subjectif de l'IC ouvre des discussions fascinantes, entre autres, sur la valeur épistémique et visiblement politique de différentes méthodologies scientifiques, qui peut varier en fonction du contexte et influencer les processus décisionnels (Dobrow, Goel et Upshur, 2004). Quels types de données ou de résultats considérons-nous comme vrais, ou du moins persuasifs? Nos jugements de valeur peuvent-ils être subjugués par le caractère futuriste de certaines interventions (ex. édition des gènes, nanotechnologies, neurosciences), ou simplement par l'aspect novateur d'une découverte? En effet, il faut être prudent face à l'appel parfois séduisant de la nouveauté :

[t]he shock of the new should not [...] obscure the fact that we still have much to learn from the old biology, and that the relative quantitative importance of different processes in determining health outcomes within a population do not correlate with the extent to which they represent cutting-edge technologies or ideas. (Davey Smith, 2012, p. 244)

L'aspect économique de la recherche scientifique et de l'AC doit aussi être investigué. Quelles sortes d'innovation sont explicitement favorisées par l'économie de marché et la pression de commercialisation inhérente à l'impératif de croissance? Existe-t-il une hiérarchie entre l'IC de différents groupes d'acteurs? Quelles peuvent être les implications de ces asymétries de pouvoir sur la CC et sur l'AC? La réflexion suivante, énoncée dans le contexte de l'épigénétique, illustre bien notre propos :

There is no such thing as objective science if 'objective' means a viewpoint that is independent of any particular perspective or interests. [...] The important question to ask about epigenetics thus is not whether it is biased, but which particular biases have contributed to it and whose interests they tend to serve. The biases present in epigenetics do not necessarily invalidate the field, but they need to be unearthed, acknowledged, and critically countered by other perspectives. (Sullivan, 2013, p. 204)

Ultimement, l'acceptabilité éthique des formes, sources et véhicules de subjectivité devra être évaluée. Il ne sera plus suffisant d'assurer la scientificité de la CC et le respect des principes d'utilité et de justice lors de l'AC, il faudra aussi vérifier la désirabilité des – et la compatibilité entre les – nombreuses IC en tension.

Cet exercice devrait s'appuyer sur des critères bien définis et reconnus. Des principes de proportionnalité, d'exhaustivité et de représentativité, par exemple, pourraient offrir des balises intéressantes. L'impératif de *proportionnalité* dans l'IC permettrait de prévenir l'exagération et la minimisation des opportunités ou des risques associés à une découverte par les scientifiques,

les observateurs en SSH ou les médias. Il conférerait ainsi une certaine protection contre les dérives possibles de la perspective rhétorique de l'AC, lorsque la mobilisation intéressée d'une connaissance menace la vérité à son sujet. L'impératif d'*exhaustivité* exigerait pour sa part que l'ensemble des résultats d'un champ d'étude soit mis sur la table avant de procéder à des observations, interprétations et spéculations sur ses applications potentielles. Ce principe nous permettrait de mieux saisir la richesse et les difficultés des discussions émergentes qui surgissent avec la production de nouvelles connaissances scientifiques – un peu à la manière de la perspective dialectique de l'AC présentée dans cette thèse. L'impératif de *représentativité* rappellerait l'importance de reconnaître le pluralisme dans l'IC. Il favoriserait l'expression des différentes parties prenantes en ce qui concerne le sens et l'utilité d'une découverte – et en nous incitant à découvrir les obstacles potentiels à leur inclusion, comme le faisait l'approche réflexive. Ce principe prémunirait ainsi le processus de passage des connaissances à la pratique contre les effets pervers des asymétries de pouvoir illégitimes dans les sociétés démocratiques.

Références

- Davey Smith, G. (2012). Epigenesis for epidemiologists: does evo-devo have implications for population health research and practice? *International journal of epidemiology*, 41(1), 236-247.
- Dobrow, M. J., Goel, V. et Upshur, R. (2004). Evidence-based health policy: context and utilisation. *Social Science & Medicine*, 58(1), 207-217.
- Godard, B. et Lévesque, L. (2012). Genomics and public health research: Building public “goods”? Divergences and convergences of views in four stakeholder groups. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 10(2), 138-147.
- Khan, F. (2010). Preserving human potential as freedom: A framework for regulating epigenetic harms. *Health Matrix*, 20(1), 259-323.
- Maheu, L. et Macdonald, R. A. (2011). *Challenging Genetic Determinism: New Perspectives on the Gene in Its Multiple Environments*. Montreal: McGill-Queen's Press.
- Popper, K. (1934). *Logic of Research: On the Epistemology of Modern Natural Science*. Germany: Springer.
- Sullivan, S. (2013). Inheriting racist disparities in health: Epigenetics and the transgenerational effects of white racism. *Critical Philosophy of Race*, 1(2), 190-218.
- Trevor-Deutsch, B., Allen, K. et Ravitsky, V. (2009). Appendix 3: Ethics in knowledge translation. Dans S. E. Straus, J. Tetroe & I. D. Graham (dir.), *Knowledge translation in health care: Moving from evidence to practice* (p. 291-299). Oxford UK: Wiley-Blackwell.

Annexe 1: Risques épigénétiques de la procréation assistée

(Article 4 – *JDOHaD* – première page)

Journal of Developmental Origins of Health and Disease, page 1 of 7.
© Cambridge University Press and the International Society for Developmental Origins of Health and Disease 2017
doi:10.1017/S2040174417000844

ORIGINAL ARTICLE

The epigenetic effects of assisted reproductive technologies: ethical considerations

M.-C. Roy*, C. Dupras and V. Ravitsky

Bioethics Program, School of Public Health, University of Montreal, Montreal, QC, Canada

The use of assisted reproductive technologies (ART) has increased significantly, allowing many coping with infertility to conceive. However, an emerging body of evidence suggests that ART could carry epigenetic risks for those conceived through the use of these technologies. In accordance with the Developmental Origins of Health and Disease hypothesis, ART could increase the risk of developing late-onset diseases through epigenetic mechanisms, as superovulation, fertilization methods and embryo culture could impair the embryo's epigenetic reprogramming. Such epigenetic risks raise ethical issues for all stakeholders: prospective parents and children, health professionals and society. This paper focuses on ethical issues raised by the consideration of these risks when using ART. We apply two key ethical principles of North American bioethics (respect for autonomy and non-maleficence) and suggest that an ethical tension may emerge from conflicting duties to promote the reproductive autonomy of prospective parents on one hand, and to minimize risks to prospective children on the other. We argue that this tension is inherent to the entire enterprise of ART and thus cannot be addressed by individual clinicians in individual cases. We also consider the implications of the 'non-identity problem' in this context. We call for additional research that would allow a more robust evidence base for policy. We also call upon professional societies to provide clinicians with guidelines and educational resources to facilitate the communication of epigenetic risks associated with ART to patients, taking into consideration the challenges of communicating risk information whose validity is still uncertain.

Received 29 November 2016; Revised 20 April 2017; Accepted 25 April 2017

Key words epigenetic risks, ethical implications of DOHaD, IVF/ART, reproductive autonomy

Introduction

Since the birth of the first baby conceived through *in vitro* fertilization (IVF) in 1978, the use of assisted reproductive technologies (ART) has increased steadily worldwide.¹ ART has also increased in diversity over time to include not only IVF, but also intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and preimplantation genetic screening. In the United States, the number of children born from ART has tripled between 1996 and 2010, with 1.6% of all births in 2013 being conceived through ART.²

Over the last decade, several animal studies and an increasing number of studies in humans have reported that the epigenetic reprogramming of embryos could be disrupted by different steps involved in ART,³ meaning that ART-conceived children could be at higher risk of developing particular diseases later in life. This opens new avenues for considering the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), pointing to the earliest possible developmental starting point. Moreover, some ART-induced epigenetic risks could be passed on to future generations.⁴ Epigenetic risks associated with ART raise a number of ethical and societal questions for health professionals, prospective parents and children, and society. For instance, it is yet unclear whether possible epigenetic harm to future children – and potentially future generations – could be a convincing and

ethically coherent argument for restricting access to ART, and if so, to what extent.

This paper explores the notion that ART clinics should attempt to take epigenetic risks into account when informing and treating patients. It focuses on the implications of such attempts for clinical practice and on the ethical obligations that it may entail. We build on the well-established *principlist* approach developed in 1979 by Beauchamp and Childress in their seminal book *Principles of Biomedical Ethics*. This approach is based on the analysis of ethical tensions through the application of four cornerstone ethical principles: respect for autonomy, beneficence, non-maleficence and justice.⁵ The relevance and meaning of each of these principles is determined with regards to the specific context and issue at stake before balancing the principles against each other to determine which one should prevail in a given case.

First, we describe recent associations between ART and epigenetic risks. Second, we describe the ethical tension that arises from the apparent dual commitment of health professionals to promote the reproductive autonomy of parents (*respect for autonomy*) and to minimize risks for children (*non-maleficence*). We also consider the implications of the 'non-identity problem' in this context. We discuss the communication of epigenetic risks associated with ART to patients. We highlight the difficulty of deciding when emerging evidence is robust enough to warrant such communication and the challenge of communicating complex risk information in an accessible way. We argue that – when appropriate – the discussion of epigenetic risks with

Annexe 2: Cartographie des implications de l'épigénétique

(Affiche – Société canadienne de bioéthique – Congrès 2017)



Charles Dupras

EpigELS: Epigenetics, Ethics, Law and Society

Debates falling through the cracks in bioethics: A comprehensive literature review



Vardit Ravitsky

INTRODUCTION

Context: Epigenetics is revealing molecular mechanisms through which developmental and living environments may influence gene expression and disease occurrence later in life. This field of study has recently captured the attention of the media and social scientists, while remaining sparsely discussed in bioethics.

Aim: We conducted a comprehensive literature review to highlight the most important (potential) epistemological and normative implications of epigenetics.

Method: We searched Google Scholar (and reference tables in selected papers) and found 78 peer-reviewed articles addressing these implications; published by anthropologists, lawyers, philosophers, political scientists and sociologists, from 2000 to 2015. The relevant content was extracted, coded and analyzed using the software NVivo (QSR Intl). Some representative quotes are presented in this poster.

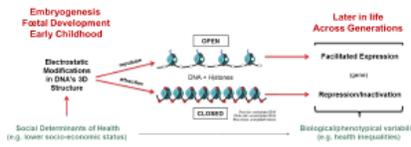


Figure 1: Epigenetic programming is influenced by the developmental environment; some acquired detrimental variants may be transmitted to future generations

CONCLUSION

Epistemological implications: By providing further insights into the ways by which the social context in which people live influence gene expression, epigenetics may contribute to the reconciliation of a long-standing dichotomy in social and political theory, i.e. the dualist relation between nature and nurture. This shift is analyzed through three perspectives, i.e. the potential implications of a socialization of the biological, a biologization of the social, and/or a superimposition nature-nurture.

Normative implications: Epigenetics may have normative implications related to at least five 'areas of concerns' in bioethics: distributive justice, moral responsibility, regulatory mechanisms, stigmatization/discrimination and confidentiality/privacy.

EpigELS: The number, diversity and sensitivity of both (potential) epistemological and normative implications of epigenetics call for greater attention by bioethicists.

RESULTS

EPISTEMOLOGICAL IMPLICATIONS

Impact on evolution theory

...there is now an overwhelming amount of evidence in support of the epigenetic character of evolution and ontogeny; of the multiple, integrated dimensions of evolution, and of the role of the organism's own embodied action and of culture in creating change within and across generations.

Lerner et Overton, 2014, p. 2

Impact on biological determinism

Over the course of the twentieth century, molecular reductionists have time and again made headway by black-boxing the social. Epigenetics, it seems, has the potential to bring about an end to this situation, but it remains to be seen whether it will transcend the hegemony of molecularized biological determinism.

Lock, 2013, p. 304

Reconfiguring social space

People do not need to translate their somatic self-understanding into a way of life any longer. Ways of life themselves are already standardised and correlated directly with their epigenetic effects on the human body. I suggest the term somatic sociality to mark this phenomenon.

Newöhner, 2011, p. 292

Reconfiguring social time

It is a model for how social things (food, in particular) enter the body, are digested, and in shaping metabolism, become part of the body-in-time, not by building bones and tissues, but by leaving an imprint on a dynamic bodily process.

Landecker, 2010, p. 177

Normalization, categories and biopolitics

...while it might seem that these new epigenetic models of plastic life should eliminate race by eliminating notions of discrete kinds given in nature, it appears that epigenetics offers a new form of racialisation based on processes of becoming rather than on pre-given nature.

Mansfield et Gutman, 2015, p. 6.

Metaphors/discourse instrumentalization

Epigenetics [...] can be seen as a site of (sometimes) competing discourses and expectations regarding what the science is, what it can do, and what its implications are for society [...] promissory discourses circulate widely – galvanising research support and civil engagement, but also emerging contestation and critique.

Pickens, 2014, p. 481

Methodological implications for research

...the co-productivist framework will allow us to unpack how the processes of gathering, standardizing and certifying epigenetic evidence will align with political, legal and economic rationalities in bringing about new settlements (or possibly reinforcing existing ones) across some of the most persistent dichotomies [...] – normal versus pathological (or enhanced), safe versus dangerous, natural versus artificial, individual versus collective.

Meloni et Testa, 2014, p. 445

Figure 2: Number of peer-reviewed articles relevant to the field of EpigELS, published by scholars in Social Sciences and Humanities, from 2000 to 2015

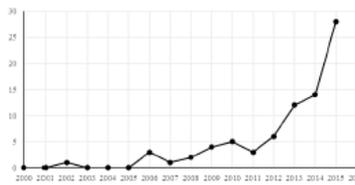


Table 1: Epistemological implications of epigenetics

Perspectives	Epistemological implications (coding)
Socialization of the biological	Impact on evolution theory Impact on biological determinism
Biologization of the social	Reconfiguring social space Reconfiguring social time
Superimposition nature-nurture	Normalization, categorization and biopolitics Metaphors and discourse instrumentalization Methodological implications for research

Table 2: Ethical, legal and social implications of epigenetics

Areas of concerns	Ethical, legal and social issues (coding)
Distributive justice	Environmental and social justice Intergenerational justice Collective responsibility
Moral responsibility	Parental responsibility Individual responsibility Laws, rules and policies
Regulatory mechanisms	Relevance of the 'tort law'
Stigmatization and discrimination	Parental stigmatization/Gender discrimination Racism and eugenics
Confidentiality and privacy	Sharing/protecting epigenetic information

NORMATIVE IMPLICATIONS

Environmental (and social) justice

Environmental justice requires an even playing field for all members of society, so that less advantaged individuals do not bear the burden of toxins, which may cause epigenetic changes and adverse health consequences.

Erwin, 2015, p. 670

Intergenerational justice

Policies for the health of future people are recommended if we take intergenerational justice seriously [...] epigenetic research [...] might provide technological breakthroughs that will permit fulfilling our duties more efficiently.

del Savio et al., 2015, p. 587

Collective responsibility

...the responsibility [...] to enable healthy working conditions, housing standards, decent schools, and other structural conditions contributing to real possibilities for all people to live an epigenetically responsible, healthy life, ultimately rests on the state.

Hedlund, 2012, p. 181

Parental responsibility

...the moral responsibility could shift from those entities responsible for the environmental exposures to the parents who failed to respond 'appropriately' to the risk by preventing or terminating the pregnancy.

Rothstein et al., 2009, p. 26

Individual responsibility

...there might be an expectation that at risk individuals, who have the capacity to deal with epigenetic risk, but ignore their responsibility, could be found negligent and asked to substantially contribute to those health costs...

Gesche, 2010, p. 284

Laws, rules and policies

In order to provide justice and ensure that those who are liable are held responsible, indeed to prevent future harms from occurring, laws that acknowledge the implications and effects of epigenetics must be discussed and formed.

Doel, et al., 2015, p. 274

Relevance of the 'tort law'

...the time lag between the tortious action and the harm makes it difficult to understand how a potential victim of epigenetic harm could sue within the statute of limitations.

Erwin, 2010, p. 379

Parental stigmatization/Gender discrimination

...epigenetics research situates the maternal body as a central site of epigenetic programming and transmission and as a significant locus of medical and public health intervention...

Richardson, 2015, p. 210

Racism and eugenics

No longer seen as 'natural' variation (simply given in genes), difference is treated as a form of biological damage, reflecting environmental disruption [...] difference is treated as the molecular confirmation of deviance and degeneracy.

Mansfield et Gutman, 2015, p. 12

Sharing/protecting epigenetic information

Ideally, solutions that provide the benefits of open-access sharing while protecting the interests of research participants will be developed. [...] These include developing standard consent information materials and data-access agreements...

Dyke et al., 2015, p. 151

Affiliations: Charles Dupras is a Postdoctoral Fellow of the Centre de recherche en éthique (CRE) and is affiliated to the Centre of Genomics and Policy (CGP), Genome Quebec and McGill University Innovation Centre, Montréal, Québec, Canada; Vardit Ravitsky is the Director of the Ethics and Health axis of the Centre de recherche en éthique (CRE), and is an Associate Professor in the Bioethics Program, School of Public Health, University of Montreal, Montréal, Québec, Canada. **References:** Full references of quoted articles (and all publications included in this review) will be provided on demand by Charles Dupras. **Acknowledgements:** Charles Dupras benefited from a 3-years scholarship and the Jonathan-Lemas supplementary grant from CHR for his thesis on the translation of knowledge from epigenetics. He is now holding a 1-year postdoctoral fellowship by the CRE, and was recently awarded a 2-year FRQ-S and a 3-year CHR postdoctoral fellowship to pursue his research about the EpigELS at CGP at McGill, under the supervision of Professor Yann Joly.



Annexe 3: Épigénétique sociale et racialisation

(Commentaire 1 – *AJOB* – première page)

The American Journal of Bioethics

Race Real, June 7. Social Science Research Council. Available at: <http://raceandgenomics.ssrc.org/Krieger/#31>

Marks, J. 2013. The nature/culture of genetic facts. *Annual Review of Anthropology* 42:247–67.

Montoya, M. 2011. *Making the Mexican diabetic: Race, science, and the genetics of inequality*. Berkeley, CA: University of California Press.

Nelson, A. R., A. Y. Stith, and B. D. Smedley, eds. 2002. *Unequal treatment: Confronting racial and ethnic disparities in health care (full printed version)*. Washington, DC: National Academies Press.

Omi, M., and H. Winant. 2014. *Racial formation in the United States*, 3rd ed. New York, NY: Routledge.

Perez-Rodriguez, J., and A. de la Fuente. 2017. Now is the time for a postracial medicine: Biomedical research, the National Institutes of Health, and the perpetuation of scientific racism. *American Journal of Bioethics* 17(9):36–47.

Williams, D. R., and S. A. Mohammed. 2013. Racism and health I: pathways and scientific evidence. *American Behavioral Scientist* 57 (8):1152–73.

Race in the Postgenomic Era: Social Epigenetics Calling for Interdisciplinary Ethical Safeguards

Katie M. Saulnier , McGill University
Charles Dupras , McGill University

Perez-Rodriguez and de la Fuente (2017) rightly and importantly point to socioculturally constructed fallacies and methodological biases in medical science that contribute to the perpetuation of fraught associations between the scientifically dubious concept of human race, and biological (innate, genetic) variations in disease susceptibility or response to pharmacological treatments. Calling for a “postracial medicine,” they argue that researchers in the lab and physicians in the clinic should remain focused on the individual patient’s “idiosyncratic genetic and environmental milieu,” rather than fraudulently seeking clustering similarities in biological vulnerability among groups of people sharing a physical resemblance (e.g., skin color).

While we profoundly agree with the authors on the scientific and ethical problems of unjustified generalizations in the design and conduct of research, as well as in the interpretation and translation of scientific findings, we found problematic the disconnection between biological and social sciences upon which the authors seem to rely when they write that considerations of race should be left “to the appropriate fields of public health and medical sociology” (37). In this commentary, we bring attention to emerging concerns about the potential reification of the concept of race “based on processes of becoming rather than on pre-given nature,” by studies at the intersection of biology and society, in the nascent field of social epigenetics (Mansfeld and Guthman 2015, 6). We call for more (not fewer) interdisciplinary studies and debates that should result, we argue, in the development of

encompassing ethical and legal safeguards against racial science and racist interpretations of science more generally—that is, including but not limited to racial (bio)medicine. Reciprocally informed, collective and coordinated efforts on the part of researchers from diverse epistemological standpoints are (possibly more than ever) required, in the “postgenomic era,” to anticipate, characterize, prevent, and eventually address a threat that, it seems, could itself be transcending disciplinary divisions.

Over the past 10 years, scientific research in the field of social epigenetics has shed light on molecular mechanisms, such as DNA methylation, through which living conditions and social structures can impact gene expression and confer different biological vulnerability to specific diseases to some “social groups” (Landecker and Panofsky 2013). In 2016, the National Institutes of Health (NIH) announced an important funding opportunity for investigations in that field: more specifically, for studies “focused on identifying and characterizing the mechanisms by which social experiences ... affect gene function and thereby influence health trajectories or modify disease risk in ethnic/racial minority and health disparity populations” (NIH Grant PAR-16-356, available at <https://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PAR-16-356.html>). Such research at the crossroads of the biological and the social could provide additional insights into the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) theory and convincing arguments, this time at the molecular level, for implementing public policies addressing the social determinants of health disparities (Dupras, Ravitsky, and Williams-Jones 2014).

Annexe 4: Obstacles biopolitiques à la bioéthique de Potter

(Commentaire 2 – *AJOB* – première page)

Public Health Ethics Bridge

Grodin, M. A., D. Tarantola, G. J. Annas, and S. Gruskin, eds. 2013. *Health and human rights in a changing world*. New York, NY: Routledge.

Lee, L. M. 2017. A bridge back to the future: Public health ethics, bioethics, and environmental ethics. *American Journal of Bioethics* 17 (9):5–12.

Mann, J. M., S. Gruskin, M. A. Grodin, and G. J. Annas, eds. 1999. *Health and human rights: A reader*. New York, NY: Routledge.

Mariner, W. K., and G. J. Annas. 2016. A culture of health and human rights. *Health Affairs* 35:1999–2004.

Willen, S. S., M. Knipper, C. E. Abadia-Barrero, and N. Davidovitch. 2017. Syndemic vulnerability and the right to health. *Lancet* 389:964–77.

World Health Organization. 2015. *Health and human rights fact sheet no. 323*, 1 December. Geneva, Switzerland: WHO. Available at: <http://www.ohchr.org/Documents/Publications/Factsheet31.pdf>

Biopolitical Barriers to a Potterian Bioethics: The (Potentially) Missed Opportunity of Epigenetics

Charles Dupras, McGill University

Bryn Williams-Jones, University of Montreal

Vardit Ravitsky, University of Montreal

Lee (2017) calls for greater attention to the shared epistemological and normative grounds of both public health ethics and environmental ethics, and to Potter's original conception of bioethics, which, as she rightly observes, has been largely disregarded in contemporary North American bioethics scholarship and practice. In a previous publication we also argued in favor of reviving the Potterian approach to bioethics; we built a case grounded in "the relatively new field of molecular epigenetics [that] provides novel information that should serve as additional justification for expanding the scope of bioethics to include environmental and public health concerns." (Dupras, Ravitsky, and Williams-Jones 2014)

Epigenetics research is demonstrating that biological variability and health inequalities cannot be explained solely by changes in the DNA sequence. In fact, a set of biochemical modifications occur during development and throughout life "over" DNA (*epi*-genetic), such as DNA methylation, and are instrumental in allowing (or impeding) access to the genes. When a particular gene is being methylated, the three-dimensional (3D) structure of DNA densifies to the point where, as a parchment, it cannot be read anymore—that is, it is silenced. Most epigenetic modifications occurring during development are normal and necessary to confer on each cell or tissue its specific biological function.

Over the past 20 years, however, many epigenetic variants have been associated with increased risk and incidence of cardiovascular, metabolic, hormonal, immune/

inflammatory, and neuropsychological conditions (Portela and Esteller 2010). Some of these variants have been associated with exposure to toxic environmental contaminants, such as diesel exhaust and pesticides (Bollati and Baccarelli 2010). Even more interesting (although still poorly explained), studies are showing that familial circumstances (e.g., parental behavior, child abuse) and social adversity (e.g., stress, socioeconomic status, racism) could also effect epigenetic programming in a significant manner, leading to long-term adverse health outcomes (McGowan and Szyf, 2010). In light of epigenetics findings, a classic genetic model—by which specific gene mutations produce disease (e.g., Huntington's) or increase risk (e.g., BRCA1/2)—seems inadequate (or at a minimum insufficient) to explain and address the most common diseases that affect us.

Epigenetics has thus begun to receive attention from a growing number of researchers in the social sciences and humanities, because it provides empirical evidence that the traditional dichotomy between "nature" (biology) and "nurture" (familial and sociocultural contexts) has been largely overstated. Epigenetics demonstrates that nature and nurture are intimately and inextricably interrelated (Landecker and Panofsky 2013). As such, it has been hailed by some as a potent driver—and ultimate symbol in the postgenomic era—of a long-hoped-for paradigm shift, from simplistic gene-centric perspectives of individuality and health, to more ecosystemic and interactionist models according to which preventive and biopsychosocial

