

## EPIGENDER

(ANR AAPG 2022)

Frédéric BOURDIER

Le projet **EpiGender**, appelé « Influence des normes de genre sur les marqueurs épigénétiques de santé » est un programme de recherche interdisciplinaire qui s'étale sur 5 ans, accepté pour financement par l'ANR en juin 2022. La porteuse du projet est une anthropologue généticienne, Raphaëlle Chaix du CNRS, avec qui j'ai déjà travaillé pour un autre projet interdisciplinaire ANR SoGen (2010-2015) mentionné plus haut. L'équipe CNRS a deux équipes partenaires : une du Museum National d'Histoire Naturelle (MHN) et la seconde conduite par moi-même (représentant l'IRD). EpiGender bénéficie bien entendu de partenariats Sud – vis-à-vis de qui des liens scientifiques sont déjà établis depuis 12 ans avec le précédent projet SoGen – avec la faculté des sciences de la santé à Phnom Penh, le département de sociologie de l'université de Vientiane ainsi que l'institut de santé tropical du Laos.

A l'instar de SoGen, le travail de terrain d'EpiGender se situe au Cambodge et au Laos, auprès de huit peuples autochtones (six dans le nord-est du Cambodge, et trois dans le nord du Laos), populations cambodgiennes que Frédéric Bourdier connaît de longue date, et qui ont déjà été sollicitées pour les enquêtes SoGen.

### Insertion dans l'UMR

Les recherches de mon UMR d'appartenance sont dédiées à l'étude multidimensionnelle des processus de développement différenciés dans les sociétés du Sud. Le projet EpiGender s'insère en toute logique, mais également sous un angle de recherche tout à fait nouveau, dans *L'axe « genre, inégalités et développement »* qui confère une place centrale à la question du travail (accès, conditions) en lien avec les inégalités multiformes, sociales, sexuelles, communautaires, économiques, et de santé.

### Bref rappel des faits

Avant d'aller plus loin, une brève explication de ce qu'est l'épigénétique s'avère nécessaire. Epigénétique découle de « épigénèse », concept Aristotélien repris par Waddington dans les années 1940, selon une définition qui est très différente - et dont il serait trop long de montrer ici la complexité - de celle affirmées et présentées aujourd'hui, notamment les de plus en plus nombreuses explications galvaudées que l'on retrouve sur internet. Rappelons seulement que notre patrimoine génétique, ou génome, se compose de 46 chromosomes hérités de nos deux parents sur lesquels on compte environ 20 000 gènes qui, soulignons-le, ne représentent qu'une petite partie du génome. Des recherches récentes démontrent que, loin d'être figé comme la génétique a pu l'avancer jadis, notre génome est un système dynamique *et* interactif. Plus encore, en schématisant à l'extrême, cette régulation de l'expression de nos gènes est réversible. Cette découverte révolutionnaire, mise à jour récemment et bien après Waddington, s'appelle l'épigénétique. Si la génétique correspond à l'étude des gènes, l'épigénétique s'intéresse à une « couche » d'informations complémentaires qui définit comment ces gènes vont être utilisés par une cellule ou ne pas l'être (donc être exprimés ou non). L'épigénétique permet d'expliquer, par exemple, pourquoi deux jumeaux qui partagent le même génome ne sont jamais parfaitement identiques, vu qu'un même génome peut s'exprimer différemment. Les changements dans l'activité des gènes sont en partie liées à ces modifications épigénétiques (ou marques épigénétiques), n'impliquant pas de changement dans la séquence d'ADN, qui peuvent être transmises (lors de divisions cellulaires). Elles peuvent être transitoires ou pérennes, c'est-à-dire qu'elles persistent lorsque le signal qui les a induites disparaît.

L'ensemble de ces modifications épigénétiques constituent l'épigénome. Les modifications épigénétiques sont induites par l'environnement au sens large : nos cellules reçoivent en permanence toutes sortes de signaux sur leur environnement (y compris le social et le culturel, comme on va le voir plus bas) de manière à ce qu'elles se spécialisent au cours du développement (cellule de la peau, cellule du foie, cellule du cœur...) ou ajustent leur activité à la situation. Nos comportements, tout comme nos pensées, nos émotions, figurent également parmi ces signaux pouvant conduire à des modifications dans l'expression de nos gènes. Ce, pour le meilleur : éviter la maladie à laquelle nous sommes prédisposés, comme pour le pire : la déclencher en activant les gènes de la maladie, alors qu'ils « dormaient » jusqu'ici. Des études, parmi d'autres, sur le diabète, le vieillissement et la transmission intergénérationnelle du stress ont fourni des preuves scientifiques sur cette potentialité de reformulation génétique dont nous disposons tous.

De tels comportements ne s'examinent pas uniquement par le prisme individuel mais aussi par des configurations sociétales et culturelles (mouvantes, évolutives) dans la mesure où toute manifestation de vie partagée relève de conventions, de normes régissant la vie collective – elles-mêmes soumises à questionnement par des acteurs/sujets disposant d'une certaine marge de manœuvre.

En moins de dix ans, la révolution épigénétique a en partie bouleversé certaines convictions de la biologie : l'environnement où nous évoluons et interagissons, les aliments que nous consommons, les comportements et croyances que nous adoptons, les relations affectives et sociales que nous tissons sont autant de facteurs qui modulent, réveillent ou bloquent l'activité de nos gènes. On pourrait être tenté de dire, à travers un langage à la limite du credo scientifique, que, la « dictature » des gènes n'existe pas autant qu'on le croyait jusqu'à présent (même si l'enchaînement des nucléotides joue aussi un rôle dans la constitution du phénotype). L'esprit agirait, à certains égards, sur la matière. Nos « croyances » contrôleraient alors une partie de notre biologie et non l'inverse comme la sociobiologie a vainement tenté de montrer. Dis autrement, si nous avons bien hérité des chromosomes parentaux, cela ne représente plus la fatalité que nous imaginions. Ce que nos géniteurs nous ont légué, ce n'est pas une mélodie mais un instrument – sur lequel nous pouvons jouer une infinité de musiques ! Des musiques qui peuvent perdurer, voire se transmettre d'une génération à l'autre, ce qui prend à rebrousse-poil tout le dogme génétique né dans les années 1950. Un demi-siècle après la découverte de l'ADN, l'épigénétique révèle que nous avons la liberté de nous réinventer : il ne serait pas impossible que notre mode de vie compte peut-être autant, que notre hérédité, même si une telle assertion mérite encore d'être étayée, comme nous envisageons de le faire, avec les limites inhérentes (temps, matériels, financement...) à la réalisation d'une étude plus complète, avec le projet EpiGender.

En somme, oui l'épigénétique montre la capacité de l'environnement à moduler l'expression génique, pour autant la part exacte de notre phénotype liée respectivement à la séquence d'ADN, aux marques épigénétiques et à l'environnement est encore à l'étude. Une des tâches de travail d'EpiGender, conduite par des scientifiques du CNRS, travaillera sur cet aspect. Par ailleurs, l'épigénétique peut aussi être très déterministe : un environnement traversé en début de vie nous « programmerait » par des marques épigénétiques à être adapté à cet environnement selon l'hypothèse de la DoHad (et à développer des maladies en cas de fluctuation environnementale). En d'autres termes, et de manière imagée, tout ne serait pas « beau » au royaume de l'épigénétique, et, encore une fois, il faut se méfier des effets de mode si facilement accessibles sur internet.

## **EpiGender**

Le projet fut écrit en synergie (notamment par l'entremise de la généticienne de de moi-même, anthropologue, et la manière dont l'interdisciplinarité s'est mise en place, autant dans le montage que dans la mise en chantier du projet déjà évoqués plus haut dans le dossier Mémoire et Travaux, ne sera pas reprise ici. Je vais plutôt effectuer un survol très rapide du socle théorique (état des lieux des connaissances) avant d'envisager une mise en problématique et méthodologique adoptée par EpiGender.

### *Cadre théorique*

Un fait mondialement reconnu stipule que les hommes et les femmes présentent des disparités en matière de santé. Les femmes vivent plus longtemps que les hommes de 4,85 ans en moyenne. Cet écart de longévité entre les sexes n'est pas spécifique à notre espèce, mais est partagé avec de nombreuses espèces de mammifères. Cet écart est lié d'une part à des facteurs génétiques et hormonaux. Les explications évolutionnistes supposèrent pendant longtemps que parce que les

hommes sont soumis à une pression de sélection sexuelle plus élevée, ils ont développé une stratégie « vivre vite, mourir jeune ». Pour l'espèce humaine, il a été fréquemment suggéré, avec maintes études à l'appui, que même si les femmes vivent plus longtemps, elles ont globalement une moins bonne santé que les hommes. *Ce paradoxe mortalité-morbidité* est illustré par le degré plus élevé de perte fonctionnelle et de difficultés à effectuer des tâches observées chez les femmes âgées. De même, alors que les hommes sont plus à risque pour les maladies cardiovasculaires, les femmes ont une incidence plus élevée de maladies inflammatoires ainsi que pour les dépressions.

Ce raisonnement ne s'applique pas à l'individu lui-même – imaginativement isolé et maître de sa destinée – mais se retrouve à l'échelle des populations humaines. Ce qui signifie que tout cela à voir avec l'organisation, le fonctionnement et le rapport au monde entretenus par différentes sociétés.

De telles variations *suggèrent que les facteurs socioculturels jouent aussi un rôle dans l'état de la santé différentiel des hommes et des femmes*. Les normes de genre sont les règles dites et implicites qui façonnent les comportements des filles et des garçons, des femmes et des hommes, y compris la façon dont ils doivent agir, paraître et même penser ou se sentir. Étant donné que la domination masculine est presque universelle dans les populations humaines et que l'autorité et le pouvoir sociopolitique (au-delà du ménage) sont généralement entre les mains des hommes, *les normes de genre auraient tendance à favoriser les hommes par rapport aux femmes* : ces dernières bénéficient d'un accès plus faible aux ressources, d'une moins grande autonomie, de moins d'investissement parental ainsi que d'un moindre soutien social (dans la plupart des populations, les femmes quittent leur lieu de naissance pour rejoindre leur mari lorsqu'elles se marient).

Pour estimer l'effet des normes de genre sur les inégalités en matière de santé, des données quantitatives provenant de populations présentant des variations dans les normes de genre mais partageant des environnements écologiques, économiques et culturels similaires sont nécessaires. *L'organisation sociale varie d'une population humaine à l'autre et constituerait à ce titre un bon indicateur des normes de genre*.

EpiGender envisage de tester cette conjoncture. Dans les systèmes patrilineaires, les ressources sont souvent transmises à la lignée masculine, de sorte que les femmes exercent un contrôle moindre sur les ressources que dans les systèmes matrilineaires, au sein desquels les ressources sont transmises par lignée féminine. De plus, les femmes des systèmes patrilineaires bénéficient d'un soutien social plus faible que dans les systèmes matrilineaires, car elles quittent souvent leur maison et leur village natal pour rejoindre le village de leur mari lorsqu'elles se marient, et passent souvent leur vie d'adulte loin de leur parenté originelle. Bien que le niveau exact d'autonomie, de contrôle des ressources et de soutien social des femmes varie d'une population matrilineaire à l'autre, les femmes des systèmes patrilineaires sont exposées à des normes de genre plus contraignantes, qui peuvent se traduire par un stress psychosocial ainsi qu'une inflammation chronique plus élevée que dans les systèmes matrilineaires. Les hommes sont moins susceptibles d'être affectés par une telle variation dans les organisations sociales car quelle que soit la règle de descendance, ils sont plus habilités que les femmes à contrôler les ressources et à occuper une position d'autorité sur les affaires sociopolitiques. Et même si les hommes des sociétés matrilocales sont théoriquement censés se déplacer vers le lieu de résidence de leur épouse lorsqu'ils se marient, la plupart des mariages dans ces populations matrilineaires sont géographiquement endogames, ce qui permet aux hommes de rester dans leur village natal et de conserver leur statut social assorti d'un soutien familial de proximité. Notons que cette constatation, loin d'être une idée en l'air, a été mise en évidence lors de la précédente ANR SoGen.

Par conséquent, les normes de genre affectant les hommes devraient être moins dépendantes des organisations sociales que les normes de genre affectant les femmes. Cependant, les données biologiques sous-jacentes à ces différences restent floues. Les mécanismes épigénétiques, qui comprennent une variété de processus – tels que la méthylation de l'ADN et les modifications des histones – sont connus pour réguler l'expression des gènes de manière stable et potentiellement réversible sans altérer la séquence d'ADN primaire. Ils ont gagné en pertinence dans les études médicales en raison de leur rôle central dans le lien entre les changements environnementaux, comprenant les expériences de vie et les états psychologiques, avec la santé humaine. Grâce à des processus épigénétiques, des facteurs socioculturels et environnementaux s'incarnent. Il a été démontré dans d'autres études en Asie mineure, par exemple, que l'exposition au stress psychosocial module les profils épigénétiques associés à une inflammation accrue et peut conduire à une

accélération de *l'horloge épigénétique*, qui est un biomarqueur du vieillissement biologique fortement associé au risque de certaines maladies chroniques et à la mortalité.

### *Problématique*

Dans un contexte où les quelques certitudes avancées par la science se mêlent à des zones encore obscures, le projet vise à évaluer – et éclaircir – de façon plus précise (alliant contexte et cadre de vie, dynamiques de changement, variation interindividuelle...) l'influence des normes de genre sur les marqueurs épigénétiques de santé des femmes et des hommes. Ce projet s'appuie en partie sur des données de notre précédent projet ANR SoGen ayant déjà collecté des données (informations ethno-démographiques, échantillons de salive) dans 12 populations d'Asie du Sud-Est, partageant le même environnement et mode de production, parlant des langues austro-asiatiques apparentées mais présentant des organisations sociales hétéroclites. EpiGender combinera cet ensemble unique de données ethno-démographiques (déjà obtenues) avec des données génétiques et épigénétiques, ainsi qu'avec de nouvelles données complémentaires (et mises à jour) sur les normes de genre et le niveau individuel de stress psychosocial, pour tester les trois hypothèses suivantes :

- Les différences de profils épigénétiques sont plus importantes lorsqu'on compare les femmes des populations patrilinéaires et les femmes des populations matrilineaires/matrilocales que lorsqu'on compare les hommes des populations patrilinéaires et les hommes des populations matrilineaires/matrilocales, car les normes de genre impactant les femmes dépendent plus des organisations sociales que du genre normes affectant les hommes.
- Les profils épigénétiques spécifiques aux femmes des populations patrilinéaires ont des implications fonctionnelles putatives sur le stress, le vieillissement et l'inflammation, car les femmes des organisations patrilinéaires sont confrontées à un niveau de stress psychosocial plus élevé que les femmes des populations matrilineaires/matrilocales en raison de normes de genre davantage orientées vers les hommes. Cet effet devrait être particulièrement fort pour les femmes des populations patrilinéaires qui ont épousé un homme d'un autre village et qui ont quitté leur village natal.
- L'horloge épigénétique tourne plus vite chez les femmes des populations patrilinéaires par rapport aux femmes des populations matrilineaires/matrilocales, alors qu'aucune différence n'est observée chez les hommes. Cet effet devrait se retrouver pour les femmes des populations patrilinéaires ayant épousé un homme d'un autre village.

Il est important de noter que ce projet est un des tous premiers à évaluer par cette méthode d'investigation l'influence des normes de genre sur la santé des femmes et des hommes, en utilisant des marqueurs épigénétiques de la santé. Il vise à mettre en lumière les facteurs socioculturels qui influencent la santé humaine de manière spécifique au sexe en reliant trois domaines d'investigation scientifiques : les perspectives anthropologiques sur les normes de genre, la science du stress et l'épigénétique sociale. Je vais m'attarder ici sur ce qui constitue ma contribution, à savoir la perspective anthropologique relative aux normes de genre.

Afin d'isoler l'effet des normes de genre sur la santé humaine, tout en contrôlant d'autres variables agrégatives possibles, on se propose de comparer des populations présentant des organisations sociales variables mais partageant un environnement écologique et économique similaire. L'une des principales composantes de l'organisation sociale choisie comme base de référence dans le projet est la règle de descendance associée à une règle de résidence, qui affine les enfants à des groupes de parenté. La descendance peut être cognatique, patrilinéaire ou matrilineaire, ce qui signifie que les enfants sont respectivement affiliés à la famille paternelle et maternelle, au groupe de parenté du père uniquement ou au groupe de parenté de la mère uniquement. La règle de résidence indique où les couples mariés s'installent, elle peut être néolocale (dans un lieu différent des villages natals de l'épouse et de l'époux), patrilocale (l'épouse déménage pour vivre avec son mari au moment du mariage), matrilocale (le mari déménage pour vivre avec son épouse). Le statut des femmes peut être impacté négativement (et c'est ce que l'on entend valider, pondérer ou contester ) lorsque le système de résidence est patrilocal et la filiation patrilinéaire, étant donné que les femmes exercent probablement un moindre contrôle sur les ressources, reçoivent un investissement parental plus faible et bénéficient d'un soutien familial moins important que dans les systèmes matrilineaires car elles doivent quitter leur village natal lors du mariage si le mari réside dans un autre village.

Tout ceci laisse entendre, mais cela reste encore à vérifier moyennant enquêtes socio-anthropologiques de terrain, que les normes de genre affectant les femmes devraient être plus dépendantes des organisations sociales que les normes de genre affectant les hommes.

### *Travail de terrain*

EpiGender, s'appuiera sur les populations déjà échantillonnées (avec prise de salive déjà effectuée une décennie auparavant) dans le cadre du projet précédent SoGen afin de vérifier si les femmes des populations patrilineaires et patrilocales ont des profils épigénétiques prédictifs d'un risque accru de morbidité/mortalité par rapport aux femmes des populations matrilocales et/ou matrilineaires, du fait aux normes de genre moins favorables auxquelles elles sont exposées.

Ce afin de tester l'hypothèse selon laquelle les normes de genre (« en faveur » des hommes) associées aux organisations patrilineaires/patrilocales conduisent à des formes associées à un risque plus élevé de morbidité/mortalité chez les femmes. Là encore, des données ethnographiques complémentaires concernant les normes de genre et le niveau individuel de stress psychosocial doivent pour cela être recueillies par celui qui vous parle pour l'interprétation des résultats.

Il est important de noter que comme les populations matrilineaires sont de plus en plus rares de nos jours, l'inclusion de ces dernières dans le protocole de recherche constitue une occasion unique pour évaluer l'influence des normes de genre via cette pratique sociale sur les marqueurs épigénétiques de la santé.

Afin de réunir des données contextuelles et comparatives concernant les normes de genre et le niveau individuel de stress psychosocial, la tâche de travail anthropologique se décompose en quatre grands moments, avec le souci premier de s'assurer que les individus puissent vraiment se sentir libre de s'exprimer sur ces questions sensibles, tout en apportant des corrections pour les biais de genre inconscients.

- *Inform*er les villageois de ce nouveau projet, en veillant à ce que les intéressés soient en mesure de recevoir des informations claires et transparentes et décident librement de leur adhésion, tout en débattant avec les autorités locales de la pertinence scientifique de la recherche ;
- *Collecter* de données empiriques concernant les normes de genre et le niveau individuel de stress psychosocial. Pour chacune des trois organisations sociales dominantes, des données qualitatives (observation participante, échange, conversation, entretien de mise au point) seront réunies dans chaque village afin de préparer un questionnaire susceptible de quantifier les données sur la base d'indicateurs pertinents autorisant la mise en comparaison. Dans un second mouvement, quantitatif, environ 40 hommes et 40 femmes d'au moins 4 villages différents (pour chaque organisation sociale) seront interviewés. L'élaboration du questionnaire s'inspire de travaux antérieurs sur les normes de genre dans les populations préindustrielles, sur les mesures de stress psychosocial, tout en étant actualisé suite aux données ethnographiques identifiées sur le terrain ;
- *Interpréter* les données dans le champ disciplinaire et le transférer en concertation avec les autres disciplines conviées (les différences de perception importent) ;
- *Disséminer* les résultats en cours et finaux. Ces phases distinctes de dissémination sont considérées essentielles vu que la collecte d'informations relève avant tout d'une entreprise de recherche *collaborative* (partenaires locaux, autorités provinciales...) et *contributive* (les populations ont leur mot à dire avant, pendant et après). Comme avec SoGen, ces moments de restitution seront organisés sous forme d'échanges et de débats à partir desquels le point de vue des villageois enquêtés sera écouté et, si l'occasion se présente, réajusté et incorporé dans l'analyse du projet.