



HAL
open science

Epigénétique et individuation : analyse épistémologique et transdisciplinaire de l'identité biologique individuelle à partir du modèle clone

Béatrice De Montera

► To cite this version:

Béatrice De Montera. Epigénétique et individuation : analyse épistémologique et transdisciplinaire de l'identité biologique individuelle à partir du modèle clone. Philosophie. Université Panthéon-Sorbonne - Paris I, 2022. Français. NNT : 2022PA01H227 . tel-04127138

HAL Id: tel-04127138

<https://theses.hal.science/tel-04127138v1>

Submitted on 13 Jun 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Paris 1 Panthéon Sorbonne

Ecole doctorale de Philosophie

Discipline : Philosophie des sciences

Thèse

en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en philosophie de l'Université de
Paris 1 Panthéon Sorbonne

soutenue le 15 décembre 2022 par

Béatrice de Montera

Epigénétique et individuation.

**Analyse épistémologique et transdisciplinaire de l'identité
biologique individuelle à partir du modèle clone**

Directrice de thèse : Anne Fagot-Largeault

Jury de thèse :

Rapporteur : Bernard Feltz, Professeur, Université de Louvain, Belgique

Rapporteur : Xavier Guchet, Professeur, Université de Technologie de Compiègne

Examinatrice : Bernadette Bensaude-Vincent, Professeure, Université de Paris 1

Examineur : Raphaël Larrère, Directeur de recherche, INRAE

Examinatrice : Marie-Hélène Parizeau, Professeure, Université Laval, Canada

A mon père

A Michel, Théodore et Gabrielle

Remerciements

Je remercie profondément Anne Fagot-Largeault de m'avoir acceptée en thèse et de m'avoir donné l'envie de faire deux thèses jusqu'au bout. Ce fut très long, mais très inspirant pour moi, en espérant qu'il en sera de même pour vous chère Anne. Merci pour votre bienveillance et votre rigueur.

Mes pensées vont à Jean Gayon, que je n'ai pas eu le temps de bien connaître, mais qui je le sais, avait à cœur que je réussisse cette thèse et qui me l'a fait comprendre à sa manière.

Je remercie chaleureusement Bernadette Bensaude-Vincent pour ces conseils précieux en tant que membre du comité de suivi tout au long de la thèse et jusqu'au bout avec sa relecture du manuscrit. Merci d'avoir été là pour moi.

Je remercie également Thierry Magnin, qui m'a soutenue dans le comité de suivi bien sûr mais qui surtout a toujours été d'une bienveillance stimulante.

J'en profite pour redire la reconnaissance que j'ai vis-à-vis de Jean-Paul Renard de m'avoir acceptée en thèse de biologie à l'INRA et d'avoir voulu vivre cette aventure d'une thésarde pluridisciplinaire avec enthousiasme, même si cela n'a pas été facile. Je le remercie également pour ces conseils de bibliographie avant le rendu final.

Je remercie Hélène Jammes pour ces conseils sur l'épigénétique et sur la bibliographie avant le rendu final.

Un grand merci également à Florence Haimet pour son soutien et pour l'intérêt montré par l'unité MetaGenoPolis pour ce travail de thèse. Et dans la continuité, je remercie également Alexandre Cavezza et toute l'unité MetaGenoPolis pour la qualité de l'accueil que j'ai reçu et que je reçois encore.

Un chaleureux merci à Joël Doré pour sa relecture d'une partie de la thèse et pour les remarques qui donnent envie d'écrire plein d'articles –cette fois, je devrais avoir le temps !

Je remercie également l'Université catholique de Lyon, Olivier Artus et Valérie Aubourg, pour le temps qui m'a été accordé pour les derniers mois de thèse.

Et enfin, je remercie tous les proches et amis qui m'ont soutenue si fort pendant ces 6 derniers mois : merci à mon frère et à ma mère, à ma cousine Anne-Marie, toujours là pour moi, à Sylvie pour son soutien indéfectible malgré les difficultés, Marie-Do et Louis pour le soutien logistique et affectif, à Françoise et Gérard pour le soutien alimentaire et affectif, à Emilie, Mariam, Océane, à Céline et Nicolas pour avoir gardé Théodore et Gabrielle, à ma kiné Arielle Attal qui m'a coachée pour que les cervicales et les poignets tiennent et au Mulot facétieux qui m'a suivie, encouragée, et qui a pédalé avec moi toutes ces semaines durant.

Merci à tous, c'est ce qui a fait la différence je crois.

Et enfin, merci à Michel, Théodore et Gabrielle, et Bombaï depuis septembre, pour votre soutien, votre compréhension et votre amour. Cette fois c'est certain, je ne ferai plus jamais ça.

Résumé :

L'avènement du clonage par transfert nucléaire (SCNT) chez les Mammifères en 1997, repose la question de la transmission dirigée de l'identité biologique. Pourtant, l'existence de différences individuelles entre clones et par rapport à l'animal donneur de noyau révèlent l'importance du mode de genèse de l'individualité biologique. L'application de critères philosophiques et biologiques anciens et récents de l'identité biologique au modèle des clones SCNT permet de montrer comment ces animaux échappent à la détermination biologique en développant une individuation singulière ; ils fournissent non pas un modèle de l'identité biologique mais celui de toute *individuation épigénétique* dans des conditions environnementales contraintes. L'épigénétique en tant que discipline scientifique récente, fournit des signatures moléculaires d'une dynamique de l'être que l'on ne peut plus ne pas prendre en compte dans la science et dans la philosophie aujourd'hui. On propose ici une ontologie du mode de venue à l'être où l'on inclut le mode d'individuation dans le statut des êtres et où les modifications épigénétiques sont des dispositions à déclencher des relations constructives pour l'individuation et à s'adapter en un temps court. Cela nous permet de poser les fondations d'une philosophie de l'individuation épigénétique inspirée de Gilbert Simondon, dans laquelle l'action de l'individu joue un rôle dans le devenir biologique de l'individu et de son milieu associé, dans sa genèse et sa différenciation dans les zones d'interface avec l'environnement, y compris à travers la relation symbiotique qu'il peut avoir, en tant qu'organisme, avec ses microbes endosymbiotiques.

Publications de la thèse et associées à la thèse

Publications de biologie sur les clones ou l'épigénétique commentées dans la thèse de philosophie

- de Montera B., "Genomics and Ethics: the case of cloned and/or transgenic animals", *Comparative and Functional Genomics*, 4, 2003: 26-30
- de Montera B., L. Boulanger, JP. Renard, A. Eggen, "Genetic identity of clones and methods to explore DNA", *Cloning and Stem Cells*, 6, 2004: 133-139
- de Montera B., D. El Zehery, S. Müller, H. Jammes, G. Brem, H-D. Reichenbach, F. Scheipl, P. Chavatte-Palmer, V.Zakhartchenko, O.J. Schmitz, E. Wolf, J-P. Renard, S. Hiendleder, "Quantification of Leukocyte genomic 5-Methylcytosine levels reveals Epigenetic Plasticity in Healthy Adult Cloned Cattle", *Cellular Reprogramming*, 12(2), 2010: 175-181

Publications d'épistémologie et d'éthique sur les clones pendant la thèse de biologie et les post-doc d'épigénétique et de bioéthique

- **de Montera B., "Génétique et éthique: le cas de l'animal cloné et transgénique", *Questions de bioéthique, Cahiers du GRISE*, 3, 2003 : 89-108 (en Annexe 3)**
- **de Montera B., "Le clonage, une fausse immortalité", in *Etudes sur la mort, Thanatologie*, 124, 2003: 65-80 (en Annexe 2)**
- de Montera B., "La génétique et l'illusion d'immortalité", in *Vers la fin de l'homme ?*, dir. J. Rozenberg et B. Hervieux, Editions De Boeck, France, 2005, p.101-126
- de Montera B., "Le clone : entre prédétermination, déphasage et différence ontologique", in *Représentations du corps, Le biologique et le vécu. Normes et normalité*, dir. G. Boëtsch, N. Chapuis-Lucciani, D. Chevê, Presses Universitaires de Nancy, France, 2006, p. 69-72
- de Montera B., "Le clonage animal : de l'animal de laboratoire, à l'animal de production à l'animal de compagnie", in *L'être humain, l'animal et la technique*, dir. M-H Parizeau et G. Chapouthier, Collection bioéthique critique, Laval University Press, Canada, 2007, p.97-119
- de Montera B., Hue I. et Renard JP., "Chimeras in developmental biology: scientific objective and ethical issues", in *Chimbrids- Chimeras and hybrids in comparative European and international research – scientific, ethical, philosophical and legal aspects*, 2009, J. Taupitz and M. Weschka Editors, Springer
- Lhoste E. & de Montera B., "L'expérimentation animale : une responsabilité à dire et à partager", Rubrique "Un Autre Regard", in *Natures Sciences Société*, 19, 2011 : 165-172

Publications de la thèse (2012-2022)

- **de Montera, B., « L'hérédité épigénétique : un changement de paradigme ? », in *Dossier Bergson ou la science ?, Implications philosophiques*, 2014, ISSN 2105-0864, pp.27-49. (en Annexe 4)**
- **de Montera B., «Pre-Political Topology Emerging from Biotechnology's Secretions», *SubStance*, 46 (1), Issue 142, 2017, pp. 124-139 (en Annexe 1)**
- Exbrayat J-M. et de Montera B., « L'Homme et les êtres biologiques face à leur liberté ». In *Personne et Liberté ?*, Longère F. et Copain C. (dir.), Institut Francophone pour la Justice et la Démocratie, 2020
- Gagnon P., Guillermin M., Georgeon O., Vidal J., de Montera B., *Acquisition of Autonomy in Biotechnology and Artificial Intelligence*, IDREC Proceedings, 2020
- **B. de Montera, « Individuation et émergence : la venue à la vie des clones », *Théophilyon*, XXVII(2), novembre 2022, [accepté] (en Annexe 5)**

Table des Matières

Introduction	11
1 Comment décrire et définir l'identité biologique ?.....	14
1.2 L'identité biologique : un problème de sciences naturelles ?.....	14
1.2.1 Identité et nature des êtres.....	14
1.2.2 Distinction entre les objectifs des sciences naturelles, de l'histoire naturelle et de la biologie	16
1.2.3 Identité biologique et classification des êtres vivants.....	17
1.3 L'identité biologique de l'individu vue par la biologie	20
1.3.1 Identité biologique et immunologie	20
1.3.2 Identité biologique et génétique.....	22
1.4 Définition de l'identité biologique par le génotype et le phénotype de l'individu	24
1.4.1 Identité génétique	24
1.4.2 Identité ou variabilité phénotypique ?.....	25
1.4.3 Science des particuliers concrets et ontologie	27
1.4.4 Limites techniques, scientifiques et humaines pour reconnaître l'identité biologique	28
2 L'identité biologique : le problème philosophique de l'individualité et de la singularité	28
2.1 L'identité individuelle séparée et en acte	29
2.2 L'identité individuelle comme singularité, mouvement, persistance	29
2.3 Singularité et individuation	31
2.4 L'identité en devenir :.....	32
2.5 Individuation et ontologie relationnelle.....	33
3 Critères de l'identité biologique individuelle retenus par l'analyse philosophique contemporaine de la biologie	34
3.1 L'apport et les limites de la conception évolutionnaire de l'individu	34
3.2 Les critères de l'individualité revus par l'évolutionnisme	37
3.3 Les critères de l'individualité venant de l'immunologie.....	38
3.4 Atteintes à l'identité biologique comme individuation.....	39
3.5 Test des critères d'individualité sur des cas concrets d'individualité biologique	41
3.5.1 L'évolution « dans » l'individu	45
3.5.2 Ajout des critères de l'individualité à l'échelle de la cellule et du génome	46
3.5.3 Ajout du critère de l'individuation singulière :.....	49
4 Problématique	52
4.1 Justification du modèle du clone.....	53
4.2 Questionnement sur l'identité biologique des clones	53
5 Méthodologie	54

5.1	Distinction des disciplines et ontologie des sciences	54
5.2	Phénoménologie empirique	56
5.2.1	Vers une phénoménologie technique ?	57
5.2.2	La position de l'épistémologue.....	59
5.2.3	Le renouveau de l'empirisme	60
5.3	Réexpliquer la métaphysique sous-jacente.....	61
5.4	Approche transdisciplinaire :.....	63
5.4.1	Assemblage entre science et philosophie	63
5.4.2	Transrationalité	63
5.4.3	Nouvelle topologie transdisciplinaire :.....	64
5.4.4	Circuler à travers les disciplines.....	65
6	Plan	66
1^{ère}	partie : L'identité et l'individualité biologiques au défi du clonage	68
	Introduction.....	68
A –	Le clonage comme reproduction à l'identique.....	69
I -	Le clonage dans la nature	70
1	Modalités scientifiques de l'identité biologique et de sa transmission	70
1.1	Les critères du clonage en tant que reproduction à l'identique	70
1.2	La totipotence.....	71
2	La reproduction à l'identique dans la nature	71
2.1	La bactérie, la levure et l'amibe ou la division de la cellule en deux	72
2.2	La reproduction à l'identique chez les plantes.....	73
2.2.1	La reproduction par autofécondation	73
2.2.2	La reproduction asexuée par apomixie	75
2.2.3	La reproduction par multiplication végétative ou clonale	75
2.2.4	La référence à l'âme végétative capable de nutrition et génération chez Aristote.....	76
2.2.5	Commentaire sur la transmission ou la conservation d'une identité biologique	76
2.2.6	Conclusion sur la reproduction à l'identique chez les plantes	77
2.3	La reproduction à l'identique dans le monde animal.....	78
2.3.1	Gémellité chez les animaux	78
2.3.2	La reproduction asexuée dans le monde animal.....	79
2.3.3	Conclusion sur le clonage au sens d'une reproduction à l'identique dans la nature....	80
II-	Le clonage comme biotechnologie de la reproduction	82
1	Définition des biotechnologies	82
2	Biotechnologies pour obtenir des êtres génétiquement identiques	83
2.1	Mimer la nature : clonage par scission d'embryon	83
2.1.1	Jumeaux monozygotiques par scission chez l'animal.....	83
2.1.2	Séparer les cellules d'un jeune embryon	84

2.2	Ruser et détourner la fécondation de son objectif : les lignées consanguines.....	84
2.3	Parthénogénèse expérimentale chez l'animal : ruses et limites.....	86
2.4	Inventer de nouvelles voies de développement	87
2.4.1	Construire des chimères.....	87
2.4.2	Les régénérations par transplantation de cellules ou de tissus - 1923	87
2.5	Avènement du clonage par transfert nucléaire	88
2.5.1	Pourquoi une biotechnologie pour cloner des animaux ?	88
2.5.2	Historique des premiers clonages chez l'animal : de la totipotence cellulaire à la totipotence nucléaire	89
2.5.3	Transplantation sans réimplantation – le cas des Amphibiens	90
2.5.3.1	Transplanter une cellule d'embryon dans un ovocyte pour obtenir un embryon– 1952 90	
2.5.3.2	Transplanter le noyau d'une cellule différenciée pour obtenir de multiples animaux identiques et adultes – 1962	91
2.5.3.3	Apport des expériences de clonage somatique chez les Amphibiens.....	92
2.6	Le clonage de la brebis Dolly et la fin du « tout génétique »	92
2.6.1	Evolution et limites du mot clonage.....	93
2.6.2	Premiers clonages SCNT	94
2.6.2.1	L'impossibilité et la biologie	94
2.6.2.2	Définition du clonage somatique par transfert nucléaire avec réimplantation dans l'utérus d'une mère porteuse.....	96
2.6.2.3	Passage du clonage embryonnaire au clonage somatique : la reprogrammation complète du noyau – Morag et Meran	97
2.6.3	L'impact de Dolly	98
2.6.3.1	Le symbole Dolly.....	98
2.6.3.2	Les validations nécessaires et le déferlement du clonage SCNT.....	100
2.6.3.3	Les applications du clonage SCNT comme outil biotechnologique.....	101
2.6.4	Signification biologique du clonage SCNT	103
2.6.4.1	Réversibilité de la différenciation cellulaire	103
2.6.4.2	La fin du tout génétique : du programme génétique à la reprogrammation de l'expression génique.....	104
2.6.5	Conséquences sociales du clonage SCNT	105
2.6.5.1	La confusion entre l'identité génétique et l'identité individuelle dans le discours de la société sur le clonage	105
2.6.5.2	Clonage et désir d'immortalité.....	107
2.6.5.3	La peur du passage au clonage reproductif humain et la riposte éthique.....	109
3	Conclusion sur l'apport du clonage somatique par transfert nucléaire.....	110
B	Quel type d'individualité biologique le clone constitue-t-il ?.....	111
I	Le statut du clone : de la copie au variant épigénétique.....	112
1	Le clone comme copie conforme	112

1.1	Vérifier la conformité de la copie	112
1.2	Produire des clones aussi identiques que les vrais jumeaux ?	114
1.3	Que souhaite-t-on copier à travers le clonage SCNT ?	115
II-	Les clones comme anormaux ou différents : vers une nouvelle façon d'être vivant ?	117
1	Clones normaux et anormaux	117
1.1	Les anomalies des clones.....	117
1.2	Syndrome du gros veau et la question de la souffrance	118
1.3	Descendance d'"apparence physiologique normale"	120
2	Le clone n'est pas un clone.....	122
2.1	Le travestissement du discours sur les clones.....	122
2.2	Etre un clone, c'est être déphasé ?	122
2.2.1	Hypothèse de l'altération dans la transmission d'une identité	123
2.2.1.1	Hypothèse de la différence essentielle	123
2.2.1.2	Mise en relation de composants incompatibles et individuation	124
2.3	Quel statut pour les clones ?	126
2.3.1	Objets hybrides.....	126
2.3.2	Redéfinition du possible et du naturel	126
2.3.3	La différence constitutive des clones	127
	Conclusion de la 1 ^{ère} partie	128
	2^{ème} partie : Ce que l'épigénétique dit de l'individu à partir du modèle clone	131
	Introduction.....	131
A –	Quel est l'apport scientifique et heuristique de l'épigénétique ?	132
I-	Emergence de la contribution de l'épigénétique au phénotype.....	132
1	De l'épigénèse à l'épigénétique	132
1.1	L'épigénèse comme victoire de l'émergence sur le préformationnisme.....	132
1.2	De l'épigénèse à l'épigénétique	133
2	La transmission des variations épigénétiques, un tournant épigénétique dans la génétique quantitative et dans l'héritabilité d'origine environnementale (1997-2012)	134
2.1	Cas d'une transmission mendélienne d'une marque épigénétique à la descendance	134
2.2	Cas d'une transmission à la descendance d'une marque épigénétique sous influence environnementale directe	135
2.3	Conclusion sur le rôle de l'épigénétique dans la détermination du phénotype de l'individu et de sa descendance	136
3	L'hérédité épigénétique, un changement de paradigme ?	138
3.1	De l'hérédité génétique à l'hérédité « étendue »	138
3.2	Proposition d'une nouvelle « théorie unifiée de l'évolution » - 2022.....	140
3.2.1	Les pinsons de Darwin sont aussi des variants épigénétiques	141
3.2.1.1	Découverte de la synergie entre génétique et épigénétique.....	142
3.2.1.2	L'apport scientifique et symbolique de cette étude – Témoignage.....	143

3.2.2	Les critères de la théorie unifiée de l'évolution	144
3.3	Commentaire sur l'annonce de nouvelles théories de l'évolution	145
II-	Le statut de la science épigénétique	145
1	Analyse du discours sur l'épigénétique :	145
1.1	Ouvertures et résistances.....	145
1.2	Apport de l'épigénétique à la science existante	147
2	L'épigénétique, une discipline scientifique ?	150
2.1	Statut de l'épigénétique	150
2.2	Les questions en attente d'un changement d'idéologie scientifique	151
2.2.1	Questions épistémologiques en suspend.....	151
2.2.2	Commentaire sur les freins encore existants.....	152
B –	Que dit l'épigénétique sur l'être grâce au modèle clone ?	152
I-	Identité biologique et épigénétique	153
1	Les clones comme variants épigénétiques.....	153
1.2	Variants épigénétiques – définition	153
1.3	Plasticité épigénétique	154
1.4	Hypothèse d'un processus d'adaptation.....	156
2	L'effet clonage	157
3	Conception d'une identité biologique de temps court : l'évolution le temps de la vie .	157
4	L'individuation épigénétique des clones comme modèle pour penser l'individuation biologique	158
4.1	Hypothèse du modèle clone de l'individuation épigénétique	158
4.2	La non détermination épigénétique.....	159
4.3	Adaptabilité singulière au niveau épigénétique :.....	160
II-	Vers une nouvelle ontologie pour parler des modifications épigénétiques ?	161
1	Les individus clonés comme « variants épigénétiques » impliquent-ils une catégorie ontologique ou natural kind à part ?	162
2	Catégories possibles pour les modifications épigénétiques individuelles	162
2.1	Description de caractéristiques épigénétiques grâce au modèle clone.....	162
2.2	La question de la compatibilité des Natural Kinds avec l'épigénétique.....	163
2.3	Comment dire jusqu'où les caractéristiques épigénétiques définissent l'individu ?	165
3	Est-ce que les modifications épigénétiques sont dispositionnelles ?	167
3.1	Les propriétés possibles à envisager	167
3.2	Pourquoi la recherche de propriétés dispositionnelles ?.....	168
3.3	Analyse phénoménologique de la méthylation.....	168
3.3.1	Les modifications épigénétiques : des capacités effectives ?	169
3.3.2	Réversibilité des pouvoirs potentiels de la méthylation ou de son effectivité ?	174

3.3.3	La tendance à se réaliser fait-elle partie du caractère dispositionnel de la méthylation ?	175
3.3.4	Proposition d'une définition des caractéristiques épigénétiques individuelles en prenant le cas de la méthylation.....	177
4	Que disent ces capacités des êtres naturels qui les possèdent ou les exercent ?.....	177
C-	Description d'une philosophie de l'individuation épigénétique	181
I-	Le devenir par ontogenèse et épigénèse.....	182
1	Le modèle de l'épigénèse pour l'individuation de la raison.....	182
2	L'intuition de l'individuation épigénétique	184
3	Vers une philosophie du processus ouverte à l'épigénétique	186
4	L'approche relationnelle épigénétique et la réponse développementale adaptative...	189
II-	Individuation simondonienne et épigénétique	192
1	Pourquoi et comment les articuler ?.....	192
1.1	Le lien entre épigénétique et individuation	192
1.2	Cinq articulations possibles entre l'épigénétique et l'individuation simondonienne.....	194
2	Individuation et émergence	197
	Conclusion et Perspectives	200
	Conclusion.....	200
	Perspectives : vers une approche de l'individuation épigénétique étendue à la symbiose .	204
I -	Qu'est-ce qu'une individuation épigénétique étendue dont le mode de relation est symbiotique ?.....	204
II-	Perspectives épistémologiques et éthiques de l'individuation épigénétique incluant la relation symbiotique.....	206
	Bibliographie	208

Introduction

Quels organismes nous sont donnés à l'observation dans la nature et nous aident à apprendre ce qu'est l'identité biologique, par leur ressemblance tout d'abord, mais aussi par le fait que l'on arrive à retenir ce qu'ils ont en commun ? Dans le domaine végétal, on peut citer le clonage comme bouturage, marcottage ; chez les animaux, la parthénogenèse dont un des exemples les plus connus est la colonie de fourmis, d'abeilles ou les œufs de poules donnant des poulets sans la présence d'un mâle. Ou encore, les vrais jumeaux. Ces modèles biologiques de l'identité biologique qu'ils soient anciens ou contemporains, partagent un point commun : ils illustrent la permanence d'une identité et la réplication de cette identité si possible sans altération, ce qui du point de vue de la science permet justement de l'étudier plus aisément et de la qualifier par un discours scientifique. Mais qu'est-ce qui est identique chez ces modèles biologiques, chez ces êtres vivants-là ? N'est-ce pas la génétique ? On sait par exemple que le poids, la taille, ne le sont en fait pas. Mais alors pourquoi parler de « modèle d'identité biologique » ? Une des réponses serait dans le fait que ces modèles voient le jour au 20ème siècle, au temps du paradigme du « tout génétique », selon l'expression d'Henri Atlan (Atlan, 1999a) et que, dans ce contexte, on a réduit l'identité biologique à la question de l'identité génétique. Pourtant, on s'interroge sur les cas de parthénogenèse, y compris chez l'humain depuis l'Antiquité grecque¹ (Rostand, 1956).

Ce qui n'est en revanche pas documenté scientifiquement, ni à notre connaissance suffisamment philosophiquement, c'est le statut des différences qui existent malgré tout dans les cas observés d'identité biologique. Or ces différences ont un statut d'anomalies lorsque l'humain s'est mêlé du processus puisque l'on visait l'obtention de l'identité biologique. Ces différences individuelles, malgré une identité biologique recherchée, révèlent l'importance de la question de l'individualité pour caractériser justement cette identité biologique. Comment donner une place à ces différences individuelles dans les recherches en biologie ? Voici certaines des questions que cela pose : un être vivant peut-il répondre à certains critères de l'individualité et pas à d'autres ? Est-ce que l'identité biologique des individus vivant est liée aux modes d'existence de ces êtres ? Ou encore la question de

¹ La parthénogenèse est une reproduction sans la présence directe d'un mâle. Jean Rostand cite en tant que cas de parthénogénèse « incomplète ou rudimentaire », les môles identifiés par Plin comme des masses organiques amorphes dont accouchent parfois les femmes et dont on a pensé qu'elles pouvaient se former chez les femmes « en dehors de tout rapprochement sexuel » : J. Rostand, « Sur l'histoire des idées relatives à la parthénogenèse dans l'espèce humaine », *Revue d'histoire des sciences et de leurs applications*, 9 (3), 1956, p. 221

l'identité de l'individu biologique est-elle mal posée ou n'est-elle pas discutée comme elle le devrait en fonction des résultats récents de la science ?

Pour faire l'examen de ces questions, nous choisissons le modèle de l'identité biologique qu'est le clone animal, tel qu'il a été conçu par l'Institut national de recherche agronomique dès 1998, sa représentante bovine étant Marguerite² (Declan, 1998). Le clonage dont on parle ici, est plus précisément, une technique de reproduction à l'identique du génotype grâce au transfert de noyau contenant l'information génétique d'une cellule d'un donneur, dans un ovocyte préalablement énucléé. Nous choisissons le clone comme modèle pour des raisons biologiques et pour des raisons philosophiques. Les raisons qui ont trait à la biologie sont que nous avons nous-mêmes, de par notre parcours de doctorante à l'INRA, dans le Laboratoire de Biologie du développement et Reproduction dirigé par Jean-Paul Renard, une connaissance précise de la technique du clonage et de son contexte scientifique, technique et humain. De plus, le modèle clone étant expérimental, à la différence des jumeaux spontanés, les expérimentations ont permis de progresser dans la compréhension biologique de nouveaux concepts comme la reprogrammation de l'expression génique ou la plasticité épigénétique, comme nous allons le discuter dans ce mémoire. Les raisons du choix du modèle clone sont liées également à l'expérience de philosophie de terrain sur l'épistémologie de la recherche sur le clonage et à l'expérience du travail dans le groupe d'éthique et expérimentation animale³ à l'INRA⁴ de Jouy-en-Josas entre 2005 et 2009, que j'ai pu acquérir. L'expérience de terrain en biologie et en philosophie sur les clones animaux, et plus précisément ici sur les vaches clonées de l'INRA, est selon nous, un prérequis pour l'élaboration d'une phénoménologie scientifique telle que je la présenterai à la fin de cette introduction.

² La vache clonée Marguerite conçue dans le laboratoire de Jean-Paul Renard est présentée au salon de l'agriculture en février 1998, voir B. Declan, « French clone provide support for Dolly », *Nature*, [News], 392, 1998, p.113

³ Ce groupe de travail en éthique de l'INRA de Jouy-en-Josas, le GREEA, est à l'origine de 2 publications : [communication par affiche] E. Lhoste, B. de Montera, S. Pleinet, O. Rampin, « Promouvoir la discussion éthique au sein d'un collectif de recherche : les actions conduites au sein du centre de recherche INRA de Jouy-en-Josas », 34^{ème} congrès de l'Association Française des Sciences et Techniques de l'Animal de Laboratoire, 4-6 juin 2008, Strasbourg, France ; E. Lhoste & B. de Montera, "L'expérimentation animale : une responsabilité à dire et à partager", Rubrique "Un Autre Regard", *Natures Sciences Société*, 19, 2011 : 165-172

⁴ Institut national de recherche agronomique jusqu'en 2019, appelé depuis le 1^{er} janvier 2020 et la fusion avec l'IRSTEA, l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation, et l'environnement (INRAE).

Notre questionnement sur le statut qu'il faut donner aux différences individuelles, qui existent malgré des cas d'identité biologique observés, prend une dimension nouvelle avec le cas du clone animal. Si l'on considère que l'on peut reproduire l'identité biologique d'un individu par clonage, est-ce à dire que lors d'un clonage, qui est une technique qui permet de reproduire le génotype d'un individu, on transfère son identité biologique ? Si c'est le cas, on se retrouverait alors avec le paradoxe bien connu de l'unité et de l'unicité de l'identité : quel statut donner au clone, s'il enlève à l'original, l'unicité de son identité biologique ? Quel est le statut des différences individuelles dans l'identité biologique des clones ? Et si elles ne sont pas génétiques, quel statut ont-elles ?

Nous allons tout d'abord dans cette introduction, nous atteler à l'analyse de l'identité biologique telle qu'elle a été décrite dans les sciences de la nature et telle qu'elle a été approchée par différents philosophes. Cela nous permettra de dégager les principaux critères que nous retiendrons pour caractériser l'identité biologique dans sa dimension dynamique qu'est l'individuation et pour caractériser sa singularité. Grâce à une méthodologie phénoménologique et transdisciplinaire que nous expliciterons, ce sont ces critères biologiques et philosophiques de l'identité biologique qui nous aideront dans la première partie de ce travail, à mieux comprendre la place que constitue l'avènement du clonage avec ce qu'il a amené de doute, de surprises et de succès. Nous nous appuierons sur l'étude des clones du point de vue génétique et épigénétique telle que je l'ai effectuée dans mon travail de doctorat de biologie, afin de pouvoir faire, dans une deuxième partie, à partir du modèle du clone, une analyse épistémologique et ontologique de l'apport de l'épigénétique à la question de l'individualité biologique. Cela nous permettra de développer une philosophie de l'individuation épigénétique élargie pour penser l'identité individuelle.

1 Comment décrire et définir l'identité biologique ?

1.2 L'identité biologique : un problème de sciences naturelles ?

1.2.1 Identité et nature des êtres

L'identité d'un être est ce qui fait que c'est être est celui-là et pas un autre et qu'il restera celui-là dans le temps. On dit également que la nature d'un être est ce qu'il est par lui-même⁵ en prenant, en cela, le mot nature dans son sens de nature intime des choses et des êtres

⁵ A. Cuvillier, *Dictionnaire philosophique*, Paris, Armand Colin, 1956, p.155

(Cuvillier, 1956). Chez Aristote, la nature intime des êtres se traduit non pas par *phusis*, la nature physique, source du mouvement et de la vie, mais par *eidos*, que l'on a traduit par la *forme* ou *l'essence*⁶ (Aristote, 1974), (Pellegrin, 2007) : « Par métaphore enfin, toute essence prend généralement le nom de nature, parce que la nature d'une chose est, elle aussi, une sorte d'essence. »⁷ L'essence étant cette raison d'être stable dans le temps qui fait que l'être est comme il est.

Il existe un second sens au mot nature, comme nature des choses simples. Chez Descartes en effet, les natures simples ou « choses simples »⁸, sont des essences dont nous avons des idées claires et distinctes et auxquelles se ramènent tous les êtres (Descartes, 1953). L'identité des êtres est alors cette nature intime ou essence, qui apparaît immuable malgré les aléas de la contingence et qui peut être composée, chez les êtres complexes, de natures simples, ce qui permet de les étudier par une approche scientifique.

Enfin, il existe un troisième sens du mot nature comme celui d'un tout, soumis à des lois. Descartes l'écrit « Nature »⁹ car il veut, à la fois montrer une relative autonomie des changements de la Nature et à la fois, maintenir un principe de conservation de cette Nature créée par Dieu sinon dans son état, du moins dans ses lois (Descartes, 1963). Ce troisième sens de nature correspond à ce qu'on l'on appelle aujourd'hui l'environnement¹⁰ et dans une perspective immanente, on peut dire qu'elle nous pénètre en tant qu'êtres vivants.

Mais qu'en est-il plus précisément de l'identité biologique d'un être vivant ? Si nous passons en revue les trois sens du mot nature, susdits, il ne paraît pas tout d'abord, possible, de décrire et d'étudier une essence par une approche de biologie, puisque par définition, la nature intime des êtres ne se laisse pas découvrir et décrire par une approche extérieure et réductionniste¹¹. Par une approche de ce type en revanche, on peut, à la manière de la méthode analytique proposée par Descartes, découper la réalité complexe des organismes

⁶ P. Pellegrin, *Dictionnaire Aristote*, Paris, Ellipses, 2007, p.100

⁷ Aristote, *Métaphysique*, Livre Δ, 4, trad. J. Tricot, Paris, Vrin, 1974, tome I, p.254-258

⁸ Descartes, *Règles pour la direction de l'esprit*, in *Œuvres complètes*, dir. A. Bridoux, trad. Boivin et Leduc, Paris, Gallimard, 1953 ed., Bibliothèque de la Pléiade, Règle XII, 1701, p. 75-89

⁹ Descartes, *Traité du monde*, Paris, Garnier, 1963 ed., ch. VII, 1664, p.349-354

¹⁰ Dans une conception qui est celle par exemple de Dominique Bourg, dans son livre, *Quel avenir pour le développement durable*, Paris, Le Pommier, 2002

¹¹ Réductionniste au sens où elle ne peut pas appréhender toute la complexité des êtres vivants et n'en propose donc qu'une approche réduite, en étudiant des parties et composants des êtres vivants. Cette approche est appelée le « réductionnisme explicatif » par Ernst Mayr dans son livre, [1982], *Histoire de la biologie. Diversité, évolution et hérédité*, trad. M. Blanc, Paris, Fayard, 1989, tome 1, p.95

vivants en éléments simples, possibles, quant à eux, à capter et analyser. On peut également, comparer deux individus vivants pour voir ce qui varie dans un certain nombre de paramètres, au niveau de ce qui est visible et mesurable. C'est-à-dire dans un premier temps, identifier et mesurer les variations dans l'aspect physique et dans les paramètres de la physiologie faciles à mesurer comme par exemple, le rythme cardiaque ou la longueur du souffle. Mais peut-on, par cette méthode, s'approcher d'une définition de l'identité biologique des êtres vivants, au sens de ce qui stable et reconnaissable comme unique à un individu ? En d'autres termes, peut-on, si ce n'est accéder à la dimension biologique de l'essence, *a minima* reconnaître et décrire l'identité biologique individuelle par une approche scientifique empirique ?

1.2.2 Distinction entre les objectifs des sciences naturelles, de l'histoire naturelle et de la biologie

Le projet des sciences naturelles était celui, recommandé par les souverains, de « connaître et de distinguer les êtres naturels »¹², qu'ils soient vivants ou non. Y participaient donc les sciences de la Terre. Mais dans les livres de sciences naturelles, on trouvait en réalité surtout des considérations sur les êtres vivants : des parties sur la zoologie, la botanique, l'entomologie et des parties sur la médecine comme dans le livre de Georges Cuvier, *Histoire des progrès des sciences naturelles depuis 1789 jusqu'à ce jour* (Cuvier, 1829).

Aristote dans ses deux traités, *Histoire des animaux* et *Parties des animaux*, traite de la nature comme *phusis*. Dans le traité *Parties des Animaux*, il nomme bien cette étude, « la science naturelle » (*physikè théôria*)¹³ (Aristote, 1995). Mais comme *Historia* en grec, veut dire, enquête rationnellement menée sans référence particulière à des événements chronologiques, cette étude des êtres vivants s'appellera par la suite, « histoire naturelle », même si elle a des considérations fonctionnelles qui en font déjà en quelque sorte une physiologie¹⁴. La dénomination « histoire naturelle » est restée jusqu'au 19^{ème} siècle, au moment où la zoologie, notamment, prend une dimension réellement historique dans la comparaison et l'explicitation des différences entre animaux (Pellegrin, 1995).

Ainsi, les phénomènes biologiques, pendant des centaines d'années, ont été étudiés de deux manières : par l'histoire naturelle d'une part, et par la physiologie d'autre part, aussi appelée

¹² G. Cuvier, « Discours sur l'état de l'histoire naturelle et sur ces accroissements », *Histoire des progrès des sciences naturelles depuis 1789 jusqu'à ce jour*, Paris, Baudouin Frères éditeurs, 1829, p. 348

¹³ Aristote, *Parties des animaux. Livre I*, trad. J-M. Le Blond, Paris, Flammarion, 1995, p. 46, 642a27

¹⁴ Voir Pierre Pellegrin, « Introduction », in *Parties des animaux*, Livre I, Paris, Flammarion, 1995, p.9

médecine (Mayr, 1961). Ce que l'on appellera plus tard la biologie, peut donc se subdiviser en deux types d'études : l'étude des « causes proximales » des phénomènes biologiques par « les sciences physiologiques », et l'étude des « causes ultimes¹⁵ » de phénomènes biologiques visant l'explication de l'évolution des espèces, par l'histoire naturelle¹⁶.

Autrement dit, il faut faire une distinction en biologie entre les choses que l'on peut expliquer théoriquement et celles que l'on ne peut expliquer qu'historiquement (Cournot, 1979). Après avoir observé la diversité des types organiques, il faut vérifier si, avant les événements historiques ayant mené à la dispersion des types, il y avait « un plan ou un schème des organismes possible »¹⁷.

S'il s'agit d'approcher la dimension biologique de l'identité de l'être, il nous faut donc nous tourner d'abord, vers l'approche qui a en premier lieu observé et comparé les êtres vivants : l'histoire naturelle. L'histoire naturelle a produit les classifications des êtres vivants qui ont permis de mettre des noms sur les êtres vivants étudiés :

Ces noms qu'il est prescrit à l'homme d'imposer ne sont pas des signes incohérents appliqués au hasard à quelques objets isolés. Pour qu'ils deviennent réguliers et significatifs, ils exigent, comme il est dit, que les êtres aient passé devant le nomenclateur, c'est-à-dire qu'il les ait comparés ; qu'il en ait saisis les rapports de ressemblances et les différences ; qu'il les ait classés ; ce qu'il ne peut faire s'il ne les a vus ensemble, et s'il ne les a étudiés à fond. Pour bien nommer enfin, (...), non seulement il faudrait bien connaître ; on pourrait dire qu'il faudrait tout connaître. (...) ; c'est que s'ils étaient parfaits [les noms], ils représenteraient l'ensemble des choses et leur essence¹⁸.

Pour autant, est-ce que les classifications permettent de progresser dans notre connaissance de l'identité des êtres vivants ?

1.2.3 Identité biologique et classification des êtres vivants

Même si l'histoire naturelle, ne prend pas au départ pour objet d'étude, l'identification de l'identité biologique, dès Aristote, dans ses deux ouvrages sur les animaux, *Histoires des animaux* et *Parties des animaux*, elles procèdent tout de même par une démarche empirique

¹⁵ Une distinction entre causes qu'Ernst Mayr reprend à Karl Popper : voir Jean Gayon, « De Popper à la biologie de l'évolution : la question de l'essentialisme », *Philonsorbonne*, 6, 2012

¹⁶ E. Mayr, *Histoire de la biologie. Diversité, évolution et hérédité*, trad. M. Blanc, Paris, Fayard, 1989 ed, tome 1, 1982, p.105-107

¹⁷ A.-A. Cournot, *Matérialisme, vitalisme, rationalisme*, Paris, Vrin, 1979 ed., 2^{ème} section, 1875, p.75-78

¹⁸ G. Cuvier, *op. cit.*, 1829, p.350

d'observation avec des comparaisons entre organismes et à des regroupements sur la base de différents critères structurels, morphologiques, comportementaux et même d'habitude alimentaire (Mayr, 1989). Puis les critères de comparaison se diversifient et se complexifient au gré de l'évolution des théories et des connaissances. Au départ, la démarche est phénétique – les *phena* étant des variations biologiques –, puis cladistique avec l'accent mis sur la généalogie et enfin évolutionniste, avec l'apparement (Mayr, 1989).

La nature de l'être vivant s'exprime à différents niveaux que l'histoire naturelle et la physiologie ont entrepris de lister et décrire : le niveau individuel, le niveau spécifique et le niveau du genre, déjà présentés par Aristote. Ont été rajoutés ensuite l'ordre, la classe et l'embranchement (ou phylum) suivant la classification que Karl Von Linné a instaurée¹⁹. Nous avons donc hérité en histoire naturelle d'abord, puis en biologie ensuite²⁰, de cette manière de décrire la nature des êtres vivants, selon ces catégories qui sont en fait, différents niveaux d'approche de la même entité qui s'emboîtent.

Dans cette approche de classification, trois erreurs doivent être évitées. Premièrement, il ne faut pas confondre l'objectif de la classification et celui de l'identification des êtres vivants, même si de fait, le premier peut servir le second (Mayr, 1989). L'objectif de la classification pour Aristote était le suivant : exposer le contenu des observations afin « de saisir d'abord les différences réelles qui divisent les animaux et les conditions qui sont communes à tous »²¹. L'objectif est de pouvoir les regrouper. Deuxièmement, il ne faut pas confondre le niveau des éléments de la classification. Les classifications s'intéressent aux espèces, pas aux organismes, pas directement tout au moins, mais nous y reviendrons. Troisièmement, identification et identité ne sont pas la même chose : l'identification d'un être vivant par comparaison avec d'autres, n'est qu'un pas vers la caractérisation de son identité biologique.

Ainsi, la classification qui a cours dans l'histoire naturelle des organismes, même si ce n'était pas son objectif premier, permet déjà d'entrevoir les traces structurelles de l'identité biologique, notamment son *originalité* au niveau d'un embranchement et son lien avec une

¹⁹ E. Mayr, *op. cit.*, 1989, p.247-255

²⁰ Ernst Mayr date le début de la biologie dite « évolutionniste », en tant que discipline autonome qui reprend la dimension historique propre à l'histoire naturelle, de 1859 : voir E. Mayr, *op. cit.*, p.108

²¹ Aristote, *Histoire des animaux*, 491 b 10, <http://remacle.org/bloodwolf/philosophes/Aristote/animaux1.htm#II> (version consultée le 10/09/2022)

origine commune. C'est ce que montre ce passage sur la définition des Vertébrés dans le précis de Zoologie de Pierre-Paul Grassé²² (Grassé, 2000):

(...) A eux seuls, ces caractères suffiraient à marquer l'*originalité* de l'architecture du Vertébré. L'embryologie apporte un faisceau de faits attestant que les vertébrés constituent un ensemble homogène. Sans doute, dans chaque classe, les processus embryonnaires se déroulent selon des modalités particulières que conditionnent la charge vitelline, les propriétés intrinsèques des cytoplasmes et le milieu ambiant ; mais malgré les chemins suivis, les résultats sont comparables. (...) Dans le détail, les structures diffèrent, mais le plan fondamental de l'embryon reste le même pour tous. (...) Ces rapports essentiels, ces homologies profondes ne sont pas le fait d'un hasard mais traduisent une communauté d'origine. Tous les Vertébrés ont en partage un même fonds héréditaire qui se manifeste autant dans le *plan* des ébauches et dans les processus embryonnaires que dans l'architecture générale de l'adulte.²³

On trouve dans ce passage de Grassé, l'identité biologique au niveau d'un Embranchement, ici celui des Vertébrés. Cette identité biologique-là, est exprimée au niveau anatomique et sa traduction spatiale et temporelle dans un « *plan* », au cours du développement de l'individu vertébré. En revanche, elle ne permet pas de différencier cet individu vertébré-là d'un autre individu vertébré. Les classifications ont permis de faire connaître les liens anatomiques entre individus au sein d'une espèce ou entre espèces au sein par exemple d'une classe, ou d'un embranchement. Les classifications peuvent également faire apparaître un plan d'organisation et de développement commun entre individus et, en cela, elles permettent de dire quelque chose de leur identité biologique en tant que membre d'un taxon de niveau plus élevé. Mais elles ne disent rien sur l'« *originalité* » de l'individu en lui-même au sein du taxon où il se situe. Peut-on trouver au niveau de l'individu, la trace d'un *plan* qui explique l'originalité de l'architecture biologique au niveau de l'individu-même ?

²² Pierre-Paul Grassé était membre de l'Institut et ancien président de l'Académie des sciences ; il a été le coordinateur du *Traité de zoologie, anatomie, systématique, biologie* qui est une référence qui reste incontournable pour les biologistes jusqu'à il y a peu et qui est aujourd'hui dépassé pour ce qui est de la classification phylogénétique.

²³ Les mots ont été mis en italique par nous ; P.-P. Grassé, *Zoologie. Vertébrés*, Paris, Masson, 2000, 3^{ème} édition, 1976, p. 17

1.3 L'identité biologique de l'individu vue par la biologie

La biologie est considérée comme l'ensemble des sciences de la vie ; elle étudie les propriétés des êtres vivants²⁴ en eux-mêmes, en relation avec d'autres et avec leur milieu (Vogel, 1994). La biologie comme terme et comme enseignement, apparaît autour de 1802 chez Rienhold Treviranus²⁵ et chez Lamarck²⁶ {de Lamarck, 1802}; (Fagot-Largeault, 2002). Selon Jean Gayon, son émergence comme discipline correspond à la conviction que l'ordre vivant a eu une originalité phénoménologique voire ontologique (Jean Gayon, 1999). Nous reviendrons sur ces deux aspects lors de l'examen des critères philosophiques de l'identité biologique.

Il y a deux disciplines de la biologie qui se sont développées toutes deux au 20^{ème} siècle et qui ont su mesurer certaines des caractéristiques ou propriétés spécifiques à un individu : ce sont l'immunologie et la génétique.

1.3.1 Identité biologique et immunologie

L'apport de l'immunologie à la question de l'identité biologique est expliqué de façon très approfondie par Thomas Pradeu dans sa thèse sur les limites du soi²⁷ (Pradeu, 2009). Il définit l'immunologie à plusieurs endroits, qu'il s'agisse de la définition des immunologistes aux commencements de la discipline dans les années 1930 où l'on met l'accent sur la capacité d'échappement aux pathogènes, ou qu'il s'agisse de sa définition descriptive en termes de liaison de récepteurs immunitaires aux motifs antigéniques²⁸. Nous retiendrons ici quant à nous, l'idée principale selon laquelle l'immunologie est l'étude de l'ensemble des mécanismes moléculaires qui permettent l'identification de pathogènes ou d'anomalies endogènes ou exogènes et qui permettent de les éliminer.

Il montre ainsi que l'immunité se mettant en place dans le temps, elle participe de la construction de l'identité de l'individu au sens de son individualité diachronique et de son individuation physiologique²⁹. Selon lui, l'immunité permet la singularité de cet individu au sens de la description de ce qui fait qu'il compte pour un individu. Il existe en réalité, selon

²⁴ Gunter Vogel et Hartmunt Angermann, *Atlas de biologie*, Encyclopédie d'aujourd'hui, Paris, Librairie générale française, 1994, p.3

²⁵ *Biologie oder Philosophie der lebenden Natur*, Göttingen, 1802, cité par Anne Fagot-Largeault, *L'ordre du vivant*, op. cit., 2002, p.496

²⁶ *Recherches sur l'organisation des corps vivants*, 1802, cité par Anne-Fagot-Largeault, *Idem*

²⁷ T. Pradeu, *Les Limites du soi*. Paris, Vrin et Montréal, Presses universitaires de Montréal, 2009

²⁸ L'antigène étant de façon générale, une molécule susceptible de déclencher une réaction du système immunitaire, voir T. Pradeu, *Idem*, p.22-28

²⁹ *Ibidem*, p.19 et 251-254

Thomas Pradeu, une confusion quant à la question philosophique à laquelle répond l'immunologie. En effet, l'immunologie ne démontre pas tant l'*unicité* de l'individu, ce qui est montré par d'autres approches – comme notamment la génétique –, mais surtout son *unité* comme « entité discrète et cohésive »³⁰. Ainsi, si l'on pose l'hypothèse, comme le fait Thomas Pradeu, que l'immunité est partagée par tous les êtres vivants³¹, alors l'immunologie permet de poser les contours de l'individualité des êtres vivants et de repousser les limites de ces contours. Ainsi la contribution de l'immunologie à la question de l'identité biologique est celle d'apporter un critère d'individualité, obtenu grâce au fait de définir le statut d'un individu par opposition à ce qui n'est pas lui et de continuer à le maintenir durablement tant qu'il est en vie. Le critère d'unicité de cette individualité vient du fait que le système immunitaire a très majoritairement une base génétique. Ce que l'immunologie apporte à la question de l'unicité, au-delà de ce qu'apporte déjà la génétique, c'est que l'immunité se construisant dans le temps, le critère d'individualité devient en fait un critère d'*individuation*, en tant que processus par lequel l'individu se construit tout au long de sa vie. Nous aurons l'occasion de nous arrêter sur la notion d'individuation pour la définir et étudier son principal auteur, Gilbert Simondon, dans la seconde partie de cette introduction (Gilbert Simondon, 2013). L'individuation évoquée par Thomas Pradeu est dite *physiologique*³² car elle concerne l'organisme comme entité fonctionnelle autoorganisée et non comme entité évolutionnaire ; et en effet, il n'a pas été rapporté que l'immunité puisse se transmettre à la descendance³³ et ait donc un impact au-delà de la vie de l'individu. Cela étant, nous reviendrons sur cette question, lorsque nous aborderons les processus épigénétiques et la question de l'héritabilité des microbiotes³⁴ qui se situent dans les zones d'interface de l'organisme avec l'extérieur.

³⁰ T. Pradeu, *Les Limites du soi, op. cit.*, p.255

³¹ Thomas Pradeu rend compte, notamment, des dernières publications qui tendent à montrer que l'on peut, selon certains auteurs, considérer le système CRISPR / Cas qui permet aux bactéries de lutter contre les virus bactériophages, comme un système immunitaire. Il généralise la fonction immunitaire dans le vivant à partir de là ; voir p. 39-41

³² Idem, p.257

³³ Concernant l'immunité basée sur la reconnaissance entre ligand et récepteurs au niveau moléculaire. En ce qui concerne en revanche les cas d'immunité sociale, celle-ci est transmissible à la descendance.

³⁴ Le microbiote est l'ensemble des microorganismes (bactéries, levures, virus notamment) vivant dans les zones d'interface avec l'extérieur (intestin, bouche, peau notamment) dans une coexistence durable et mutuellement bénéfique avec un organisme hôte. On parle de symbiose pour qualifier la relation de l'hôte avec ses microbiotes, voir Lucie Gillot et Nina Sipp, « Soigner les relations », Entretien avec Joël Doré, *Sesame*, INRAE, 11, 2022 : 21-22 {Gillot, 2022}

1.3.2 Identité biologique et génétique

C'est seulement lorsque la démarche devient génétique avec l'avènement de la science génétique au 20^{ème} siècle, que la recherche de l'identité biologique devient la recherche de l'information biologique héritable et transmissible et qu'elle coïncide avec la découverte de son codage dans un support matériel. La génétique va progresser dans la compréhension de l'hérédité et des mécanismes sous-jacents en reprenant à son compte à la fois, la théorie de l'évolution devenue la théorie synthétique et la biologie moléculaire de l'ADN dont la structure est découverte en 1953³⁵ (Watson & Crick, 1953). Les produits de cette alliance sont les arbres phylogénétiques et l'horloge moléculaire qui permet de remonter dans le temps afin d'établir depuis combien de temps un phylum a divergé d'un ancêtre commun³⁶. La génétique débloque, de ce fait, un « verrou conceptuel » lié au paradoxe de la transmission d'une identité stable au cours des divisions cellulaires qui laisse ouverte néanmoins la possibilité d'une différenciation dans le temps.

L'approche génétique de l'individu vivant va, en quelque sorte, mêler l'objectif d'identification des individus qu'avait l'histoire naturelle, et l'objectif nouveau de recherche de la trace de l'identité biologique, cachée à l'intérieur de l'être et qui échappait à la biologie jusque-là. Ce faisant, la génétique sert donc directement l'objectif de révéler la signature unique de l'identité biologique laissée à l'intérieur des êtres vivants, au niveau de ses composants que sont les cellules et au niveau de la molécule d'ADN, au cœur des cellules. La génétique contribue ainsi à la question de l'identité biologique de l'organisme en permettant de donner la preuve de son *unicité*.

Ce qui nous intéresse à ce stade, c'est l'emboîtement progressif des références théoriques de l'identité biologique au fur et à mesure que s'emboîtent également les approches du vivant au cours du 20^{ème} siècle. Voulant examiner ce qu'a apporté la génétique à la question de l'identité biologique, nous choisissons donc d'analyser maintenant ce qui a changé plus précisément dans la deuxième moitié du 20^{ème} siècle, lorsque la génétique devient une science, que se développent les outils de la biologie moléculaire, l'approche génomique et

³⁵ Ernst Mayr précise tout de même que l'hypothèse que la « nucléine » est le matériel génétique a été faite entre 1880 et 1890, suite aux découvertes de Miescher sur la présence d'acides nucléiques dans le noyau en 1869, mais qu'elle n'a pas convaincu ; voir *Histoire de la biologie, op. cit.*, p.178

³⁶ La fréquence des mutations nouvelles et la connaissance du taux de mutation au sein d'un tissu donne le temps qui s'est écoulé depuis la formation du nouveau phylum. Le problème reste le fait que l'on étudie cela sur un individu et que cela peut être l'effet d'une adaptation, individuelle et non d'une espèce.

que l'on assiste à l'avènement de l'épigénétique au sein de la génétique, puis progressivement, comme discipline indépendante ; l'épigénétique étant cette discipline récente de la biologie qui montre notamment l'influence de l'environnement local sur la régulation de l'expression des gènes sans modifier la structure de l'ADN (de Montera, 2015).

Entre 1950 et 2000, on a cherché le support de l'identité biologique (le système du code génétique) ; ce que cette identité biologique « dit » (l'information) ; et surtout, la « trace » qu'elle laisse (l'effet de l'information une fois reçue dans le système) et qui permet ensuite aux scientifiques de l'identifier dans une cellule, un tissu, un organisme entier. Ainsi, on va utiliser progressivement les empreintes digitales et les empreintes ADN ou génétiques, comme autant de signatures de l'unicité d'un être vivant. Mais on va également parler d'identité au niveau d'un tissu, avec la « signature épigénétique » (Philibert, Beach, & Brody, 2014), (Joehanes et al., 2016), (Sundar, Ramasamy, Doke, & Samikkannu, 2022). On va parler d'information cruciale pour le développement au niveau d'un gène avec l'« empreinte génomique³⁷ » (M. Monk, 1988), (D. Monk, Mackay, Eggermann, Maher, & Riccio, 2019). On va parler encore d'identité au niveau de l'ADN avec le score d'« identité de séquence³⁸ » (Hellyer, Leadlay, & Slabas, 1992). Enfin, on compare les identités biologiques à partir de la structure des chromosomes avec la comparaison du « caryotype³⁹ » (Nguyen, Nguyen, & Stranzinger, 2005). Dans le champ ouvert par la génétique et la biologie moléculaire, la signature biologique de l'identité devient donc moléculaire, nucléotidique, chromosomique, et la génétique finit par devenir l'approche préférentielle – qui remplace celle de l'histoire naturelle – par laquelle on va « typer » les individus. On va alors utiliser l'expression « DNA fingerprinting⁴⁰ » pour identifier et reconnaître des liens de parenté entre individus, mais aussi les reconnaître en tant qu'individus, aux traces qu'ils ont laissées derrière eux (peau, poils, sang, sperme...) (Vos et al., 1995).

³⁷ L'empreinte génomique ou empreinte génomique parentale est un phénomène épigénétique dans la modification épigénétique n'est pas la même sur l'allèle venant du père et l'allèle venant de la mère chez les Mammifères. Les gènes clés du développement embryonnaire sont soumis à empreinte génomique parentale, et cela explique pourquoi un clone n'ayant que le génome de la mère ne soit pas viable chez les Mammifères.

³⁸ Le score d'identité de séquence est le pourcentage d'identité obtenu quand on aligne deux brins d'ADN pour les comparer nucléotide par nucléotide.

³⁹ Le caryotype est la visualisation par imagerie, suite à une coloration, de tous les chromosomes d'un individu en deux dimensions, afin de distinguer d'éventuelles différences ou anomalies chromosomiques.

⁴⁰ Empreinte ADN (traduction personnelle).

Mais si les traces de l'identité biologique dans les organismes permettent, grâce à ces approches génétiques et génomiques, l'identification des individus et constituent ainsi des critères d'identification par la différence, elles ne permettent toujours pas pour autant, de cibler l'identité biologique elle-même. Les marqueurs génétiques en effet, sont des marqueurs *d'identification* pas des marqueurs *d'identité*. Identification de variants génétiques, identification d'un lien de parenté. L'identité biologique de l'individu n'est pas réductible à la liste de ses marqueurs génétiques, puisque sinon on ne pourrait pas distinguer un vrai jumeau de son frère, alors que ce sont bien deux individus distincts. Et dans tous les cas, pour accéder à l'identité génétique d'un individu vivant, il faudrait avoir accès à l'ensemble de l'information de son génotype⁴¹, comme nous le dit déjà Conrad Waddington en 1939 (C. H. Waddington, 1939) .

1.4 Définition de l'identité biologique par le génotype et le phénotype de l'individu

1.4.1 Identité génétique

Mais alors pourquoi parle-t-on de modèle de l'identité en biologie, comme les jumeaux monozygotiques, les parthénotes ou encore les souris consanguines ? Qu'est-ce qui est observé et mesuré scientifiquement comme identique chez ces modèles biologiques de l'identité, chez ces êtres vivants-là ? Nous allons voir que c'est en fait la part génétique, accessible, de ces individus. Plus précisément, on fait le plus souvent référence au *génotype* et non pas, à l'entièreté de la séquence d'ADN du génome de l'individu⁴².

Le mot gène nécessite, à lui seul, une analyse historique et épistémologique, que Jean Deutsch a brillamment réalisée (Deutsch, 2012), mais ce n'est pas notre propos ici d'en discuter la teneur, même si nous aurons à revenir sur l'idée de la flexibilité des concepts utilisés en biologie. Nous dirons donc simplement, afin que la définition soit opératoire dans notre étude, que les gènes sont les unités d'information dont l'ensemble constitue la partie, dite codante, du génome de la cellule.

⁴¹ La ségrégation et la recombinaison génétiques au sein des population humaines ont été si poussées, qu'il est impossible de caractériser un individu sauf si l'on décrypte entièrement son génotype, voir C. H. Waddington, *An Introduction to Modern Genetics*: London: Allen and Unwin and New York: Norton, 1939, ch. 15

⁴² Certes le séquençage du génome entier s'est démocratisé puisque le coût a considérablement baissé : on a observé dans la pratique au laboratoire à l'INRAE une division du prix de 3 fois –300 % de baisse– en 10 ans. Mais on n'envisage pas à ce stade, même en médecine, de séquencer de manière systématique le génome entier de tous les patients.

Mais comment définir le génotype qui est l'outil utilisé pour typer les individus ? La définition scientifique la plus simple que l'on trouve dans les manuels de génétique, est celle de la combinaison d'allèles portés par un individu⁴³ ; les allèles étant les différents *états* ou *formes* sous lesquels un gène peut exister⁴⁴, qu'ils soient *sauvages* – *i. e.* constitutifs –, *mutés*, ou *réversés* – *i. e.* revenus à l'état sauvage après deux mutations consécutives – (Rossignol, 1992). Ces définitions permettent de voir que le génotype, qui pourtant sert à identifier un individu, peut évoluer au niveau des allèles géniques. La fréquence des mutations reste relativement faible : de l'ordre de 10^{-9} chez les Vertébrés (Crow, 2000) et de 10^{-8} à 10^{-7} – *i. e.* 10 à 100 fois plus – chez les bactéries⁴⁵, dans un contexte non mutagène, c'est-à-dire qui n'est pas particulièrement propice aux mutations. Mais comme les organismes pluricellulaires ont jusqu'à des dizaines de milliers de milliards de cellules, on comprend que la mutation, même si elle est difficile à percevoir, est une force évolutive de l'organisme tout au long de sa vie, au gré de ses expositions à des environnements plus ou moins mutagènes.

Que pouvons-nous en conclure concernant l'identité biologique individuelle ? Certes, le génotype est un critère d'identification très précis, mais il ne pourrait prétendre à devenir le critère biologique de l'unicité de l'individu que si l'ensemble du génome est séquencé et décrypté. Or même si on séquencait le génome de tous les individus d'une population donnée, on ne pourrait pas prévoir les mutations dues à des expositions à l'environnement, ni les modifications épigénétiques qui peuvent avoir un impact sur l'aspect et la physiologie de l'individu. En réalité, il nous faut poser que l'identité de l'individu, fusse au niveau biologique, est unique mais aussi *singulière*, c'est-à-dire, impossible à prévoir⁴⁶ car elle dépend de la façon dont l'individu va se construire tout au long de sa vie, en relation avec son milieu de vie.

1.4.2 Identité ou variabilité phénotypique ?

A part le génotype, on sait que le reste, non seulement le poids, la taille mais aussi, la composition chimique stricte, la vitesse de croissance, plus généralement le métabolisme, ne peut en fait pas être identique entre deux individus vivants. Ce reste, que l'on appelle *phénotype*, dépend de l'expérience de vie, de la relation constructive avec ce que les

⁴³ J.-L. Rossignol, [1975], *Génétique*, Paris, Masson, 4^{ème} édition, 1992, p.9

⁴⁴ *Idem*

⁴⁵ J.-L. Rossignol, *op. cit.*, 1992, p.8

⁴⁶ E. Mayr, *op. cit.*, 1989, p.93

biologistes appellent, l'environnement local, et ce que certains philosophes appellent le milieu⁴⁷.

Si l'on fait un test pour voir si l'expression « phenotypical identity » ou « phenotype identity » existe dans le site de bibliographie parmi les plus utilisés des sciences de la vie, PubMed⁴⁸, avec l'outil CSV, on ne trouve pas d'association directe entre les deux mots, alors que l'on trouve en revanche, « nucleotide identity » ou amino acid identity ». Et pour cause, l'identité phénotypique est impossible entre deux individus séparés, qui n'ont, forcément, pas toujours vécu exactement dans le même environnement, comme c'est le cas même pour deux vrais jumeaux. A l'identité génétique, répond donc la question de la variabilité phénotypique. Mais c'est justement ce qui sauve la question de l'unicité en biologie. Si jamais on arrivait à concevoir deux organismes totalement identiques du point de vue des nucléotides de leurs génomes, chacun serait encore unique par son phénotype, justement, c'est-à-dire par l'expression de l'information génique dans le temps, en fonction des contraintes de l'environnement.

C'est à cela que fait référence Thomas Pradeu lorsqu'il parle de « l'expression phénotypique de l'unicité »⁴⁹ : il se réfère au processus de construction de l'unicité de l'individu au cours du temps. Ainsi, il dit que mon système immunitaire se construit et « m'individualise » par rapport aux autres êtres vivants, y compris les plus proches, y compris mon jumeau éventuel ; il appelle cela l'« unicité diachronique »⁵⁰ (Pradeu, 2009). Selon nous, il faudrait trouver un autre terme pour parler de cette identité biologique en construction et qui reflète un parcours d'individuation singulier. Comme le dit Ernst Mayr, la *singularité* est justement l'expression de l'individu qui échappe à toute prévision⁵¹, justement parce qu'elle n'est pas dans un plan, contrairement à l'information génétique qui se déroule selon un *programme*. Par la suite, nous poursuivrons donc en gardant la *singularité* comme un des critères possibles du parcours de construction de l'identité biologique individuelle.

⁴⁷ Maurice Merleau-Ponty parle de *monde* ; Gilbert Simondon, de *milieu associé*.

⁴⁸ Cette base de données en ligne, répertorie des publications en sciences de la vie principalement en langue anglaise mais également dans d'autres langues et peut remonter jusqu'au 19^{ème} siècle : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

⁴⁹ T. Pradeu, *op. cit.*, 2009, p.15

⁵⁰ T. Pradeu, *op. cit.*, 2009, p.15

⁵¹ «Singularité. Les propriétés d'un évènement unique ou d'une entité unique nouvellement apparue ne peuvent être prédites. », E. Mayr, *op. cit.*, 1989, p.93

Que dire alors du phénotype des êtres vivants dits identiques comme les vrais jumeaux ou les clones ? La question du phénotype ne va pas être celle de l'identité comme nous l'avons vu, mais plutôt celle de la *discernabilité*. Comment reconnaît-on deux individus très semblables comme étant distincts ? La réponse peut-être alors de deux ordres : comment discerner si un individu est numériquement un (et pas deux) ? Et, comment ne pas confondre les individus A et B qui ne me semblent pas différents et donc sont, pour moi en tant qu'observateur, indiscernables ? Comme nous l'avons vu, pour discerner et donc identifier de façon certaine un individu, on peut avoir recours au typage génétique, et c'est justement ainsi, que l'on va vérifier si par exemple, un individu ayant commis un crime est bien celui-là et pas un autre qui lui ressemble énormément. La question que pose le phénotype des individus est celle de la *similarité* et non de l'identité. Et donc il ne peut pas y avoir véritablement de science des phénotypes qui ne soit pas uniquement descriptive mais aussi générale et prédictive, car cela serait une science des particularités des êtres vivants et elle ne pourrait atteindre le degré de généralité souhaitée.

1.4.3 Science des particuliers concrets et ontologie

Le débat de savoir s'il peut y avoir une science des particuliers concrets que sont, par exemple, les individus vivants, est, en réalité, un débat d'ontologie et non de biologie, qui s'enracine dans l'approche philosophique et naturaliste d'Aristote. Ce débat a rejailli dans la métaphysique contemporaine, à partir du moment où on a redéfini l'ontologie d'Aristote comme science de l'être en tant qu'être mais séparée de toute considération théologique et que donc le lien entre l'universel et le particulier a été rompu comme l'explique Frédérique Nef⁵² (Nef, 2007) :

Cette aporie du particulier explique la profondeur du débat contemporain sur le particularisme ontologique, qui consiste à mettre au premier plan cette caractéristique saillante de ce qui existe : ce qui existe est particulier, dans la mesure où, malgré les ressemblances, les existants concrets diffèrent qualitativement ne serait-ce que par leur inscription dans l'espace et le temps ou le caractère individuel de leur potentiel causal.⁵³

⁵² On notera ici que ce lien est rompu pour nous, dans notre entendement, pas forcément dans la réalité qui nous environne.

⁵³ Frédéric Nef, « Présentation », in *Métaphysique contemporaine. Propriétés, mondes possibles et personnes*, dir. E. Garcia et F. Nef, Paris, Vrin, 2007, p.21

Autrement dit, en appliquant ce que Leibniz dit du principe d'identité des indiscernables {Leibniz, 1714}, si l'on veut discerner entre des individus distincts mais très semblables qui paraissent indiscernables, il faut trouver les propriétés par lesquelles ils sont distincts : "Car il n'y a jamais dans la nature, deux êtres, qui soient parfaitement l'un comme l'autre et où il ne soit possible de trouver une différence interne, ou fondée sur une dénomination intrinsèque"⁵⁴. Leibniz définit ainsi, en creux, le principe d'individuation.

Si l'on veut appliquer cette stratégie à des êtres clonés considérés comme des « copies conformes⁵⁵ », à quelles limites serons-nous alors confrontés ?

1.4.4 Limites techniques, scientifiques et humaines pour reconnaître l'identité biologique

Les limites de l'étude de l'identité biologique des êtres vivants viennent de la question de l'accessibilité de l'information tirée du génome et du décryptage de son expression pour former le phénotype. Les limites que l'on rencontre face à une telle enquête sont de différents ordres. Ces limites sont celles de la technique d'abord : peut-on réellement accéder à toute l'information qui fait que cet être-là aura tel phénotype, en partie variable dans le temps ? Ensuite, ces limites sont celle de la science : a-t-on une approche scientifique adéquate en biologie pour étudier et caractériser l'identité biologique d'individus ? Et enfin, les limites dans la réalisation d'une telle enquête sont humaines et ont trait à la discernabilité comme nous venons de le voir ; à ce que l'entendement humain va pouvoir discerner comme étant différent. La prise en compte de cette dernière limite, pose de ce fait-même, l'importance de la réponse pour l'humain : nous avons besoin de discerner afin que le lien entre les choses du monde et l'esprit ne soit pas rompu. La question de l'identité biologique est donc bien plus qu'une question de biologie, c'est une urgence métaphysique.

2 L'identité biologique : le problème philosophique de l'individualité et de la singularité

Qu'est-ce qui fait qu'un être vivant est un, unité biologique cohérente fonctionnellement, et séparé d'avec le reste du monde ? Et qu'est-ce qui fait que cet individu, même s'il paraît indiscernable d'un autre, sera unique et singulier dans sa manière d'être ? A

⁵⁴ Gottfried Wilhem Leibniz, *La Monadologie*, Bondy, MAPbook, 2020 ed., 1714, § 9, p.3

⁵⁵ J-J Colleau, Y Heyman, J-P Renard., « Les biotechnologies de la reproduction chez les bovins et leurs applications réelles ou potentielles en sélection », *Product Anim (INRA)*, 11, 1998 :41–56 ; Axel Kahn, Fabrice Papillon, *Copies conformes. Le clonage en question*, Paris, NiL éditions, 1998

ce stade, la question de l'identité biologique de l'individu peut se décliner en deux : comment délimiter l'individualité et comment expliquer ce qui fait la singularité de cet individu-là. La question de l'individualité est quant à elle, à la fois une question physico-biologique et une question philosophique, voire plus précisément, métaphysique.

2.1 L'identité individuelle séparée et en acte

Aristote a fait de l'ontologie, à la fois la science des catégories des prédicats de l'être et la science de la structure métaphysique des particuliers concrets que sont les êtres naturels (Nef, 2007). Avant tout en naturaliste, Il considérait les individus naturels comme des entités agissantes, séparées et indépendantes et en même temps, ontologiquement, il considérait les individus naturels en tant qu'actualisations de la substance hylémorphique (*ousia*) avec une identité et une unité fonctionnelle⁵⁶. En nous inspirant des travaux de Pierre Pellegrin⁵⁷, nous pouvons trouver chez Aristote quatre critères d'individualité : le ceci (cet individu-là autonome), le logos (la raison d'être ainsi), la forme (*eidos*, le principe de formation) et la définition (la structure intelligible) (Pellegrin, 1982).

Dans notre étude, nous ne retiendrons pas que le principe de formation ou forme est premier et qu'il nécessite une substance première, c'est-à-dire une essence, quelque chose en dessous et déjà là. Nous nous placerons plutôt dans la perspective ouverte par d'autres philosophes et qui, en relation avec les trois autres critères d'individualité d'Aristote, proposent de considérer l'individu se construisant. Cela nous amenera en retour, à la question de pourquoi l'individu est ainsi et comment est-il justement celui-là, de manière intelligible pour nous.

2.2 L'identité individuelle comme singularité, mouvement, persistance

Chez Spinoza, le concept d'individu est utilisé pour penser l'essence des choses dites *singulières (res singulares)*. Les corps singuliers dans l'ontologie de Spinoza, ne définissent pas des substances, mais des affections de substance, des modes de l'Étendue, laquelle est un attribut de la substance. Du point de vue de la physique, une rupture s'est faite avec le mécanisme de Descartes puisque l'étendue, cette dimension physique de la réalité, se voit dotée du principe de mouvement ou de repos. Le cadre conceptuel de l'individu dans

⁵⁶ Aristote, *Métaphysique*, trad. J. Tricot, Paris, Vrin, 1991, tome 1, p. 305-309 ; Z, 17, 1041a26-b9

⁵⁷ Pierre Pellegrin, *La classification des animaux chez Aristote. Statut de la biologie et unité de l'aristotélisme*, Paris, Les Belles Lettres, 1982 et le *Dictionnaire Aristote*, Paris, Ellipses, 2007

l'Ethique est donc celui d'une dynamique en lien avec les travaux de Huygens sur la mécanique (Gillot, 2003). D'autre part, dans la deuxième partie de *l'Ethique* (Spinoza, 1965), le corps individué est assimilé à un *assemblage* de corps qui devient un tout organisé dont la forme est *l'organisation interne* :

Si d'un corps, c'est-à-dire d'un Individu composé de plusieurs corps, on suppose que certains corps se séparent et qu'en même temps d'autres en nombre égal et de même nature occupent leur place, l'Individu retiendra sa nature telle qu'auparavant, sans aucun changement dans sa forme⁵⁸.

Spinoza pose ainsi la définition de l'identité corporelle comme proportion singulière de mouvement et de repos et l'étend à la description de la nature même du corps humain (Gillot, 2003). Dans *l'individuum*, ce tout complexe et organisé, le changement est continu et pourtant l'identité du tout perdure grâce à un principe de persistance. Aussi le corps de l'homme, en tant que chose singulière individuée, en tant que corps vivant, se situe-t-il lui-même à l'origine de sa persistance dans l'être. Dans ce cadre et contrairement à ce que dit Aristote, il n'y a pas de moteur extérieur de l'être individué. La connaissance de ce qu'est et de ce que peut le corps humain, apparaît indispensable à la connaissance de l'individualité psycho-physique de ce mode fini qu'est l'homme⁵⁹. Comme le dit Pascale Gillot :

Cette thèse de l'identité signifie que c'est simultanément, d'un même « mouvement », ou plus exactement d'une même impulsion, que corps et esprit se déterminent à agir, de telle sorte que l'unité de l'individu humain, pensant et agissant, est maintenue, en dépit de l'indépendance respective de la puissance mentale et de la puissance corporelle⁶⁰.

Nous pouvons retenir de Spinoza, que l'individu est une composition complexe, une « identité-singularité agissante⁶¹ ». Spinoza pose à la fois l'indépendance du corps et de l'esprit et l'existence d'un même individu agissant : c'est en quelque sorte une synthèse sans cesse réactualisée, qu'est l'individu. De plus, Spinoza pose le modèle de l'individu comme un tout autoorganisé et donc l'individu devient ici un *organisme*. Enfin, l'identité individuelle de l'homme se traduit dans un *conatus* apte à produire certains effets et dont l'essence réside

⁵⁸ Spinoza, *Œuvres III. Ethique*, dir. & trad. Ch. Appuhn, Paris, Flammarion, 1965 ed., deuxième partie, Lemme 4, 1677, p.88

⁵⁹ C'est la théorie de l'identité réelle du corps et de l'esprit développé dans la 2^{ème} partie de l'Ethique qui implique une théorie de l'individuation.

⁶⁰ Pascale Gillot, « Corps et individualité dans la philosophie de Spinoza », *Figures de l'irrationnel*, 3, 2003, p.47

⁶¹ Pascale Gillot, « Corps et individualité dans la philosophie de Spinoza », *op. cit.*, p.43

précisément dans cette disposition immanente à agir et persévérer dans son être⁶² (Spinoza, 1965). L'identité individuelle de l'homme repose donc sur une puissance à effectuer spontanément des actes qui procèdent non pas du libre arbitre, mais des lois de « sa nature »⁶³.

Nous nous plaçons dès à présent dans cette perspective ouverte par Spinoza, d'un individu-organisme agissant et se construisant par ses actes ce qui lui permet de persévérer dans son être. Est-ce que la capacité qu'a l'individu d'agir de manière singulière ne peut pas aller un cran plus loin et aboutir à la question de la singularité de l'individuation comme critère de l'individualité ?

2.3 Singularité et individuation

La singularité est une notion difficile à définir tant elle constitue un ensemble de propriétés qui se situent "au milieu" : « du particulier et du général, de l'unique et du sériel, de l'original et de la copie, (...) du détail et de l'ensemble⁶⁴ ». Elle peut également être un objet en géométrie en tant que point de saillance d'une courbe ou d'une surface et en cybernétique, un évènement de rupture dans le développement de l'intelligence artificielle (Hayat, 2018).

Le premier penseur de l'individuation est Jean Duns Scot au 13^{ème} siècle. Dans son livre *Le principe d'individuation* (Duns Scot, 2005), la singularité et l'individualité sont mises côte à côte, sur le même plan. Lorsqu'il étudie la question de la « distinction des anges en personnes » ou autrement dit, la possibilité d'une pluralité d'identités individuelles dans l'espèce angélique, il commence tout d'abord, par poser la question de la distinction des substances matérielles en individus⁶⁵. En d'autres termes, est-ce que la singularité peut venir de la matière ? C'est ainsi qu'il pose la première question : « la substance matérielle est-elle individuelle ou singulière de soi, c'est-à-dire, par sa nature ?⁶⁶ », où « individuelle » et « singulière » sont pris pour synonymes. Il précise également plus loin, qu'il y a la « *singularité déterminée* ou *signée* » qui est celle de cet individu-ci, et la « *singularité*

⁶² Le conatus ou désir est défini dans l'*Ethique* 3^{ème} partie, proposition VI, comme l'effort par lequel toute chose « s'efforce de persévérer dans son être » : Spinoza, *Œuvres III. Ethique*, dir. & trad. Ch. Appuhn, Paris, Flammarion, 1965 ed., 1677, p.142

⁶³ P. Gillot, *op. cit.*, p.49

⁶⁴ Samuel Hayat, Judith Lyon-Caen et Federico Tarragoni, « La singularité », *Tracés. Revue de Sciences humaines*, 34, 2018, p.7

⁶⁵ Jean Duns Scot, *Le principe d'individuation (De principio individuationis)*, trad. G. Sondag, Paris, Vrin, 2005 ed., 1295, p. 71

⁶⁶ *Idem*

indéterminée ou *vague* » qui est celle d'un individu, quel qu'il soit⁶⁷. On peut retenir qu'il y aurait donc des degrés dans la détermination de la singularité, ce qui fait penser déjà à l'idée de développement de ce qui est singulier.

L'individuation singulière ou « haecceité » sont intimement mêlées chez Duns Scot⁶⁸. Duns Scot est un réaliste modéré au sens où il n'admet pas de distinction réelle entre un universel et son instanciation dans un individu. En d'autres termes, il n'y a pas d'universaux qui ne soient instanciés dans des individus. Ce qu'apporte l'haecceité, c'est une actualisation (Roques, 2016).

Pour Duns Scot donc, parler des particuliers concrets, que ce soient des êtres vivants ou des anges, c'est parler de la façon dont ils sont singuliers, c'est donc faire l'étude de leur *individuation*. Derek Parfit pose quant à lui, qu'il n'y a pas d'identité d'une vie *a priori*, que c'est de l'ordre d'une croyance⁶⁹ (Parfit, 1971). Voyons donc à présent, si on peut définir l'identité de la vie individuelle *a posteriori* chez les individus vivants⁷⁰.

2.4 L'identité en devenir :

Selon Bergson, l'être est mouvant, il se développe, il passe du virtuel à l'actuel. Pour lui, en ce qui concerne les êtres vivants, la différence vitale ne peut être vécue et se comprendre que comme différenciation interne. Et c'est en vivant ces changements que l'on prend conscience, en tant qu'individus, de cette « tendance à changer »⁷¹. Dans la seule réalité qui est la Durée, il y a donc des différenciations possibles, créatrices notamment des identités individuelles (Henri Bergson, 2013). Voici comme Gilles Deleuze rend compte de la différenciation ontologique que propose le bergsonisme (Deleuze, 1994) :

Car ce qui coexistait dans le virtuel cesse de coexister dans l'actuel et se distribue dans les lignes, ou des parties non sommables, dont chacune retient le tout, mais sous un certain aspect, d'un certain point de vue. Aussi ces lignes de différenciation sont-elles véritablement créatrices : elles n'actualisent

⁶⁷ Jean Duns Scot, *op. cit.*, p.73

⁶⁸ La réponse de Scot consiste à dire qu'une nature commune est individuée par une « haecceité », qu'il définit comme « la propriété d'être identique à un certain individu particulier », Duns Scot, *op. cit.*, 1295

⁶⁹ Derek Parfit, "Personal Identity", *The Philosophical Review*, 80(1), 1971, p. 3-27

⁷⁰ Je reprends ce questionnement à Dominique Lestel, lorsqu'il la pose, tout-à-fait légitimement, pour questionner le fait que les animaux puissent se construire une identité grâce à des « mises en scènes personnalisées » de leur intelligence et en cela, avoir une identité singulière ; voir D. Lestel, *L'animal singulier*, Paris, Seuil, 2004, p.74

⁷¹ Gilles Deleuze, *Le bergsonisme*, Paris, PUF, 1994, p.102

que par invention, elles créent dans ces conditions le représentant physique, vital, psychique du niveau ontologique qu'elles incarnent⁷².

Hans Jonas quant à lui, fait une synthèse des critères de l'individualité : reprenant à la fois le principe agissant d'Aristote et l'impulsion à l'autoperpétuation du conatus de Spinoza, il reprend, certes, la dimension intérieure et dynamique de l'identité, mais garde également son référencement externe (Jonas, 2013). Car la référence externe de l'identité individuelle est suffisamment permanente pour répondre au principe de la localisation ou du champ des probabilités, avec les principes d'individuation que sont l'espace et le temps, tels qu'ils sont compris dans la physique. Il définit donc l'identité de l'organisme vivant comme principe interne avec « intériorité historique » et « impulsion à l'autoperpétuation » mais aussi comme « type de permanence inerte » répondant aux principes spatio-temporels externes⁷³.

L'important pour nous, suite à l'analyse de ces propositions ontologiques, a été de comprendre qu'il y a un moyen de réunir les deux tendances externe et interne de l'individualité pour concevoir l'identité de l'individu-organisme vivant en une seule question : celle de l'individuation comme moteur et création de l'identité biologique.

2.5 Individuation et ontologie relationnelle

Même si le devenir est présent dans la description de la méthode d'étude des êtres vivants qu'est la science naturelle d'Aristote⁷⁴, il est difficile de considérer l'ontologie aristotélicienne comme une ontogenèse car elle ne récapitule pas le développement des êtres. Gilbert Simondon a proposé une véritable science ontogénétique qui colle, dans son développement en tant que science, au développement-même des individus étudiés. Ce qu'il va appeler la *transduction*, est cet effort pour « penser dans la même unité, « l'objet » de la recherche et le mouvement de connaissance qui y conduit »⁷⁵. Cette science ontogénétique est rendue possible par la combinaison entre justement un principe interne de développement et un référencement externe. Mais c'est en fait plus qu'un référencement externe pour l'individu ; on devrait dire plutôt, une influence constructive de la part de ce qu'il va appeler le « milieu

⁷² *Idem*, p.105

⁷³ Hans Jonas, *Essais Philosophiques. Du credo ancien à l'homme technologique*, dir. D. Bazin et O. Depré, Ch. IX Les Fondements biologiques de l'individualité, trad. D. Lories, Paris, Vrin, 2013 ed., 1965-1973, p.248

⁷⁴ « Des deux modes de nécessité définis dans le traité sur la philosophie, aucun n'est possible ici. Il y a donc un troisième mode, précisément dans le domaine du devenir ; » : Aristote, *Parties de animaux. Livre I, op. cit.*, p.45

⁷⁵ J. Garelli, « Préface. Introduction à la problématique de Gilbert Simondon », in *L'individuation à la lumière des notions de forme et d'information*, Grenoble, Million, p.19

associé » (Gilbert Simondon, 2013). Car l'ontologie simondonienne est relationnelle, c'est-à-dire que la relation n'existe pas entre deux individus déjà constitués ; l'individu est *toujours déjà* en relation avec cet environnement local, ce « système énergétique » qui ne lui est ni intrinsèque, ni extrinsèque, mais qui est « son milieu associé »⁷⁶.

Grâce à la philosophie de l'individuation de Simondon, on peut renouveler la pensée de l'individu biologique, en n'utilisant pas la question de l'identité de l'étant de l'être, pour reprendre une terminologie heideggerienne, mais en suivant la singularité de son développement individuel, sa différenciation d'avec l'état pré-individuel du monde.

A l'issue de l'analyse des critères philosophiques de l'individualité, nous choisissons donc de retenir les critères de l'individualité suivants :

séparation, autonomie, persistance/développement, singularité, individuation.

Afin de juger de la capacité de ces critères à dire quelque chose de l'identité biologique des individus et leur faire ainsi passer « l'épreuve de la réalité », nous souhaitons appliquer ces critères à des cas limites d'individualité existants. Mais avant cela, il nous faut inclure des critères issus de la philosophie de la biologie contemporaine qui s'est attachée à tenir compte des avancées scientifiques récentes de la biologie.

3 Critères de l'identité biologique individuelle retenus par l'analyse philosophique contemporaine de la biologie

3.1 L'apport et les limites de la conception évolutionnaire de l'individu

David Hull est celui qui introduit l'idée que la théorie de l'évolution permet d'apporter une théorie unifiée comme toile de fond aux disciplines de la biologie, ce que, d'après lui, n'ont pas réussi à faire la physiologie ou la morphologie (Hull, 1978) ; (Hull, 1992). Mais il n'indique pas les raisons de l'échec de la physiologie ou de la morphologie. On peut penser que c'est parce qu'elles sont trop empiriques et trop descriptives ? Or, la « biologie de l'évolution » est dite être cette théorie qui va permettre « *d'individualiser* les individus biologiques par l'action de la sélection naturelle » comme l'explique Thomas Pradeu⁷⁷.

⁷⁶ G. Simondon, *L'individuation à la lumière des notions de forme et d'information*, Grenoble, Million, 2013 ed., 1958, p.62

⁷⁷ Mis en italique par nous, T. Pradeu, *op. cit.*, 2009, p. 259

Mais est-ce vrai et comment cela se produit-il ? Il nous semble que la synthèse moderne de l'évolution surfe, en quelque sorte, sur un présupposé non réellement décrit ou démontré : celui que la théorie de l'évolution darwinienne est la seule à avoir réussi, grâce au principe de la sélection naturelle des plus aptes à se reproduire, à unifier tous les pans de la biologie. Selon nous, c'est une thèse critiquable pour trois raisons :

1) la théorie de l'évolution n'est pas la seule tentative de donner une théorie qui soit partagée par tous les pans de la biologie, au sens de l'étude des êtres vivants. La théorie de l'évolution explique les causes des variations des êtres vivants, au niveau de leur espèce. Au temps d'Aristote, nous l'avons vu, Aristote décrit « la science naturelle » qui reprend les aspects historiques et fonctionnels de l'étude des êtres vivants avec une méthode rationnelle et une métaphysique qui lui sert de fondement. Certes après, nous l'avons vu, l'aspect historique sera plutôt ciblé par l'histoire naturelle et par la suite, au 19^{ème} siècle, c'est la physiologie, qui s'émancipe, aux côtés de la médecine. Mais pendant un temps, la science naturelle et sa méthode ont prévalu pour décrire et, grâce aux comparaisons, commencer à comprendre les caractéristiques des êtres vivants ; de même, pendant un temps, la physiologie et sa méthode expérimentale propre à Claude Bernard, ont prévalu, pour décrire les aspects fonctionnels de la biologie. Toutes deux, science naturelle et physiologie, comportaient une théorie qui justifiait leur démarche et qui était une référence à leur époque : la science naturelle aristotélicienne avait une ontologie, que l'on a déjà discuté précédemment, et la physiologie, avait la théorie du fonctionnalisme que l'on pouvait comprendre via l'étude de l'anatomie. Or il en est de même pour la théorie de l'évolution. Elle a prévalu au cours du 20^{ème} siècle, tant qu'elle a pu se baser sur les gènes ; le gène étant considéré comme l'unité replicative de l'évolution, qui peut à la fois transmettre ses copies à travers le temps et évoluer de façon structurale⁷⁸. Mais avec l'avènement de modifications épigénétiques qui peuvent, de plus, s'avérer transgénérationnelles⁷⁹, on passe à une conception plus complexe de l'explication des variations biologiques des êtres vivants où l'évolution par la sélection naturelle n'est qu'une dimension. Ceci est illustré, par exemple, par l'initiative 3^E portée par le CNRS, qui est un groupe de recherche Epigénétique, Ecologie, Evolution⁸⁰. La théorie synthétique de

⁷⁸ Le lien entre l'évolution et les gènes est largement discuté par David Hull, p. 339-341 dans son article "Matter of Individuality", *Philos. Sci.*, 45, 1978

⁷⁹ Qui passent d'une génération à l'autre ; nous reviendrons sur cet aspect de l'épigénétique dans la deuxième partie.

⁸⁰ Groupe de recherche du CNRS 3^E : <https://rtp-3e.wixsite.com/rt3e>

l'évolution doit justement, elle-même évoluer pour tenir compte du fait qu'elle n'est justement plus une théorie unificatrice de la biologie.

2) dans la perspective évolutionnaire, l'individu est cette entité qui va se reproduire et ce faisant, transmettre à la descendance, des caractères génétiques anciens et aussi nouveaux, dus justement aux processus évolutifs que sont la mutation et la sélection naturelle⁸¹. On dit de l'individu qu'il est une « unité de sélection » ou une « unité évolutionnaire ». Ensuite, on s'intéresse à ce qui permet à l'espèce d'évoluer sur des temps longs. Donc, c'est comme si on décrivait le mécanisme – et Darwin l'a fait –, le matériau –les gènes–, les agents – les individus –, mais qu'ensuite, on ne s'intéressait qu'au résultat à long terme, en gommant tout ce que cette évolution a eu de *particulier*, justement, pendant les différentes étapes de ce processus. On n'étudie donc pas réellement les causes et les principes de la contribution individuelle à l'évolution, prise comme force évolutive au niveau d'un groupe d'êtres vivants.

3) la théorie de l'évolution implique, certes, de valoriser ceux qui se reproduisent, mais ce faisant, cela empêche de se poser la question de la contribution des individus qui ne se reproduisent pas, à la construction de l'individualité des êtres à venir. Or la contribution à l'individualité des êtres à venir peut se faire, chez les humains en tout cas, par d'autres voies, qui s'appellent l'hérédité horizontale, et notamment culturelle (É. Danchin et al., 2011). Là encore, on oublie la dimension du particulier, du singulier dans l'hérédité culturelle.

En conclusion, il nous apparaît que la théorie de l'évolution apporte, il est vrai, en son temps, c'est-à-dire essentiellement au 20^{ème} siècle, une science des principes et des causes, au sens du mot grec *théôria*⁸². Elle explique, grâce à la sélection naturelle, la diversité des êtres vivants, mais en revanche, elle n'explique pas les principes et les causes des phénomènes de variation particuliers au niveau individuel, qui, pourtant, ont une importance dans l'évolution. La théorie de l'évolution ne constitue pas à ce titre le fondement qui peut faire se réunir tous les pans de la biologie, notamment ceux qui s'intéressent aux causes des variations particulières et qui sont de plus parfois singulières, au sens, d'imprédictibles.

⁸¹ C'est justement ce qu'indique David Hull, voir : « Matter of Individuality », *op. cit.*, p.340

⁸² I. Gobry, *Le vocabulaire grec de la philosophie*, Paris, Ellipses, 2000, p. 130

3.2 Les critères de l'individualité revus par l'évolutionnisme

Pour David Hull, nous l'avons vu, l'individu est à comprendre comme une unité sur laquelle agit la sélection naturelle. Les individus, David Hull les décrit comme « des entités localisées spatio-temporellement, cohésives et continues », en d'autres termes, « des entités historiques »⁸³ ». Ces entités sont cohésives car elles ne subdivisent pas. Il faut déjà préciser ici que cela ne fonctionne pas si on prend, par exemple, les espèces à reproduction asexuée qui se subdivisent pour se reproduire. Nous aurons à revenir dans notre première partie, sur les différents modes de reproduction à l'identique des êtres vivants.

Si à présent, on fait l'exercice de mettre en regard, les critères de la perspective évolutionnaire⁸⁴ avec les critères philosophiques que nous avons déjà retenus, cela donne la liste suivante de critères de l'individualité :

l'individu (critères évolutionnaires) : il est localisé (dimension spatio-temporelle), se développe (continuité), a une cohérence interne (organisation/unité), est cohésif (ne peut se subdiviser), est discret (séparation).

l'individu (critères ontologiques et métaphysiques) : séparation, autonomie, persistance/développement, singularité, individuation.

D'après notre analyse, nous ne souhaitons garder que les critères pour lesquels notre examen n'a pas décelé de contrexemple. Nous laisserons de côté la cohésion, pour ne pas exclure les êtres unicellulaires qui se divisent en se reproduisant. Par ailleurs, certains critères se recoupent, comme le fait de se développer et de persister et de s'individuer ; ou encore le fait d'avoir une cohérence interne, c'est-à-dire une organisation interne qui se maintient et d'être alors considéré comme autonome⁸⁵ (Varela, 1979), (Huneman & Nicoglou, 2020).

On aboutit alors à une liste plus réduite :

⁸³ «By individuals I mean spatiotemporally localized cohesive and continuous entities (historical entities) », D. Hull, "Matter of Individuality", *op. cit.*, p.336

⁸⁴ Nous reprenons ceux de David Hull mais aussi certains des critères décrits par Stephen Jay Gould dans *The Structure of Evolutionary Theory*, Cambridge, MA, Harvard University press, 2022 {Gould, 2022}, dont on peut trouver la liste exhaustive établie par Thomas Pradeu dans *Les Limites du soi*, *op. cit.*, p.261.

⁸⁵ L'autonomie a été associée à un type d'identité émergente au sein d'un système qui se maintient alors que ces composants peuvent varier et qui est dit organisé ou hiérarchisé, voir auto-organisé, voir F. J. Varela, *Principles of Biological Autonomy*, New-York: Elsevier North-Holland, 1979.

l'individu (critères ontologiques et métaphysiques, évolutionnaires) : localisation, séparation, cohérence interne/autonomie, persistance/développement, individuation, singularité.

3.3 Les critères de l'individualité venant de l'immunologie

La définition de l'individu évolutionnaire par David Hull est reprise par Thomas Pradeu dans son livre sur les Limites du soi⁸⁶. Dans un article ultérieur, il propose d'y ajouter les critères de l'individualité apportés par les immunologistes (Pradeu, 2016) :

unicité, délimitation, persistance⁸⁷.

On pourrait éventuellement remplacer la séparation par la délimitation, mais cela pourrait exclure certains individus aux contours plus difficiles à distinguer. Quant à l'unicité diachronique, on a vu précédemment qu'on lui préférerait la notion de singularité, qui selon nous, inclut l'unicité mais lui adjoint la notion d'imprédictibilité.

En forgeant un concept d'individu physiologique qui est rendu cohérent par son immunité et qui se construit au cours de sa vie, Thomas Pradeu prend pour modèle, l'organisme pluricellulaire, tout en expliquant que les organismes unicellulaires peuvent y correspondre aussi. Dans tous les cas, on peut poser que les organismes sont hétérogènes tout en formant un tout cohérent, ce qui permet justement leur évolution (leur individuation).

Thomas Pradeu résume les théories de l'individuation en fonction de ce qui manifeste l'individu (le phénotype visible), selon la manière dont elle fonctionne (la physiologie) et selon le rôle qu'elle a dans l'évolution (unité de sélection) : l'individuation est donc dite respectivement, individuation phénoménale, physiologique ou évolutionnaire. Il critique ainsi la position de David Hull selon laquelle il n'y a pas de théorie de l'individuation physiologique mais seulement la théorie de l'évolution. Or même s'il est vrai qu'il n'y a pas encore de nouvelle théorie de la physiologie « étendue », ce n'est pas un critère suffisant pour dire que le critère évolutionnaire est le meilleur critère d'individuation.

Pour commencer la construction d'une théorie de la physiologie étendue, Thomas Pradeu pose comme préalable le fait d'inclure les critères venant de l'immunologie. Mais Thomas

⁸⁶ T. Pradeu, *Les Limites du soi. Identité biologique et immunité*, op. cit., p.256

⁸⁷ Notre traduction personnelle pour "uniqueness", "delineation", "persistence", dans Thomas Pradeu, «Organisms or biological individuals? Combining physiological and evolutionary individuality», *Biology & Philosophy*, 2016, 31(6), p. 797-817

Pradeu dit également pourquoi il faut dépasser les critères issus de la théorie classique de l'immunité (Pradeu, 2016):

La principale difficulté réside dans le fait que la théorie du soi et du non soi enracine la question des limites d'une entité vivante dans la question de l'origine ; tout ce qui vient du dehors déclenche un rejet ; alors que tout ce qui vient du dedans ne déclenche pas de réponse immunitaire⁸⁸.

Il convient d'aller au-delà de la barrière entre les composants internes et externes du corps qui ne permet pas, notamment, de prendre en compte les communautés de microbes ou microbiotes, qui vivent sur toutes les interfaces des corps vivants et participent au fonctionnement physiologique du tout. Thomas Pradeu propose alors un concept d'individu physiologique qui permet d'inclure les communautés de microbes vivant en association avec nous et qui n'utilise pas le critère de l'origine ou du lignage cellulaire ou génétique⁸⁹. Ce concept d'individu physiologique élargi ne contredit pas celui d'individu évolutionnaire mais permet de pondérer, en quelque sorte, la composante vraiment physiologique ou fonctionnelle et la composante évolutionnaire⁹⁰.

3.4 Atteintes à l'identité biologique comme individuation

Pour compléter cet examen de l'identité biologique, il nous a paru important de tester sa vulnérabilité. Tester ce que révèle l'identité biologique quand on lui porte atteinte ou lorsqu'on la contraint, ou autrement dit, analyser la façon dont cette identité biologique s'exprime face aux contraintes, c'est-à-dire analyser le parcours d'individuation de l'être vivant, avec ses discontinuités.

On peut porter atteinte à l'identité biologique comme individuation de plusieurs façons qui interviennent à différentes échelles spatiales et temporelles.

On connaît bien l'évolution de l'identité biologique par remplacement de parties. L'histoire du bateau de Thésée racontée par Plutarque (Plutarque, 1853) a été ensuite souvent reprise

⁸⁸ T. Pradeu, *op. cit.*, 2016, p.8 du pdf (site HAL); « The main difficulty is that the self-nonsel theory grounds the question of the boundaries of a living thing in a question of origin: everything that comes from the outside triggers a rejection response, while everything that comes from the inside does not trigger an immune response. » (traduction personnelle)

⁸⁹ *Idem*, p.14

⁹⁰ *Idem*, p. 16

par Leibniz, Locke notamment⁹¹ pour montrer le problème de la persistance de l'identité au-delà de la dimension matérielle stricte :

Le navire à trente rames sur lequel Thésée s'était embarqué avec les jeunes enfants, et qui le ramena heureusement à Athènes, fut conservé par les Athéniens jusqu'au temps de Démétrius de Phalère. Ils en ôtaient les pièces de bois, à mesure qu'elles vieillissaient, et ils les remplaçaient par des pièces neuves, solidement enchâssées. Aussi les philosophes, dans leurs disputes sur la nature des choses qui s'augmentent, citent-ils ce navire comme un exemple de doute, et soutiennent-ils, les uns qu'il reste le même, les autres qu'il ne reste pas le même⁹².

Selon Hans Jonas qui reprend cet exemple dans une conférence sur les « Fondements biologiques de l'individualité » (Jonas, 2013), ce sont la similitude de la forme et l'unité de l'histoire – perçue par une succession de témoins – qui constituent la *mêmeté* de l'objet par rapport au changement de matériel⁹³. Cet exemple montre, qu'au de-là de modifications graduelles de matière, il y a continuité de l'individuation.

On peut également modifier l'identité biologique par modification de l'ADN : ainsi, si l'on change l'information de la cellule œuf initiale, on change l'identité biologique de l'individu à venir car la cellule-œuf initiale de l'individu est dite *totipotente*, c'est-à-dire contenant toutes les informations futures de l'individu et de ses parties (Le Douarin, 2000). Si la modification de l'ADN advient plus tard dans le développement de l'embryon, on ne change alors localement dans un tissu ou un organe, que l'information d'une partie de l'individu. Lors de la modification de l'ADN d'un individu, on porte atteinte donc atteinte à l'unité et à la cohésion de son individuation.

On peut modifier encore l'identité biologique d'un individu en modifiant le processus par lequel il a été engendré. Ce faisant, on touche au processus même de venue à l'être, dit ontogénétique. Cela signifie que l'on modifie le processus d'individuation-même puisque les éléments constitutifs de l'individuation – l'information, le milieu associé –, ne sont plus les mêmes. C'est le cas par exemple pour le clonage par transfert nucléaire, au cours duquel on

⁹¹ John Locke, *An Essay Concerning Human Understanding*, London, 1690 ; Gottfried Wilhelm von Leibniz, *Nouveaux Essais sur l'entendement humain*, (1765 ed.). Saint Empire, 1704.

⁹² Plutarque, *Vies des hommes illustres*, trad. Alexis Pierron, Charpentier, tome 1, 1853, p. 23 (1-39), https://fr.wikisource.org/wiki/Vies_des_hommes_illustres/Th%C3%A9s%C3%A9e

⁹³ Hans Jonas, « les Fondements biologiques de l'individualité », *Essais philosophiques, op. cit.*, 2013, p. 252

remplace le processus de la fécondation sexuée chez les Mammifères, par le transfert du noyau d'une cellule dans un ovocyte d'un autre individu, pour lequel on a ôté le noyau.

On peut enfin modifier l'identité biologique par le changement de l'identité numérique : avoir un jumeau spontané, c'est devenir deux à partir d'une cellule-œuf, tandis que faire un clone, c'est copier un génotype de façon non simultanée. Dans les deux cas, l'identité biologique semble perdre le fait d'être une et donc aussi d'être unique.

Ces cas de perturbations de l'identité biologique menacent l'intégrité corporelle de l'individu ou encore la continuité de son développement en apportant changement et discontinuités ; pourtant, l'individu perdure et reste identifié comme *le même*. Cela ouvre donc la possibilité à une conception de l'individuation, non pas seulement comme dimension historique de l'identité biologique, mais aussi comme dimension flexible de l'individu en construction, pouvant inclure des fenêtres de variabilité compatibles avec la continuité du projet de l'individu biologique, constitué par sa survie et son développement.

3.5 Test des critères d'individualité sur des cas concrets d'individualité biologique

Nous choisissons à présent de faire passer à notre liste de critères d'individualité, une épreuve de réalité, en les appliquant à l'étude de cas qui se situent à la limite de ce que l'on considère comme des individus biologiques. Dans ces cas limites d'individualité biologique, on porte atteinte à la notion d'individualité comme nous venons de le voir : soit par une multiplicité spatiale ou numérique, soit par une discontinuité temporelle. Nous procéderons en trois temps : nous testerons d'abord les critères ontologiques, métaphysiques et évolutionnaires (Tableau 1), puis l'ajout de critères venant d'approches biologiques récentes (Tableau 2) et enfin nous ajouterons le critère de la singularité de l'individuation (Tableau 3).

Pour la liste de nos cas limites d'individualité dans les trois tableaux, nous avons choisi notamment, des êtres qui ont une vie initialement délimitée, unitaire et libre mais qui ensuite, vivent de façon non séparée avec une communauté : comme le tunicier qui forme des grappes d'individus qui ensuite se fixent au sol et de façon encore plus poussée comme le corail, qui construit un exosquelette commun et protecteur pour tous les petits polypes qui ne vivront plus jamais de façon autonome du point de vue spatial. Nous avons également choisi des êtres qui sont des copies ou clones d'un autre être, qui lui est l'original : c'est le cas

des fournis ouvrières, qui sont des clones de la reine mère⁹⁴, et c'est le cas du clone par transfert nucléaire, qui est le clone de la mère donneuse de noyau. Dans le cas du clonage, l'atteinte à l'identité de l'individu original est celle de la perte de l'unicité du génotype. Et puis, il y a le cas des jumeaux issus d'un même œuf et séparés – dits vrais jumeaux– et ceux qui ne sont pas complètement séparés comme les siamois ; dans ces cas, l'atteinte est à l'unicité de l'identité biologique et dans le cas des siamois, également à la délimitation spatiale et à l'unité. Enfin, il y a les faux jumeaux qui partagent le même utérus et parfois le même chorion, mais sont deux individus issus de deux œufs différents ; dans ce cas-là, l'atteinte à l'identité se limite au partage d'une partie du milieu associé qui permet l'individuation.

Tableau 1 : Tableau qui croise des formes d'individualité complexes et des critères d'individualité ontologiques, métaphysiques et biologiques (évolutionnaires)

Formes d'individualité	localisation	Développement /Continuité	Autonomie/cohérence interne	Séparation /délimitation	Cohésion /unité /indivisible	unicité	Phénotype individualisé
corail	x	x	x vie libre	x vie larvaire	?	?	en partie
tunicier	x	x	x vie libre	x vie larvaire	?	?	en partie
Jumeau MZ	x	x	x	x	x	pas génétique	x
Jumeau DZ	x	x	x	x	x	x	x
siamois	x	x				?	
Fourmis ouvrières	x	x	x	x	x	pas génétique pas immunologique	x
Clone par NT	x	x	x	x	x	pas génétique	x

Les critères communs à tous les types d'individualité dans ce tableau sont : le développement/continuité et la localisation spatio-temporelle. Mais peut-on faire une nouvelle théorie de l'individuation basée uniquement sur ces critères ? Cela laisserait de côté tous les individus reproduits par clonage et les siamois et cela ne permettrait pas de distinguer les individus communautaires comme les tuniciers et le corail.

Le cas du tunicier est celui d'un organisme qui n'est pas unitaire, ni séparé ou du moins qui n'a pas un mode de vie séparé tout au long de sa vie. Chez le tunicier, il y a succession d'une vie libre et d'une vie fixée. Cela illustre donc la nécessité de suivre le processus d'individuation à l'œuvre par rapport au milieu et cela montre que la survenue d'une rupture dans l'individuation au niveau de l'organisation et au niveau spatial, ne change pas pour autant l'identité biologique de cet être-là.

Le cas du clone par transfert nucléaire n'offre pas de confusion possible car le clone est forcément fait après l'original, et la différenciation d'avec cet original se fait donc par la temporalité.

Le cas du jumeau siamois, qui avait déjà été analysé par Anne Fagot-Largeault (Fagot-Largeault, 2002) est plus complexe, puisque les siamois comptent pour deux mais ne sont pas complètement séparés ; leur séparation forcée fait, le plus souvent, mourir l'un deux qui s'est trouvé alors sacrifié⁹⁵. Il est très difficile de distinguer, pour nous, leur individuation et pourtant on sait qu'ils sont deux ; mais à quel niveau de leur être ? Alice Dreger, auteure d'une étude de cas sur les siamois s'est demandé si le fait d'être siamois ne fait partie de leur individualité justement⁹⁶ ? De ce fait, est-il légitime d'y porter atteinte ?

Mais qu'est-ce qui fait finalement que l'on peut quand même parler de ce tunicier-là, de ce siamois-là, de ce clone-là ? Est-ce sa capacité à agir, à évoluer et donc à devenir ? Si c'est bien cela, cela paraît compatible avec la notion de processus d'individuation tel que le décrit

⁹⁵ Anne Fagot-Largeault, « L'ordre du vivant », in *Philosophies des Sciences I*, Paris, Gallimard, Folio Essais, p.574

⁹⁶ Cité par A. Fagot-Largeault, op. cit., p. 574 : A D. Dreger, « The limits of individuality : ritual and sacrifice in the lives and medical treatment of conjoined twins », *Studies in History and Philosophy of Biological and Medical Sciences*, 29(1), 1998, p.1-29

Gilbert Simondon. Le critère de l'individualité serait donc plutôt l'individuation, avant le fait d'être un organisme, un, cohérent et séparé.

Mais comment aller encore un cran plus loin et arriver à rendre compte de l'apport de ce qui est particulier et singulier à l'évolution des êtres vivants et donc à leur individuation en tant que construction de leur identité biologique ? N'est-ce pas un problème d'échelle, ne faut-il pas aller voir ce qui se passe à l'intérieur de l'individu pour mieux comprendre ce qui fait son individualité en cours de construction ?

3.5.1 L'évolution « dans » l'individu

Comment décrire le processus de l'évolution à son niveau le plus particulier, c'est-à-dire dans l'individu au moment même où il se construit, et qu'est-ce que cela apporte à la question de l'identité biologique ?

Nous avons vu précédemment que la théorie de l'évolution, y compris la théorie synthétique, n'explique pas les principes et les causes des phénomènes de variation particuliers au niveau individuel, qui ont une importance dans l'évolution et qui sont de plus parfois singuliers, au sens d'imprédictibles. Leo Buss a écrit en 1987 un livre qui s'appelle *L'évolution de l'individualité*, où il explique de façon méthodique et progressive, comment la question de l'individualité a évolué, dès le moment où la théorie de l'évolution a accepté de prendre en compte la biologie du développement (Buss, 1987). La biologie du développement a pour terrain d'investigation ce qui est à l'échelle de l'individu en construction et donc ce qui est particulier chez lui dans la façon dont il se développe, en prenant en compte la synergie de ces composants.

La théorie synthétique de l'évolution est devenue synthétique à partir du moment où elle a intégré la génétique mendélienne⁹⁷. Faire du gène, l'unité répliquative par excellence par laquelle l'information se multiplie, n'amène pourtant pas directement à étudier ce que Leo Buss appelle « la multitude de variations qui sont apparues au cours de l'évolution du cycle de la vie »⁹⁸. L'étude de la diversité apparue au cours du cycle de la vie, ne peut se faire sans passer par l'étude de l'évolution du développement des êtres vivants, ce qui s'appelle faire une *ontogénie* ou une étude ontogénétique⁹⁹. Une telle étude peut permettre de comprendre

⁹⁷ Leo Buss, *The Evolution of Individuality*, Princeton, Princeton University Press, 1987, p.196

⁹⁸ *Idem*, p.122

⁹⁹ Leo Buss, *op. cit.*, p. 122

les conflits et les synergies entre le niveau cellulaire et le niveau multicellulaire qui sont à l'œuvre lors de la construction de l'individu¹⁰⁰. Léo Buss, en 1987 invite donc la théorie synthétique à s'ouvrir à l'histoire naturelle, non plus des traits ou caractères des individus, mais à celle de la cellule et du génome en intégrant les données de la biologie du développement, de la biologie cellulaire et de la biologie moléculaire¹⁰¹.

Ce qui est particulièrement intéressant dans l'explication donnée par Léo Buss, c'est le recours au registre de la synergie d'abord, puis à celui de la différenciation, comme si la diversité naissait de la confrontation avec la différence, dans la résolution d'une dialectique. Cela n'est pas sans rappeler la définition de l'individuation par Gilbert Simondon, qui se développe dans une dynamique de construction-intégration des informations venant du milieu associé, ce qui suppose la destruction de l'état antérieur et une synthèse sans cesse réactualisée de l'individu en train de se faire¹⁰². Les deux auteurs ne se citent pas et ne se connaissent probablement pas, mais en appellent donc tous deux à une méthode ontogénétique qui inclut un mouvement dialectique dans la genèse de l'individu vivant. Léo Buss aborde l'épigénétique, ce que n'a pas fait Simondon, et en fait le programme qui explique les interactions de l'individu avec l'environnement extérieur par l'intermédiaire de la façon qu'ont les lignages cellulaires variants d'interagir avec les autres lignages dans l'environnement somatique. De ce fait, la sélection intervient à la fois sur l'état cellulaire dans l'environnement extérieur et sur les cellules différenciées dans l'environnement somatique¹⁰³. Il n'y a plus à distinguer le dedans des individus et le dehors¹⁰⁴, l'évolution est partout, justement parce que la réalité est un processus dans lequel le vivant trace la diversité des parcours d'individuation à différentes échelles qui rentrent en *conflit* et en *synergie*. Il faut donc aller aussi suivre « l'histoire naturelle de la cellule et du génome¹⁰⁵».

3.5.2 Ajout des critères de l'individualité à l'échelle de la cellule et du génome

Dans le Tableau 2 ci-dessous, nous avons gardé les mêmes cas d'individualité et aux côtés de critères qui n'étaient pas partagés par tous les cas d'individualité (cohésion/unité, unicité, notamment), nous avons voulu ajouter des critères scientifiques issus de l'immunologie

¹⁰⁰ *Idem*, p.123

¹⁰¹ *Ibidem*, p. 172-174

¹⁰² G. Simondon, ILFI, *op. cit.*, 1958, p. 204-205

¹⁰³ L. Buss, *op. cit.*, p. 189

¹⁰⁴ Thomas Pradeu récuse également cette distinction dans *Les Limites du soi*, *op. cit.*, 2009

¹⁰⁵ L. Buss, *The Evolution of Individuality*, *op. cit.*, p.174

(niveau cellulaire et moléculaire), de la génétique moléculaire et de la génomique (séquençage complet du génome) afin de voir si la biologie contemporaine peut apporter des nouveaux éléments pour déterminer qui est un individu et si on peut identifier cet individu-là.

Tableau 2 : Tableau qui croise des formes d'individualité complexes et des critères d'individualité issus d'approches biologiques contemporaines (immunologie moléculaire et cellulaire, génétique moléculaire, génomique)

Formes d'individualité	Cohésion /unité	unicité	Signature génétique	Signature génomique (NGS)	Immunité individuelle au sens large	Phénotype individualisé (délimitation +singularité)
Corail	x vie libre	X polype		?	non (niveau holobionte ¹⁰⁶)	Colonie : non polype : oui (si blessé)
tunicien	x vie libre	x		?	x partielle ¹⁰⁷	larve individuelle : oui paquet de larves : non structure fixée en croûte : non
Jumeau MZ	x	Pas génétique		x	x	x
Jumeau DZ	x	x	x	x	X partielle dans le cas d'échange de sang ¹⁰⁸	x
siamois					non (partagée)	non (pas délimité)
Fourmis ouvrières	x	Pas génétique			partielle ¹⁰⁹ (immunité sociale)	Pour elles : oui Pour nous : non
Clone par NT	x	Pas génétique	x parfois	x	x	/original: oui /clone contemporain: oui

¹⁰⁶ Présence chez les coraux symbiotiques d'une immunité au niveau de la colonie en relation de symbiose avec les bactéries qui permettraient une adaptation aux pathogènes. Voir pour plus de précisions :

Brown, B. E., Dunne, R. P., Goodson, M. S., & Douglas, A. E. (2000). Bleaching patterns in reef corals. *Nature*, 404(6774), 142-143 {Brown, 2000} ; Reshef L, Koren O, Loya Y, Zilber-Rosenberg I, Rosenberg E, "The Coral Probiotic Hypothesis", *Environmental Microbiology*, 8 (12), 2006, p.2068-73 {Reshef, 2006}

¹⁰⁷ Présence chez les tuniciens du cluster conservé de TLR qui a un rôle dans l'immunité chez les chordés supérieurs (Vertébrés), mais on n'a pas encore trouvé de fonction caractérisée. Voir pour plus de précisions :

http://html5.ens-lyon.fr/Acces/FormaVie/20150205/Ateliers/Dossier_At-6_2015.pdf ; Charles A. Janeway, Paul Travers, *Immunobiologie: Le système immunitaire fondamental et pathologique*. Bruxelles, De Boeck, 2003 {Janeway, 2003}

¹⁰⁸ cas des jumeaux « Freemartin » : échange de sang pendant la gestation et donc immunisation partielle et possibilité d'une tolérance de greffe, voir Bogdanova, N., U. Siebers, R. Kelsch, A. Markoff, A. Röpke, R. Exeler, J. Tsokas and P. Wieacker. 2010. "Blood Chimerism in a Girl with Down Syndrome and Possible Freemartin Effect Leading to Aplasia of the Müllerian Derivatives." *Hum Reprod* 25(5):1339-43 {Bogdonova, 2010}; cas de la tolérance de greffe chez les jumeaux également discuté par Pradeu, *Les limites du soi, op. cit.*, p.78

¹⁰⁹ Les fourmis comportent certaines molécules impliquées dans l'immunité (présence de récepteurs de type toll: PRR et de peptides antibactériens comme chez les vertébrés) mais peuvent également pratiquer la vaccination sociale ou l'immunité sociale en se comportant comme des cellules tueuses du système immunitaire. Voir pour plus de précisions : Cremer, S., S. O. Armitage and P. Schmid-Hempel, « Social immunity", *Current Biology*, 17, 2007, p.R693-R702 {Cremer, 2007}; Tragust, S., Mitteregger, B., Barone, V., Konrad, M., Ugelvig, L. V., & Cremer, S. Ants disinfect fungus-exposed brood by oral uptake and spread of their poison. *Curr Biol*, 23(1), 2013, 76-82 {Tragust, 2013}; Konrad, M., C. D. Pull, S. Metzler, *et al.*, "Ants avoid superinfections by performing risk-adjusted

L'analyse du Tableau 2 montre que les résultats scientifiques, à la fois nuancent les critères de distinction et à la fois, permettent de poser de nouvelles questions. Par exemple, la théorie physiologique basée sur une approche immunologique de Thomas Pradeu permet d'apporter une nuance dans la question de l'unicité du système immunitaire chez deux êtres génétiquement différents comme les faux jumeaux ou jumeaux dizygotiques en n'apportant plus de critère immunologique de différenciation, lorsque dans certains cas rares, l'échange de sang pendant la gestation rend en quelque sorte continue l'immunité¹¹⁰. Pour le cas du siamois, également, on s'aperçoit que le système immunitaire n'est pas un critère de distinction, même si on se rend bien compte que chaque siamois est singulier. Pour les jumeaux et les clones, la distinction n'est pas possible génétiquement, sauf en cas de rares mutations qui pourraient advenir chez les clones obtenus par transfert nucléaire et que l'on pourrait repérer grâce à des approches génomiques poussées¹¹¹. Enfin pour les individus collectifs, la reconnaissance d'un phénotype individualisé n'est pas possible, en tout cas pour nous observateur extérieur, et cela, même si on peut reconnaître au polype et au tunicier, une fois fixés, une individuation singulière qui continue au sein de la communauté. Selon nous, cela implique qu'il faut donc ajouter comme critère, l'historicité du parcours de l'individuation.

Il nous semble, à l'issue de l'analyse critique de ces critères, que ce qui fait le succès pour identifier l'originalité des cas d'individualité et ce qui fait leur singularité, est donc moins une question d'individu évolutionnaire et d'individu physiologique, que d'historicité du parcours d'individuation.

3.5.3 Ajout du critère de l'individuation singulière :

Nous avons donc voulu dans le Tableau 3 ci-dessous, voir s'il y avait encore des nuances possibles entre ce que l'on considère comme un phénotype individualisé_ délimité et dont on peut définir la singularité_ et l'individuation singulière d'un être vivant. Nous avons également rajouté le critère de la confusion d'identité par un observateur extérieur humain,

sanitary care", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(11), 2018, p.2782-2787 {Konrad, 2018};
<https://www.larecherche.fr/immunit%C3%A9-les-fourmis-pratiquent-la-vaccination-sociale>
https://www.sciencesetavenir.fr/animaux/insectes/en-cas-d-infection-ces-fourmis-se-comportent-comme-les-cellules-du-systeme-immunitaire_119826

¹¹⁰ Voir l'explication donnée en note 105

¹¹¹ Nous reviendrons sur le cas de mutations apparaissant chez les clones par transferts nucléaire (NT) dans la seconde partie de notre étude.

pour rendre raison de la part de subjectivité inhérente à l'évaluation de ce qu'est un individu biologique.

Tableau 3 : Comparaison des critères d'individualité, de reconnaissance d'identité et de singularité de l'individuation chez différentes formes d'individualité complexes.

Formes d'individualité	Phénotype individualisé (délimitation + singularité : cet individu-là)	Confusion d'identité	Singularité de l'individuation (imprédictibilité et unicité du parcours de construction de l'individu)
corail	En partie	x	x Partielle (vie libre/colonie)
tunicier	En partie	x	x Partielle (vie libre/ vie fixée)
Jumeau MZ	x	x	x partielle (1 seul embryon puis scission en 2 individus)
Jumeau DZ	x		x Partielle (parfois 1 seul chorion)
siamois			x Partielle (pas de séparation des certaines parties du corps donc individuation en partie commune)
Fourmis ouvrières	Pour elles : oui Pour nous : non	x	x
Clone par NT	/original: partiel car « copie » /clone contemporain: oui	/original: non (âge) /clone contemporain: oui	x

Ce qui se trouve ici mis en relief grâce à ce tableau est le rôle de la singularité. En effet, ce qui est perçu comme singulier ne recoupe pas tout-à-fait ce qui est individualisé : puisque ce qui est perçu comme individualisé tient en partie à la délimitation spatiale de l'individu, alors que ce qui est singulier, même s'il n'y a pas de délimitation spatiale, peut résider dans la façon dont l'être évolue, change, se construit.

La question d'un socle permanent d'identité dans le changement assurant ce que l'on a appelé la genidentité a longtemps été perçue comme indispensable¹¹². Nous posons ici que la genidentité n'est pas forcément nécessaire si des réactions biologiques au niveau cellulaire, moléculaire, ou génomique, révèlent une individuation singulière, c'est-à-dire, une façon originale de se construire, unique et imprédictible, de cet être vivant-là, fût-il imparfaitement individualisé. La question n'est pas ici de réduire l'identité à des normes de réactions moléculaires ou génomiques mais bien d'étendre la question de l'identité biologique jusque-là, comme le proposait Léo Buss (Buss, 1987). Nous distinguons ici ce que l'on appelait la genidentité et qui est en fait le critère utilisé en science et en philosophie pour permettre l'assurance de réidentification dans le temps (Huneman & Nicoglou, 2020), de l'individuation qui apporte la dimension dynamique à l'identité tout en lui assurant une continuité qui est de plus, développementale.

En définitive, l'important n'est pas que la singularité soit complète ou accessible mais que le processus d'individuation trace le sillon de la singularité d'une vie, qui varie selon trois critères : le rôle du temps, le rôle de l'origine commune ou non, et enfin, le rôle des agents participants à la venue à l'être et à sa construction. Comme l'a écrit Magali Roques à propos de la conception scotiste de l'individuation :

(...) Ainsi, chercher quel est le principe d'individuation d'un singulier revient à chercher à rendre compte de son caractère unique et non répétable, de façon intrinsèque et non par comparaison avec d'autres singuliers, en s'appuyant sur une propriété que ce singulier ne partage avec aucun autre¹¹³.

On révèle donc ici l'importance de la considération de l'individuation qui fait la place à une vision historique et constructive de l'identité biologique et qui permet de rendre mieux compte de la singularité des formes complexes d'individualité et des atteintes ou accidents qu'elles rencontrent. A la question de choisir entre la question d'un socle d'identité ou d'un processus d'individuation, nous répondons qu'il n'y a pas besoin de choisir. L'individuation est à la fois socle et processus, être et relation, dans une continuité constructive et singulière.

¹¹² Voir sur ce point, l'analyse par Max Kistler de l'approche de Carnap sur la genidentité conçue comme la permanence d'une identité des objets dans un espace-temps quadridimensionnel ; pour Carnap, c'est une identité impropre : « Le concept de génidentité Chez Carnap et Russell », in *Carnap et la construction logique du monde*, (ed.) S. Laugier. Paris, Vrin, 2001, p. 163-88 {Kistler, 2001}

¹¹³ Voir Roques, « Duns Scot (A) », *opt. cit.*, partie 3 b.

4 Problématique

La question du clonage est tout d'abord une question située temporellement, spatialement et scientifiquement. Il apparaît au 20^{ème} siècle, dans les pays industrialisés et dans les laboratoires de biologie de développement et de la reproduction. A ce titre, nous avons conscience d'étudier la question de l'identité biologique de façon en partie biaisée. Nous assumons le fait de faire une étude philosophique de terrain, donc située.

Notre problème dans ce travail est de savoir si être identique biologiquement ou génétiquement à un autre être, enlève une part d'individualité aux deux êtres considérés. Notre approche part de l'existence concrète en laboratoires, d'animaux clonés conçus comme étant des copies génétiques de l'original. Elle va nous permettre de mieux comprendre, à génétique constante, ce qui change entre ces individus clonés et le statut des différences éventuelles qui apparaissent. Autrement dit, est-ce que lors d'un clonage, qui est une technique qui permet de reproduire à l'identique le génotype d'un individu, on transfère son identité biologique ? Si c'est le cas : quel statut donner au clone, s'il enlève à l'original, l'unicité de son identité biologique ? Si ce n'est pas le cas, que sont les clones ? et quel statut peuvent-ils avoir scientifiquement et philosophiquement ?

Nous allons avoir recours dans notre étude épistémologique du clonage et de l'identité biologique des clones, à l'analyse des résultats des sciences qui ont comparé les animaux clonés : d'abord la génétique puis surtout l'épigénétique comme ressource nécessaire pour compléter ce qui manque à l'approche génétique.

Le clonage par transfert nucléaire est une technique de reproduction du génotype. Ce qui est prélevé varie selon les différentes techniques de clonage par transfert nucléaire : parfois les chromosomes de la cellule donneuse sont seulement prélevés, parfois c'est la cellule donneuse entièrement qui va être fusionnée avec l'ovocyte énucléé (J. P. a. V. X. Renard, 2001a). Dans tous les cas, il y a une petite partie de l'environnement des chromosomes, que l'on appelle le cytoplasme, qui est prélevé et transmis lors de cette reproduction. L'identité des clones obtenue n'est-elle à qualifier que génétiquement ? Cela pose à la fois la question de savoir si une identité biologique ne peut être définie que par sa dimension génétique, et cela pose parallèlement, la question du rôle de l'environnement des gènes sur le phénotype obtenu (de Montera, 2009a). L'épigénétique est la science qui, depuis Conrad Waddington, propose d'étudier la manière dont les gènes interagissent avec l'environnement, pendant la

différenciation des cellules embryonnaires au cours du développement de l'organisme (C. H. Waddington, 1961). Dans ce travail, nous allons nous baser sur des résultats issus de l'épigénèse au niveau moléculaire ou épigénétique, qui désigne aujourd'hui « l'ensemble des processus qui ont un effet durable sur les profils d'expression des gènes sans changement de la séquence nucléotidique et qui sont héréditaires au cours des divisions cellulaires et parfois au cours de la méiose¹¹⁴ ».

4.1 Justification du modèle du clone

En dehors des raisons déjà précisées sur l'expérience de terrain acquise à l'INRA, le clone a été choisi comme modèle technologique de l'identité biologique pour plusieurs raisons :

i) il existe une confusion entre le fait que le clone représente le modèle de l'identité biologique plutôt que le modèle de l'identité génétique, ce qui en fait un cas idéal pour discuter de la différence qu'il y a entre les deux types d'identité ;

ii) à la différence du vrai jumeau, il implique une généalogie maternelle directe, sans mélange car sans fécondation ; il est le clone de sa mère, ce qui n'est pas le cas d'un vrai jumeau, qui est le clone uniquement de son frère jumeau ;

iii) le clone est déterminé par la volonté qu'il soit la reproduction à l'identique d'un autre individu mais sa non contemporanéité laisse une possibilité pour une individuation différente de l'original puisque son milieu associé ne sera, par définition, pas le même ;

iiii) on peut montrer par la suite, en quoi le clone peut devenir le modèle de l'individuation elle-même grâce à l'étude privilégiée dont il est l'objet par l'épigénétique.

4.2 Questionnement sur l'identité biologique des clones

L'identité biologique des clones est, nous venons de le voir par définition, une question double puisqu'il est possible de la penser vis à vis de l'individu donneur de noyau et aussi vis-à-vis des autres individus clonés à partir du même individu donneur. Les questions que pose l'identité biologique des clones sont également dépendantes des stades de développement de ces animaux.

¹¹⁴ Voir B. de Montera, *Etude moléculaire des variations génétiques et épigénétiques de clones bovins*. Doctorat Thèse de 3ème cycle, Université Paris-Sud 11, 2009, p.146

La définition du clonage va impliquer celle des conditions de possibilité techniques d'une telle reproduction. Les protocoles de clonage en eux-mêmes peuvent avoir une influence sur le résultat, sur les caractéristiques des individus clonés (Béatrice de Montera et al., 2010). La technique est en ce sens à considérer comme un co-agent de l'individuation. Survient ensuite d'un point de vue métaphysique, une interrogation sur la possibilité-même du clonage : est-ce un processus antinaturel ou en continuité avec la nature¹¹⁵ ? Il faudra analyser la question de la venue à l'être du clone, qui diffère du processus naturel de fécondation par le fait qu'il n'y a qu'un seul individu dont le patrimoine génétique a été utilisé et que ce génome issu du noyau est prélevé artificiellement et mis en présence d'un élément modifié techniquement, puisque c'est un ovocyte énucléé (de Montera, 2007). Il nous faudra nous interroger sur le statut de cette hybridation naturel-artificiel et son impact sur l'individuation à plus long terme.

Le maintien en vie des clones pendant la gestation et lors de l'étape cruciale de la naissance, va également être analysé avec l'étude de propriétés éventuellement nouvelles qui peuvent émerger. Puis viendra l'étude de la modalité d'être du clone après la naissance, avec une individuation qui peut être marquée par la différence de la venue à l'être et par les régulations qui ont eu lieu pour permettre au développement des individus de continuer. Enfin, on pourra se demander à l'issue de cette analyse, si l'on assiste à un mode d'individuation nouveau, voire émergent chez les clones (Béatrice de Montera, 2022).

5 Méthodologie

5.1 Distinction des disciplines et ontologie des sciences

Lorsque l'on travaille sur la question de l'identité biologique de l'humain, on est confronté à un problème de méthode, celui de la partition des disciplines. Nous nous sommes demandés si dans notre démarche, nous devons séparer la question de l'identité biologique du vivant et celle de l'humain. En effet, si l'on étudie l'identité biologique, où met-on l'identité anthropologique, psychologique ? Ou autrement dit, comment réconcilier une approche biologique réaliste et une approche de sciences humaines, de type conceptualiste ?

¹¹⁵ Sur ces questions, voir B. de Montera, « Le clonage animal : de l'animal de laboratoire, à l'animal de production à l'animal de compagnie », in *L'être humain, l'animal et la technique*, dir. M-H Parizeau et G. Chapouthier, Collection bioéthique critique, Québec, Les Presses de l'Université Laval, 2007, p.97-119 (de Montera, 2007)

Il y a bien une différence d'approche car les sciences humaines peuvent être encore considérées essentialistes dans leur questionnement¹¹⁶ alors que la biologie est réaliste expérimentalement. Or la philosophie de terrain ou empirique ne rejette pas les moments spéculatifs, mais elle tire sa réflexion d'un terrain. La philosophie de terrain est donc située et signifiante localement. Elle se développe en utilisant les méthodes des sciences humaines et le matériau anthropologique et sociologique, émanant dans notre cas, du contexte de la recherche en biologie (Dekeuwer, 2019). Nous proposons ici une approche de philosophie de terrain et transdisciplinaire et donc d'assumer également, un réalisme empirique par rapport au monde (existence d'un monde extérieur réel qui s'expérimente) et en biologie (croire en des théories dont on a observé qu'elles sont empiriquement adéquates)¹¹⁷ (van Fraassen, 2004).

On peut être réaliste empiriquement et penser néanmoins que les lois sont utiles. On accepte alors, en biologie, un nominalisme méthodologique, c'est-à-dire de se poser la question du "comment ça marche ?" pour en tirer des lois les plus générales possibles¹¹⁸ (Bouveresse, 2004). D'un point de vue philosophique, nous souhaitons donner un certain pouvoir aux définitions dans le fait qu'elles peuvent influencer la manière dont les hypothèses sont posées et donc les expériences sont faites : c'est un point de vue conceptualiste. Mais ce pouvoir des définitions et des concepts que l'on arrive à former doit passer, selon nous, l'épreuve de la réalité. En philosophie aussi et surtout en épistémologie, le succès d'une proposition ne dépend pas du lien logique avec les mots qui la composent mais surtout de sa capacité « à lever l'incompréhension, le doute, l'obscurité »¹¹⁹. Même en philosophie donc et notamment quand elle s'applique aux sciences, on peut défendre une position empirique – aussi dite « instrumentaliste » –, d'après laquelle les propositions ne doivent pas être jugées vraies ou

¹¹⁶ En anthropologie, on se demande *ce qu'est l'humain* ou *ce qu'est l'esprit*, voir Françoise Dastur, *Heidegger et la question anthropologique*, Louvain-Paris, Peeters, 2003

¹¹⁷ Bas van Fraassen, [1976] *Sauver les phénomènes*, trad. G. Garreta, In *Philosophie des sciences. Naturalismes et réalismes*, S. Laugier & P. Wagner (eds), Paris, Vrin. p.161 ; « To save the Phenomena », *Journal of Philosophy*, 73, 1976, p.623-632

¹¹⁸ Jacques Bouveresse, [1976] *Essentialisme, Réduction et explication ultime*, in *Philosophie des sciences. Naturalismes et réalismes*, S. Laugier et P. Wagner (dir.), Paris, Vrin, 2004, p.184 : citant Karl Popper, [1944-1945], *Misère de l'historicisme*, trad. H. Rousseau et R. Bouveresse, « Agora », Paris, Presses Pocket, 1956-88, p.37-38

¹¹⁹ Wittgenstein, *Recherches philosophiques*, paragraphe 87

fausses mais jugées « à partir de leurs effets et par la possibilité qu'elle offre au scientifique de manipuler le monde¹²⁰ » (Delord, 2010).

L'individuation des êtres singuliers peut être approchée par une approche réaliste en biologie et une approche conceptuelle testée empiriquement en philosophie de la biologie. Nous proposons cette démarche, avec l'individuation comme concept unificateur visant non pas une compréhension uniquement théorique mais à récapituler le processus de genèse de l'individu vivant ; une compréhension qui sera immédiatement testée dans un contexte expérimental en biologie, ou *a minima* confrontée aux expériences les plus récentes qui ont été faites sur le sujet à travers la revue de la bibliographie récente. En cela, nous aurons une méthodologie de type transductive inspirée de Simondon, où l'on peut passer d'une modalité du vivant à l'autre et d'une modalité du savoir à l'autre (Gilbert Simondon, 2013).

Comment aborder finalement dans ce travail, l'identité biologique de l'humain ? Il nous semble que l'humain est une modalité de la question de l'identité biologique du vivant. Sans faire dépendre l'anthropologie de la biologie, nous proposons simplement une stratégie de travail inclusive qui consiste à partir de l'étude de l'identité biologique de l'individu vivant pour en tirer des caractéristiques qui pourront également s'appliquer à l'identité biologique de l'individu humain, sans tentative réductionnisme.

5.2 Phénoménologie empirique

Nous l'avons vu au début de cette introduction, la nature n'est pas que l'essence des êtres vivants ou la nature des choses singulières, mais c'est aussi, dans un autre sens, la nature comme un tout soumis à des lois ou environnement. Si l'on y prend garde donc, le même mot nature parle de ce que les choses sont en tant qu'êtres et également du milieu où ces êtres évoluent. Identité et milieu sont liés par le discours humain et cela semble, bien entendu, signifiant. Barbara Cassin explique de façon passionnante comment la philosophie d'Aristote est la première phénoménologie (Cassin, 1997). Même si le mot phénoménologie n'apparaîtra qu'au 18^{ème} siècle, étymologiquement en grec, *phainô* est « ce qui se montre, par soi, et à partir de soi » et vient de « *phôs* », la lumière mais qui est aussi chez Homère,

¹²⁰ Julien Delord, *L'extinction d'espèce, histoire d'un concept & enjeux éthiques*, Paris, Publications scientifiques du Muséum national d'Histoire naturelle, p. 429

l'homme, le héros, le mortel¹²¹. Or *phainô* été formé sur le radical *bha* en sanscrit qui veut dire à la fois briller et expliquer, ce qui fait dire à Barbara Cassin :

(...) évidence de l'étymologie qui conjoint dans le même éclat l'apparaître, le dire et l'homme. L'homme grec, l'homme donc, c'est celui qui voit, en tant que mortel, la lumière (celle du jour de sa naissance, du retour, de la mort), ce qui apparaît dans la lumière, les phénomènes, et qui les éclaire en les disant¹²².

C'est bien l'humain alors qui fait le lien entre les phénomènes et la vérité, entre ce qui est transitoire et ce qui dure, entre ce qui est transmis et ce qui ne l'est pas (Cassin, 1997).

Y a-t-il alors une identité biologique de l'individu qui tient à l'essence ou à une nature immuable ? Notre examen philosophique et métaphysique nous a menés, quant à nous, non pas à une conception essentialiste mais plutôt à une conception dynamique qui est celle d'une métaphysique du devenir par l'individuation. Nous proposons donc de faire une description phénoménologique de l'identité biologique de l'individu étudié et donc de décrire le « comment » de cet être de l'individu vivant. Le modèle de l'individu que nous choisirons et qui correspond à notre modèle clone chez les Mammifères, est celui de l'organisme. L'organisme dont « l'être est capacité ou aptitude » selon Heidegger¹²³, n'est pas le nom d'un étant mais d'une manière d'être déterminée¹²⁴ {Heidegger, 1929}. Ainsi, notre question philosophique, comme pour Heidegger ne sera pas celle de la quiddité – essence exprimée dans la définition – mais de la modalité, c'est-à-dire la question phénoménologique du « comment » de l'être de l'animal (Dastur, 2003), lorsqu'il est cloné et la question sera ensuite celle de la possibilité ou non de la projection à l'humain cloné.

5.2.1 Vers une phénoménologie technique ?

Il y aurait donc intérêt, croyons-nous, à prendre la philosophie scientifique en elle-même, à en juger sans idées préconçues, en dehors même des obligations trop strictes du vocabulaire philosophique traditionnel. La science crée de la philosophie¹²⁵.

¹²¹ Barbara Cassin, *Aristote et le logos. Contes de phénoménologie ordinaire*, Paris, PUF, 1997, p.91

¹²² *Idem*

¹²³ Martin Heidegger, [1929] *Die Grundbegriffe der Metaphysik: Welt, Endlichkeit, Einsamkeit, Gesamtausgabe* (GA 29/30), ed. Vittorio Klostermann, ch. 4, §57, 1929, p. 342; *The Fundamental Concepts of Metaphysics World, Finitude, Solitude* (GA 29/30), trad. William McNeill and Nicholas Walker, Bloomington, Indiana University Press, 1995, p. 342

¹²⁴ Françoise Dastur, *Heidegger et la question anthropologique*, Louvain-Paris, Ed. Peeters, 2003, p.57

¹²⁵ Gaston Bachelard, [1934] *Le nouvel Esprit scientifique*, Paris, PUF, Quadrige, 2013, p. 7

Selon Bachelard, les preuves que nous pourrions tirer de la science vont s'affirmer dans l'expérience mais également dans le raisonnement. Il faut donc tenir cette exigence de n'être ni dans le réalisme absolu, ni dans le rationalisme absolu (Bachelard, 2013).

Dans un article de 2017, "Pre-Political Topology Emerging from Biotechnology's Secretions", publié dans la revue américaine pluridisciplinaire *Substance*¹²⁶(Annexe 1), nous avons décrit notre méthode pour analyser, non pas exclusivement les découvertes scientifiques sur les clones, mais également les questions théoriques plus larges qui ont émergé du processus de recherche sur le clonage. Ce que nous avons choisi d'appeler « sécrétions », c'est ce qui échappe à première vue dans les données scientifiques disponibles ; c'est ce qui émerge en même temps que les données et les figures mais qui n'y est pas inscrit. Ainsi, il nous semble en effet que lorsque l'on étudie une production scientifique, il nous manque ce qui motive les chercheurs, ce qui les enrichit ou au contraire les décourage et ce qu'ils comprennent au bout de tous les aléas de la recherche¹²⁷. En employant ce mot de *sécrétions*, nous avons voulu donner corps à l'expression utilisée par Dominique Lecourt selon laquelle les sciences « *secrètent* » de la philosophie¹²⁸ (Lecourt, 1969). Les sécrétions selon nous, sont constituées d'un matériau anthropologique et psychologique qui émerge en même temps que les données expérimentales et accompagne la réflexion scientifique : on y trouve donc les peurs, les doutes, les erreurs, les résultats négatifs et l'enrichissement qu'ils apportent ; toutes ces données extérieures « aux frontières de la science », selon l'expression de Foucault (Foucault, 1971), mais qui méritent d'être étudiées comme contribuant au mouvement de la recherche et à la construction du savoir et du sens qu'on va lui donner dans la communauté scientifique puis dans une communauté plus large. Bien sûr, analyser ensemble les données scientifiques et ces sécrétions demande une approche particulière que nous avons appelée une « phénoménologie empirique de l'hétérogénéité¹²⁹ ». Ce faisant, nous reprenons à notre compte la phénoménologie technique de Bachelard, qui analyse la production des phénomènes en assumant la double métaphysique inhérente à l'exercice, celle du réalisme et celle du rationalisme. Ce qui est intéressant dans la phénoménologie technique bachelardienne, c'est que l'on inclut dans le concept, les conditions de son application. Mais

¹²⁶ Nous résumons ici le propos plus détaillé de l'article en Annexe 2 : Béatrice de Montera, « Pre-Political Topology Emerging from Biotechnology's Secretions », *Substance* 46,1(142), 2017, p. 124-39

¹²⁷ *Idem*, p.128-129

¹²⁸ Dominique Lecourt, *Epistémologie historique de Gaston Bachelard*, Paris, Vrin, 1969, p. 25

¹²⁹ Ma traduction, B. de Montera, *op. cit.*, 2017 p. 129

c'est dans *Le rationalisme appliqué*, 15 ans plus tard en 1949, que Bachelard annonce clairement inclure dans la phénoménologie technique, les conditions subjectives des expériences (Bachelard, 2000). A cette phénoménologie technique, nous préférons donner la dénomination « empirique », en nous inspirant d'Anne Fagot-Largeault, qui applique la phénoménologie au domaine de la médecine, et donc élargit son champ au-delà de ce qui est strictement technique, au relationnel et au normatif (Fagot-Largeault, 1985). Je suis en effet toujours restée fidèle à cette idée pour moi fondatrice que j'ai comprise dans l'approche phénoménologique d'Anne Fagot-Largeault, que l'on doit écouter les régulations naturelles et en même temps respecter la libre créativité et la normativité humaines, en unifiant, dans l'application de cette phénoménologie empirique de l'hétérogénéité, la double métaphysique dont parlait Bachelard en 1934 et en lui adjoignant l'éthique.

5.2.2 La position de l'épistémologue

Nous visons la compréhension de l'individuation d'êtres identiques comme les clones. Pour cela, nous l'avons vu, la seule méthode permettant de suivre le processus est une méthode ontogénétique. Or pour suivre le processus de clonage et la venue à l'être des clones, il faut être positionné à l'intérieur du laboratoire et non à l'extérieur. Reste la question de la distance à laquelle, celui qui analyse les objets hétérogènes et les sécrétions de la recherche, doit se trouver. La question de la distance est posée par Canguilhem quand il définit l'idéologie dans *Idéologie et Rationalité dans les sciences de la vie* (G. Canguilhem, 1977). Pour pouvoir avoir une connaissance critique du projet et de l'objet de la science préalablement construits, il faut être à distance de l'objet qui a été préalablement construit¹³⁰. Canguilhem ne dit pas que l'on ne peut pas être à l'intérieur et à distance, et c'est justement ce que nous proposons. Subsiste le risque de l'idéologie lorsque l'on est dans une position proche des phénomènes. Pour garder la possibilité, non seulement de faire la généalogie des discours générés pendant la recherche et après elle mais aussi d'en faire une analyse critique, il faut une distance, sinon physique, du moins dans le temps. C'est pourquoi, nous avons proposé une méthode unique mais séquentielle : de faire la généalogie qui suppose de récapituler l'origine et la liste des phénomènes émergents dans la recherche et donc d'être proche, puis d'en faire une analyse critique qui peut aboutir au temps de la philosophie proprement dite, qui, si elle ne peut définir des objets scientifiques déjà construits, peut en proposer un

¹³⁰ Georges Canguilhem, *Idéologie et Rationalité dans les sciences de la vie*, Paris, Vrin, 1977, p.36-37

raffinage ou une redéfinition¹³¹. Cette démarche épistémologique du dedans mais séquentielle est celle que nous utilisons dans ce travail puisque nous avons d'abord fait une généalogie des phénomènes et des objets, puis nous tenterons d'affiner certains concepts et ou de les redéfinir afin qu'ils puissent avoir une utilité en science et en philosophie.

5.2.3 Le renouveau de l'empirisme

Etienne Souriau a apporté quelque chose de nouveau en 1943 avec son Livre *Les différents modes d'existence*. Grâce au regard que lui ont porté Isabelle Stengers et Bruno Latour dans la présentation du texte qu'ils font dans la réédition de 2009¹³² (Souriau, 2009), on a aujourd'hui accès plus aisément à son analyse de l'expérience de « l'invention des êtres¹³³ ». Etienne Souriau va analyser l'expérience de « faire œuvre », de façon irréductible à tout conditionnement ; il pousse son analyse à un tel degré que ceux qui le lisent pensent que l'on n'avait pas atteint le réalisme avant lui¹³⁴. Selon lui, tous les êtres doivent être « instaurés », l'âme, le corps, l'œuvre d'art, l'être décrit scientifiquement comme par exemple, le virus. L'œuvre, le fait scientifique s'imposent, en dehors de tout esprit qui décide : « c'est l'œuvre qui s'épanouit ou s'évanouit, c'est elle qui progresse ou qui est dévorée¹³⁵ ». Il n'y a plus d'écart, de préséance, de hiérarchie, de modèle et de copie : l'œuvre et le modèle accèdent ensemble à l'existence et tout se joue en cours de route avec une « errabilité » tout au long du trajet¹³⁶. Et que permet cette instauration des êtres ? « L'instauration permet des échanges de dons autrement intéressants, des transactions avec bien d'autres types d'êtres, et cela en science, en religion, en psychologie aussi bien qu'en art¹³⁷ ». Et la vie aussi doit être instaurée et soutenue par une forme qui doit se maintenir : « prendre acte de soi (...) est la condition initiale de la vie plénière »¹³⁸. Etienne Souriau nous apprend qu'il faut se lancer sans plan, sans projet, sans idée d'évolution, pour penser le mouvement même de la réalité. Il nous donne également une stratégie que nous pouvons utiliser pour penser l'existence des êtres clonés :

¹³¹ B. de Montera, *op. cit.*, 2017, p. 131

¹³² Isabelle Stengers et Bruno Latour, Le Sphinx de l'œuvre, (Présentation), in Etienne Souriau, [1943] *Les différents modes d'existence*, Paris, PUF, réédition 2009, p.5-79

¹³³ *Idem*, p. 18

¹³⁴ *Ibidem*, p.11-12

¹³⁵ E. Souriau, *op. cit.*, 2009, p.205

¹³⁶ I. Stengers et B. Latour, *op. cit.*, p.8

¹³⁷ *Idem*, p. 11

¹³⁸ Etienne Souriau, [1925] *Pensée vivante et perfection formelle*, Paris, PUF, 1952 p. 273

On n'a pas le droit de parler philosophiquement d'un être comme réel, si en même temps que l'on dit l'espèce de vérité directe ou intrinsèque qu'on lui a trouvée (je veux dire sa manière d'être à son maximum d'état de présence lucide) on ne dit pas aussi sur quel plan d'existence on a pour ainsi dire, sonné son hallali ; sur quel domaine on l'a atteint et forcé¹³⁹.

Ce qui paraît important ici, c'est la capacité qu'à Etienne Souriau de nous empêcher de nous éloigner de l'expérience des êtres et de ce qu'elle nous impose, comme nous l'expliquent Isabelle Stengers et Bruno Latour :

L'innovation est décisive : l'objet connu et le sujet connaissant ne *préexistent pas* à ce mode d'existence. Il n'y a pas d'abord une pensée qui se tournerait ensuite vers un objet pour en extraire la forme. Il y a d'abord « liaison et communication », « cohésion systématique », ce que Souriau appelait dans la citation précédente la capacité « de rester numériquement une », et *ensuite seulement*, à titre de conséquence, une capacité particulière de la pensée, ce qu'il a l'audace de définir comme « une luisance phénoménale ». La pensée objective ne luit que quand passent les choses ! Autrement dit, il n'y a pas d'emblée de pensée objective : il y a des objets ou plutôt des choses dont la circulation dans le monde va donner aux âmes leur tonalité rationnelle qui va se trouver amplifiée, approfondie par cette offre¹⁴⁰.

Etienne Souriau a critiqué la phénoménologie car elle ne restait pas, selon lui, assez fixée sur l'expérience et ne montrait pas ce que le temps nous enlève. Nous retenons de lui quant à nous, l'avertissement de ne pas rester en dehors de l'expérience des êtres et de prendre garde au fait que si on pense un objet sans participer ou récapituler son expérience d'être, on rate sa réalité. Il faudrait donc en quelque sorte pour connaître l'identité biologique d'un être, *capter* l'individuation en train de se faire, ou pouvoir la refaire.

5.3 Réexpliquer la métaphysique sous-jacente

Dans son article de 2014 sur « La place de l'épigénétique », Michel Morange explique à plusieurs reprises que l'épigénétique vient compléter la génétique et que c'est pour cela qu'elle a du succès (Morange, 2014). Selon notre compréhension, c'est un peu comme s'il fallait rajouter des touches au paysage du peintre pour que l'on s'approche de la réalité. Michel Morange explique que la représentation du monde que propose l'épigénétique nous convient davantage que celle de la génétique, qui peine à justifier parfois par exemple, la

¹³⁹ Etienne Souriau, *Avoir une âme : essai sur les existences virtuelles*, Paris, Les Belles Lettres / Lyon, Annales de l'Université de Lyon, 1938, p. 23

¹⁴⁰ I. Stengers et B. Latour, *op. cit.*, p.46

différence dans le déterminisme et l'évolution d'une maladie entre différents individus. L'épigénétique offre également la vision d'un devenir ouvert que nous pourrions « prendre en main¹⁴¹ ». Nous sommes d'accord avec Michel Morange que toute discipline qui a une prétention scientifique doit se soumettre à un contrôle et une validation des résultats et c'est peut-être ce qui manquait en partie à l'épigénétique en 2014. Les choses ont évolué depuis. Le cas des vrais jumeaux et l'analyse de leurs différences, cité par Michel Morange comme étant non prouvé¹⁴², est maintenant documenté par l'épigénétique de manière tout-à-fait probante (Kaminsky et al., 2009). Et il nous faut aujourd'hui, non seulement analyser ces nouveaux résultats scientifiques, mais également réexpliquer ce que l'épigénétique apporte comme dimension métaphysique sous-jacente quand elle traite de l'identité biologique.

Selon Heidegger, l'approche de la zoologie en tant que science des êtres vivants, ne devient compréhensible que si elle abandonne la caractérisation de l'être de l'étant comme présence donnée pour déployer une dimension métaphysique, seule capable de saisir la dimension processuelle du mode d'être du vivant¹⁴³. Il faudra donc bien dans notre travail, tenter de capter le processus du mode d'être un clone, afin peut-être de pouvoir faire l'expérience du processus du mode d'être de la singularité.

Comme l'explique Merleau-Ponty, en réexpliquant la dimension métaphysique de l'entreprise de comprendre, en faisant l'expérience de l'identité biologique et de sa dimension processuelle qu'est l'individuation biologique, nous pourrions redécouvrir, en même temps que la structure des êtres vivants et leur compréhension de cette structure, une dimension de l'être et aussi un type de connaissance¹⁴⁴ que l'homme a tendance à oublier habituellement dans sa pratique scientifique (Merleau-Ponty, 1996) :

Il y a métaphysique à partir du moment où, cessant de vivre dans l'évidence de l'objet – qu'il s'agisse de l'objet sensoriel ou de l'objet de science –, nous percevons indissolublement la subjectivité radicale de toute notre expérience et sa valeur de vérité¹⁴⁵.

¹⁴¹ Michel Morange, « L'épigénétique », *Etudes*, 2014, p.54

¹⁴² M. Morange, *op. cit.*, 2014, p.54

¹⁴³ F. Dastur, *op. cit.*, 2003, p. 59

¹⁴⁴ Que nous appellerons transdisciplinaire, comme expliqué plus bas.

¹⁴⁵ Maurice Merleau-Ponty, *Le métaphysique dans l'homme*, in *Sens et non-sens*, Paris, Gallimard, 1996, p.113-114

5.4 Approche transdisciplinaire :

5.4.1 Assemblage entre science et philosophie

Une des principales fonctions de la philosophie des sciences est de neutraliser les idéologies scientifiques en permettant notamment une distinction entre les pratiques scientifiques, les résultats scientifiques et les discours scientifiques. Mais dans certains cas, comme celui de la science du génome ou génomique, les modes de production de résultats et les modes de créativité qui les accompagnent, sortent de la stricte aire scientifique. Comme l'explique Mark Hunyadi, la question du clonage va mener à de nouvelles conceptualisations en raison des domaines qu'il touche et qui sont liés à la reproduction mais surtout à la génomique et à l'échelle et au pouvoir d'intervention qu'elle permet sur l'identité (Hunyadi, 2004). La fonction que nous donnons à la philosophie dans ce travail, ne sera donc pas celle, nous l'avons vu, d'une réflexion critique externe, mais celle de suivre les *sécrétions* de la recherche sur les clones et les questions qu'elles posent et de rendre ainsi possible un nouveau type d'assemblages épistémologiques¹⁴⁶ (de Montera, 2017) .

5.4.2 Transrationalité

Nous pensons comme Foucault que la philosophie peut aider la science, notamment lorsqu'il s'agit de prévoir l'internalisation de certaines régions du savoir qui n'étaient pas jusqu'alors considérées par cette science-là (Foucault, 1971). La philosophie peut aider à expliciter l'ontologie d'une science ou à expliciter les « rationalités régionales » de cette science¹⁴⁷. Mais nous voudrions aller plus loin que le structuralisme et proposer une *transrationalité phénoménologique* en reprenant le mot « transrationalité »¹⁴⁸ à Bachelard lorsqu'il l'utilise pour parler de la description de la réorganisation du savoir (Bachelard, 2013). Ainsi, dans une perspective que l'on pourrait considérer comme néo-foucauldienne, nous voulons suivre l'émergence d'un assemblage entre pratiques scientifiques, réflexion philosophique et valorisation en assumant la « complicité » entre les normes biologiques et les normes sociales dont parle Anne Fagot-Largeault (Fagot-Largeault, 1993). Le vivant valorise comme le dit Canguilhem (G. Canguilhem, 1965). En effet au cours de leur vie, les êtres vivants rendent actuelles des valeurs et des normes biologiques, tandis que la société les discute. Même s'il n'est pas question de tomber dans le piège naturaliste et de penser qu'il y a une régulation

¹⁴⁶ B. de Montera, *op. cit.*, 2017, p.136

¹⁴⁷ Michel Foucault, *L'ordre du discours*, *op. cit.*, 1971, p.78

¹⁴⁸ Gaston Bachelard, *Le nouvel Esprit scientifique*, *op. cit.*, 2013 ed., 1934,, p. 72

commune possible entre science et société, on peut montrer néanmoins que si la production et la régulation des normes sociales ne peut être qu'humaine, la viabilité des décisions prises par l'humain est, quant à elle, sanctionnée par la réalité (Fagot-Largeault, 1997). Un naturalisme faible est donc possible permettant de sortir de la rupture entre nature et culture – technique pour ce qui nous concerne ici – et de rendre possible des assemblages entre science, philosophie et éthique.

Voyons à présent quel assemblage épistémologique se construit au cours de l'étude des clones.

5.4.3 Nouvelle topologie transdisciplinaire :

La réorganisation transrationnelle de la connaissance implique une certaine « audace » bachelardienne et également de concevoir de nouveaux topos pour la recherche. Et en effet, comme nous venons de le voir, la génomique par exemple peut secréter de la normativité et avoir besoin que la philosophie intervienne pour définir un nouveau *topos*, au sens d'une nouvelle place et d'une nouvelle destination pour l'approche scientifique (de Montera, 2017).

Nous proposons pour cela, d'appliquer le processus foucauldien de la créativité entre la Vie et l'Histoire au processus de recherche en biotechnologies (Foucault, 1969). Voici l'assemblage constitué au cours de l'étude transrationnelle des objets hétérogènes de la recherche en biologie de la reproduction et en génomique : comme Souriau nous l'a indiqué, il s'agit non pas de croire que l'on crée cet assemblage, il faut en faire l'expérience et que l'assemblage et celui qui le fait se constituent mutuellement. Pour parler de l'identité biologique des clones, il fallait donc participer au processus créatif de la recherche sur les clones, expérimenter les phénomènes de création d'une vie hybride naturelle-artificielle (émergence, vie), suivre les événements biologiques du développement contraints par cette venue à l'être particulière (assemblage de technique, science, métaphysique et histoire) et cocréer en même temps le discours interne aux chercheurs qui expérimentent ce processus et qui devra encore passer la sanction de la censure sociale et de la réalité (épistémologie, éthique, pré-politique et culture)¹⁴⁹.

¹⁴⁹ Nous explicitions davantage dans ce passage, le propos déjà présenté dans notre article ici en Annexe 2 « Biotechnology' Secretions and Pre-Political Topology », *op. cit.*, 2017, p.137.

5.4.4 Circuler à travers les disciplines

Il y a un paradoxe reconnu des formes modernes du savoir : c'est que les frontières des disciplines peuvent nuire au processus de découverte scientifique (Catellin, 2013). Il y a donc eu un mouvement pour contrer cet effet. On voit naître de nouveaux termes comme interdisciplinarité (1968), pluridisciplinarité (1969) et transdisciplinarité (1970)¹⁵⁰ et on les définit au sens large comme les trois manières dont un objet peut être « étudié par plusieurs disciplines réunies, abordé à leur intersection, ou se trouver au cœur de plusieurs d'entre elles et traverser leurs frontières¹⁵¹ ». Dans la pratique, ces définitions sont tout de même distinguées et l'interdisciplinarité est souvent définie comme une recherche à l'interface de deux ou trois disciplines, requérant soit la définition d'un objet de recherche interdisciplinaire, soit l'explicitation d'une méthodologie interdisciplinaire. Dans tous les cas, il apparaît difficile au cours de ses recherches de se confiner dans les disciplines et de se soumettre au savoir déjà donné.

Pour montrer la genèse de mon propre positionnement en philosophie, je relate ici l'expérience très intéressante de ma participation au premier colloque du laboratoire PhilinBioMed – Philosophie dans la biologie et la médecine – coordonné par Thomas Pradeu et Maël Lemoine à Bordeaux en novembre 2018¹⁵². Dans l'appel à contribution et les textes sur le site internet, j'avais eu du mal à comprendre ce que signifiait, la philosophie *dans* la biologie¹⁵³. Il m'a paru d'abord que cela n'était pas nouveau, même si c'était peut-être justifié de l'appeler différemment de la philosophie de la biologie. En philosophie de la biologie en effet, si le matériau est biologique ou émerge de la biologie et peut être hétérogène, on reste dans la philosophie et on ne se trouve jamais « dans » la biologie à proprement parler. Pourtant, ceux qui comme moi avaient un double cursus et pratiquaient en même temps, quoique le plus souvent séquentiellement, de la recherche en biologie et en philosophie, faisaient déjà l'expérience de ce qui était décrit dans l'approche de philosophie *dans* la biologie. J'ai compris ensuite que ce qui ne correspondait pas à mon approche en ce qui me concerne, c'est que je ne faisais pas mon expérience de recherche *dans*, au sens de « *dedans* », la biologie. Comme je l'ai explicité longuement dans cette partie méthodologique

¹⁵⁰ Sylvie Catellin et Laurent Loty, Sérenpidité et interdisciplinarité. In *Hermès, Interdisciplinarité : entre disciplines et indisciplines*, 67, J.-M. Besnier et J. Perriault (ed.), 2013, p.32

¹⁵¹ Sylvie Catellin et Laurent Loty, *op. cit.*, p.35

¹⁵² <https://www.philinbiomed.org/event/first-international-meeting/>

¹⁵³ D'après les échanges publics ou informels pendant le colloque lui-même, il s'est avéré que d'autres que moi avaient rencontré un problème similaire.

de l'introduction, le matériau de ma recherche est toujours déjà hétérogène ; de plus, dans mon expérience de recherche, je ne suis jamais « dedans » une discipline au sens où les portes avec les autres disciplines se seraient refermées, mais plutôt dans une circulation à travers des disciplines, où certes je me trouve située de façon séquentielle car il faut bien dire d'où l'on parle, mais avec les portes et les fenêtres toujours ouvertes sur un ailleurs, les autres disciplines, et tout en faisant corps avec l'assemblage hétérogène entre science, métaphysique, philosophie et éthique et pré-politique que l'on se retrouve alors, comme chercheur-créateur, en train de constituer¹⁵⁴. Voilà donc comment je décris mon approche transdisciplinaire.

En conclusion, je garde le terme de biophilosophie que j'ai déjà employé¹⁵⁵ pour mon approche dans ce travail, au sens où je serais heureuse et honorée que ma méthodologie et ce qu'elle permet de créer, participe à l'édifice des philosophies empiriques qui parlent de la complexité du vivant. Je préciserai simplement que la méthode est donc ici phénoménologique et transdisciplinaire.

6 Plan

Dans ce travail, à partir du modèle du clone et avec une méthodologie phénoménologique et transdisciplinaire, nous nous demanderons :

- 1- dans quelle mesure la question de l'individualité biologique dépend de l'identité au niveau génétique ;
- 2- quelle approche scientifique permet actuellement le mieux de donner des éléments de réponse à cette question du rôle de l'identité génétique dans la construction de l'individualité biologique ;

¹⁵⁴ Qu'il me soit permis de relater ici une discussion avec Thomas Pradeu qui m'a marquée et qui m'a aidée à comprendre mon approche. Lors d'une discussion en 2012 sur un article sur l'épigénétique paru en 2014 et qui est ici en Annexe 2, Thomas Pradeu m'a dit que j'avais une façon d'écrire particulière et a-t-il dit, « impressionniste ». Ce qu'il avait en vue, sans autre jugement, était plutôt la difficulté que j'aurais dans un contexte anglo-saxon pour me faire publier – difficulté vaincue en 2017 lors de la publication de mon article de 2017 dans une revue américaine. Ce que cela m'a fait comprendre, c'est que j'essayais, quant à moi, de récapituler le processus de la recherche de l'épigénétique des clones, à la manière d'une artiste qui rajoute à coups de nuances, des points sur son tableau impressionniste dont toute la valeur n'apparaît qu'à la fin du processus. J'assume donc, à présent, cette méthode processuelle et impressionniste.

¹⁵⁵ C'est le terme que j'ai employé dans mon article "*Biotechnologies Secretions...*" de 2017, *op. cit.*, p. 138 (Annexe 1)

3- si l'épigénétique dit quelque chose sur l'identité biologique de l'individu ou sur son individualité ;

4- quelle approche philosophique permet de rendre compte de la singularité de l'individu vivant et de son évolution le temps de sa vie.

Pour répondre à ces questions, nous procéderons en deux parties :

- nous commencerons par une première partie sur la définition du clonage comme reproduction à l'identique, ce qui nous permettra de comprendre la spécificité du clonage par transfert nucléaire par rapport aux reproductions à l'identique dans la nature ; cela nous mènera à la caractérisation des clones et à l'étude de leur mode d'existence et aux questions ontologiques et éthiques liées à l'existence de ces êtres clonés ;

- nous aurons une seconde partie sur l'épigénétique comme approche scientifique qui permet de dire quelque chose sur les caractéristiques des clones ; cela nous mènera à la question ontologique de ce peut dire l'épigénétique sur les individus clonés et à la question de ce qui fait l'individualité des clones ; sur cette base, nous proposerons une philosophie de l'individuation qui, en utilisant l'approche épigénétique des êtres vivants, permet d'en capter l'individuation singulière en cours, une approche qui pourra être étendue à la prise en compte de nos relations à plusieurs échelles et avec nos différents environnements de vie, qu'ils soient somatique, écosystémique ou encore symbolique.

1^{ère} partie : L'identité et l'individualité biologiques au défi du clonage

Introduction

Le 23 février 1997, l'annonce de l'existence de Dolly, premier clone réussi d'une brebis par transfert d'un noyau de cellule venant d'un animal adulte, avait défrayé la chronique {Eisele, 1997} car pour la première fois, un individu adulte avait pu être reproduit, sans fécondation, chez les Mammifères. Cette biotechnologie du clonage par transfert nucléaire somatique ou SCNT¹⁵⁶, va par la suite, permettre la reproduction de génotypes choisis et la naissance chez l'animal d'une descendance « d'apparence physiologique normale »¹⁵⁷ et fertile (Chavatte-Palmer et al., 2002). Pourtant, cette pratique n'a cessé d'intriguer, fasciner, voire faire peur depuis son application chez les Mammifères en raison à la fois du fantasme et du risque qu'elle soit également appliquée à l'humain. D'un point de vue épistémologique, l'avènement chez les Mammifères du clonage SCNT a marqué le moment du progressif déclin de l'idéologie du « tout génétique » (Atlan, 1999b). C'est ce moment que nous choisissons d'analyser dans cette première partie, par une approche épistémologique d'analyse des publications scientifiques ou des ouvrages sur le clonage et également grâce à une épistémologie de terrain grâce à un point de vue de philosophe « embarquée » à l'intérieur d'un laboratoire en biotechnologies de la reproduction.

Notre premier questionnement visera la définition du clonage tant dans la nature que comme biotechnologie de la reproduction et la définition du clone en tant que résultat de ce clonage. Qu'est-ce qu'un clone et que reproduit-on exactement au cours de ce processus ? Il conviendra à l'issue de ces questionnements, de savoir si le clonage, plus qu'une mode de reproduction de l'identité génétique individuelle, n'est pas un outil pour percevoir des caractéristiques qui émergent lors de ce développement contraint par la technique, et ce, de façon singulière.

Notre seconde analyse détaillera la réponse philosophique que l'on peut donner à la question de la caractérisation des clones issus du clonage SCNT. Quelles sont les caractéristiques biologiques

¹⁵⁶ Somatic cell nuclear transfer ou transfert de noyau d'une cellule issue d'un adulte (soma étant le corps adulte par opposition à l'embryon) dans un ovocyte énucléé et reconstitution d'un embryon possible à implanter dans l'utérus d'une mère porteuse ; nous utiliserons dorénavant SCNT pour spécifier ce type de clonage et de clones.

¹⁵⁷ Les tests sur les principales fonctions physiologiques s'avèrent normaux lorsqu'ils sont effectués quelques mois après la naissance

des animaux clonés ? Le clone aura-t-il le même statut que l'individu qui a été cloné ? Sera-t-il considéré comme une sorte de double mais artificiel, ou bien comme un individu singulier malgré tout ? Autant de questions qui nous mèneront à caractériser l'individualité biologique du clone.

Au-delà de la dimension sociale d'une pratique scientifique qui a su avoir le discours séducteur qui assure son existence en termes de recherche -voire de marché, le clonage, comme aventure technologique, revêt également une dimension anthropologique singulière particulièrement féconde qu'il conviendra d'analyser. Nous élargirons donc notre étude à l'analyse du matériau « sécrété » par la recherche sur le clonage animal (de Montera, 2017). Nous verrons en quoi les discours, les publications, les témoignages, les résultats, la réaction du public, forment un matériau hétérogène de recherche. Cela nous mènera, après le temps de l'épistémologie, au temps de la considération éthique de ces « nouveaux êtres » (Larrère, 2000), (Debru, 2003), (Le Douarin, 2000) que sont les animaux clonés avec la prise en compte de leur mode d'existence propre.

A – Le clonage comme reproduction à l'identique

Le clonage SCNT a pour objectif scientifique de reproduire le génotype d'un individu à l'identique. Cela pose dès lors, les questions de la réussite d'une telle entreprise et du type d'identité ainsi produite. Lors d'un clonage par transfert de noyau, ce sont les chromosomes plus un peu de cytoplasme d'une cellule d'un individu qui sont prélevés dans une micropipette et introduits dans un ovocyte sans noyau. S'il s'agissait de moi, quelle part de mon identité pourrait-on ainsi cloner et quelle information serait réellement transmise au clone qui naîtra ? Clone-t-on simplement l'information génétique ? Si cette information génétique est « clonable » par cette biotechnologie, c'est qu'elle n'est pas – ou plus – unique. De quoi le clone devient-il alors le modèle ? Pour caractériser le clonage comme biotechnologie et les clones, comme résultats de ce type de reproduction, situons d'abord l'identité biologique obtenue par clonage SCNT par rapport aux autres modalités de l'identité biologique issues de la nature ou de la technologie.

I - Le clonage dans la nature

1 Modalités scientifiques de l'identité biologique et de sa transmission

Comme nous l'avons vu en introduction, la question de l'identité biologique a été traitée d'un point de vue scientifique de deux façons qui ont trait premièrement, à la reconnaissance de cette identité biologique – c'est-à-dire à quel niveau on peut l'observer et l'étudier –, et deuxièmement, à la question de son transfert¹⁵⁸ à un autre individu afin de la maintenir en tant que ressource biologique. Le clonage qu'il survienne dans la nature ou au laboratoire tient à ce deuxième temps de la transmission d'une identité biologique. D'un point de vue philosophique, l'identité biologique pose le problème de la permanence d'une identité d'un être vivant qui est quant à lui et par nature, limité dans le temps. Nous allons donc analyser dans cette partie avec quels mécanismes et pour quelle part, l'identité biologique est transférable naturellement ou technologiquement à un autre organisme. Un être vivant va-t-il pouvoir transférer son identité biologique individuelle ou ne transfère-t-il que l'identité biologique de son espèce ? Peut-il transférer son identité biologique sans qu'elle soit altérée ou modifiée ?

1.1 Les critères du clonage en tant que reproduction à l'identique

Nous définirons d'abord dans cette première partie, le clonage comme une reproduction à l'identique d'un être vivant qu'elle que soit son échelle, cellulaire ou pluricellulaire et quel que soit sa position dans la classification des vivants, procaryote ou eucaryote.

Précisons d'abord les critères de ce que l'on appellera une reproduction à l'identique :

- i)* se reproduire tout d'abord, correspond pour un individu, à la transmission totale ou partielle de son identité biologique ;
- ii)* se reproduire à l'identique biologiquement suppose qu'il n'y ait pas de différences biologiques entre le premier individu et l'individu second obtenu, au niveau de la génétique, mais aussi de ce que l'on appelle le phénotype : la morphologie, les couleurs, la physiologie, le métabolisme ;

¹⁵⁸ La question du transfert de l'identité biologique se pose même si on n'a pas pu caractériser cette identité biologique directement par les moyens d'étude.

iii) se reproduire à l'identique génétiquement suppose qu'il n'y ait pas de différences génétiques entre le premier individu et l'individu second obtenu, au niveau de la séquence d'ADN, des gènes, et des chromosomes ;

iiii) reproduire à l'identique, cela signifie *a priori* qu'il n'y a qu'un individu impliqué dans la transmission de l'identité biologique, sans mélange avec un autre individu qui puisse modifier l'identité biologique à transmettre.

1.2 La totipotence

Pour reproduire un être vivant à l'identique, il faut le pouvoir de réactiver des gènes qui sont présents mais qui n'étaient plus utilisés afin de leur faire récapituler le développement d'un être en devenir, en construction. Ce pouvoir est appelé en biologie, la *totipotence* ou pouvoir total de régénération d'être vivant à partir d'un élément de cet être vivant :

La capacité d'une seule cellule à se diviser et à produire les cellules différenciées d'un organisme, y compris dans les tissus extra-embryonnaires. A strictement parler, seuls les zygotes et chez certains organismes, les descendants immédiats, sont dits totipotents¹⁵⁹.

En réalité, comme nous pourrions le voir par la suite, la régénération d'un être vivant peut se faire à partir soit d'une cellule, d'une partie d'un embryon ou même, du noyau d'une cellule d'embryon ou d'être adulte (J. P. a. V. X. Renard, 2001b) ; (Su, Tang, Zhao, & Zhang, 2021). Certains auteurs étendent la notion de totipotence pour parler de la potentialité à dériver tous les types cellulaires ; potentialité qui perdure dans les cellules sexuelles féminines tout au long du développement (Seydoux & Braun, 2006).

2 La reproduction à l'identique dans la nature

Y a-t-il des clones dans la nature ou autrement dit, la reproduction à l'identique d'un être vivant se produit-elle naturellement, c'est-à-dire tel que nous l'entendons ici, sans intervention de l'humain ? Comme nous allons le voir, la réponse est oui, mais pas dans tous les ordres du vivant et selon des procédés différents dont il s'agit de vérifier s'ils aboutissent réellement à un être identique biologiquement.

¹⁵⁹ Traduction personnelle: "The ability of a single cell to divide and produce all the differentiated cells in an organism, including extraembryonic tissues. Strictly speaking, only zygotes, and in some organisms their immediate descendents, are totipotent.", in Seydoux, G., & Braun, R. E., « Pathway to Totipotency: Lessons from Germ Cells », *Cell*, 2006, 127(5), p. 891

2.1 La bactérie, la levure et l'amibe ou la division de la cellule en deux

Chez les êtres unicellulaires qu'ils soient procaryotes comme la bactérie ou eucaryotes comme la levure ou l'amibe¹⁶⁰, l'identité biologique se trouve à l'échelle d'une cellule. S'il doit y avoir transmission de cette identité biologique, il n'y a pas de partie dédiée à cela dans la cellule ; c'est donc la cellule tout entière qui va transmettre son identité biologique en se divisant en deux cellules filles. Mais comme la moitié d'une cellule n'est pas censée être l'équivalent d'une cellule, avant cette division, il y a nécessairement la réplication du matériel génétique afin que les deux cellules filles se voient dotées du même matériel génétique. Chaque cellule fille pourra également, une fois séparée, développer à nouveau les organites cellulaires dont elle a besoin de façon fonctionnelle¹⁶¹. Pour qu'il y ait transmission de l'identité biologique, il faut donc qu'il y ait multiplication du bagage génétique, séparation du bagage génétique en deux, division de la cellule en deux, développement à nouveau des organites cellulaires. Les êtres unicellulaires réalisent donc un clonage d'eux-mêmes pour se reproduire.

Pourtant, la cellule qui se reproduit, se dédouble et nous retompons alors dans le paradoxe logique de l'identité numérique que décrit de façon concise Wittgenstein {Wittgenstein, 1921} :

Dire de *deux* choses qu'elles sont identiques est un non-sens, et dire d'*une* seule chose qu'elle est identique à elle-même ne dit absolument rien ¹⁶².

Comment peut-on transmettre à l'identique son identité individuelle, si on n'est plus un individu mais que l'on devient deux individus identiques ? On perd forcément le caractère individuel de cette identité biologique. L'individu, qui d'ailleurs signifie en latin, *que l'on ne peut pas diviser*, doit être numériquement un et non deux. La solution réside donc soit, dans le fait que nous nous trompons lorsque nous désignons les deux cellules filles comme deux individus, soit, dans le fait que nous nous trompons quand nous croyons qu'elles sont identiques.

Or la symétrie parfaite n'existe pas dans la nature et on peut vérifier lorsque l'on fait de la culture cellulaire que la division d'une cellule en deux n'est pas parfaitement symétrique {knoblich, 2010}. Les rôles des deux cellules filles ne sont pas forcément identiques non plus. Il est intéressant de noter que la recherche sur la division cellulaire qui a commencé très tôt dès 1910

¹⁶⁰ C'est-à-dire, respectivement, sans ou avec une membrane nucléaire qui entoure le matériel génétique et forme un noyau.

¹⁶¹ On pense notamment ici à l'appareil de Golgi pour la synthèse des protéines. Les mitochondries qui assurent la respiration cellulaire sont, quant à elles, dotées d'un génome et se répliquent par elles-mêmes.

¹⁶² Ludwig Wittgenstein, *Tractatus logico-philosophicus*, Paris, Garnier-Flammarion, 2021 ed., 1921, 5.5303, p.184

avec les travaux de Morgan sur la drosophile et ont mis beaucoup de temps à découvrir la fonction et la répartition au cours de la division cellulaire, de ce que l'on a appelé le pôle central. Ce n'est que récemment que l'on a découvert chez l'amibe, qu'au moment de la séparation des deux cellules filles, le pôle central restait avec l'un des deux filles et que sa fonction était de garder à cette cellule fille la potentialité de cellule souche, c'est-à-dire celle qui va justement permettre la création d'une autre amibe, tandis que l'autre cellule fille, dénuée de pôle central, ne le pourra pas (Farmer & Prekeris, 2022). Cette capacité transmise à l'une des deux amibes filles au travers de la division cellulaire est la totipotence cellulaire.

La reproduction à l'identique existe donc chez les unicellulaires en ce qui concerne le matériel génétique, mais en ce qui concerne la reproduction de l'identité biologique de l'être cellulaire dans sa totalité, elle aboutit à deux cellules filles qui ne sont pas en réalité parfaitement symétriques {Knoblich, 2010}.

2.2 La reproduction à l'identique chez les plantes

Les plantes ont un mode de reproduction qui se sépare en deux stratégies : la reproduction sexuée comprenant l'allogamie (reproduction avec un autre) et l'autogamie (reproduction avec soi) et la reproduction asexuée comprenant l'apomixie et la multiplication végétative, aussi appelée multiplication clonale. L'allogamie implique au moins deux individus, puisque les gamètes (ou cellules sexuelles), ne se reproduisent qu'avec les gamètes d'une autre plante. L'autogamie en revanche, signifie que le même individu se féconde tout seul, les gamètes mâles rencontrant les gamètes femelles sur le même plant, soit sur la même fleur lorsque le pollen féconde le pistil, soit entre fleurs voisines de la plante grâce aux insectes, au vent ou encore à la main humaine (Labeyrie et al., 2021).

2.2.1 La reproduction par autofécondation

L'autogamie est quant à elle, considérée comme une « *autofécondation* » chez les plantes et même si elle passe par la fécondation sexuée, elle n'implique qu'un seul individu. Cela étant, c'est une fécondation ; peut-on dès lors considérer que le futur plant sera identique biologiquement ou génétiquement au premier plant ?

Les plantes diffèrent des animaux en ce qu'elles n'ont pas une lignée de cellules sexuelles qui s'établit et se différencie à part dans leur corps. Les cellules sexuelles ou gamètes des plantes dérivent par dédifférenciation des cellules du corps de la plante mais leurs sont identiques génétiquement {Semal, 1999}. Mais rien n'empêche que lors de divisions cellulaires, il puisse y

avoir des mutations spontanées qui apparaissent en raison d'erreurs de réplication de l'ADN ou des mutations dues à des conditions mutagènes de l'environnement local de la cellule ou des conditions environnementales extérieures (de Montera, 2009a) ; (Boyrie, 2020).

D'autre part, l'autofécondation chez les plantes reste une fécondation sexuée et il y a donc le brassage génétique de la fécondation sexuée avec l'étape de la méiose, même si elle est réalisée à partir de gamètes produits par le même individu. Durant la méiose, il peut y avoir des événements de recombinaison, connus sous le nom de *crossing over*, qui sont l'appariement et l'échange entre 2 brins homologues de 2 chromosomes. Cette recombinaison favorise la diversité génétique des graines générées par les gamètes ou cellules sexuelles d'un même plant et assure donc une diversité au niveau des variations de forme génique que sont les allèles. L'ensemble des allèles au niveau d'un gène pour un individu est appelé un *haplotype*. On peut donc distinguer deux individus d'un point de vue génétique, en comparant les haplotypes nouveaux – issus de mutation ou recombinaison – et anciens au niveau de différents gènes (Boyrie, 2020). La plante reproduit donc par autofécondation son génotype mais tous les haplotypes ne seront pas à l'identique. Ainsi, Léa Boyrie dans sa thèse montre par simulation que même chez une plante qui se reproduit sur 300 générations à 95% par autogamie, la consanguinité devient rapidement élevée au bout d'une vingtaine de générations mais le taux d'homozygotie qui définit le fait d'avoir les mêmes allèles à tous les gènes, n'atteint pas 100% mais reste à un plateau de 92%¹⁶³.

Si l'on compare le fait d'être autogame pour une plante au fait d'être allogame et de laisser la reproduction se faire au hasard – ou panmixie –, on remarque également qu'être autogame dans certaines conditions de sélection naturelle, peut permettre de maintenir de la diversité génétique¹⁶⁴.

¹⁶³ Voir dans la thèse de Léa Boyrie la figure 17, p.82 : Léa Boyrie. Détection de gènes coadaptés par analyse pangénomique de signatures de sélection épistatique : application chez la légumineuse modèle *Medicago truncatula*. Biologie végétale. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2020. Français. NNT : 2020TOU30224.

¹⁶⁴ Voir pour plus de précisions, Léa Boyrie, *op. cit.*, p. 84-85 : si les mutations sont codominantes -i. e. elles ne s'imposent pas rapport aux autres formes des gènes-, le taux de cofixation des nouveaux haplotypes est plus élevé en panmixie qu'en autogamie mais si les mutations sont dominantes, c'est l'inverse, le taux de cofixation des nouveaux haplotypes est plus élevé en autogamie. En effet, en cas de mutations dominantes, il n'y pas de différence en termes de coefficient de sélection entre l'individu qui porte un ancien allèle et un allèle nouveau (il est hétérozygote pour ce gène) et l'individu qui porte deux copies de l'allèle nouveau (il est homozygote pour ce gène) et donc les allèles ancien et nouveau se maintiennent tous les deux dans la population concernée.

Dans le cas de l'autofécondation chez les plantes, ce n'est pas donc pas, strictement parlant, de la transmission sans mélange d'une identité dont il s'agit, ni sur le plan biologique, ni sur le plan génétique, même si la consanguinité qui est une des mesures de la parenté, augmente rapidement si l'autofécondation perdure.

2.2.2 La reproduction asexuée par apomixie

L'apomixie en revanche, est un mode de reproduction asexuée qui ne passe pas par la fécondation et son résultat, la graine, mais par le développement de l'une des cellules diploïdes de l'ovule de la plante qui reproduit ainsi le génotype strictement maternel. C'est en fait un mode de *parthénogenèse* qui signifie en grec, création vierge {Semal, 1998}. Pas de brassage génétique ici, on peut donc parler de reproduction à l'identique génétiquement -aux mutations spontanées près qui pourraient tout de même survenir dans les cellules de la plante femelle ou bien dans la partie femelle de la plante si elle porte des gamètes mâles et femelles. Nous verrons plus loin qu'il faut prendre en compte néanmoins la manifestation d'anomalies chez les descendants appelés les parthénotes.

2.2.3 La reproduction par multiplication végétative ou clonale

Les plantes peuvent également pour certaines d'entre elles, passer d'une reproduction sexuée c'est-à-dire d'une « régénération par graines » qui reste dominante, à une régénération presque exclusivement par rejets (nouvelle pousse à partir d'une souche, d'un tronc ou d'une branche), par drageons (nouvelle pousse à partir de racines ou d'un rhizome) ou par marcottes (nouvelle pousse à partir de branches traînantes) (Bellefontaine, 1997). Ce mode reproductif est plus précisément une « multiplication végétative » ou une « propagation clonale » car *Klon* en grec, signifie « jeune pousse » et que le résultat obtenu sont des clones du premier plant {Semal, 1998}; (J. P. a. V. X. Renard, 2001b) (Su, et al., 2021). Cette régénération qui se fait sans fécondation sexuée, constitue une multiplication du plant de départ à l'identique du point de vue biologique. En effet dans ce cas, la transmission de l'identité biologique se fait par bourgeonnement d'un nouveau plant à partir du premier plant dans une continuité somatique, ce qui permet de transmettre une identité biologique par continuité en quelque sorte.

Cette façon pour une cellule somatique végétale de retrouver la capacité de régénérer un nouvel être est appelée de l'« *embryogenèse somatique* » (Loyola-Vargas, 2016). Le résultat de ce clonage est donc bien l'identité biologique au départ, par continuité somatique. Cela étant, très vite lors de la croissance de la jeune pousse, des différences au niveau du phénotype vont

apparaître qui sont dues à l'influence des conditions environnementales (J. P. a. V. X. Renard, 2001b). L'identité biologique est ici transmise mais ne peut perdurer dans son expression phénotypique, c'est-à-dire dans sa manifestation dans la physiologie et le métabolisme de la plante clonée obtenue.

2.2.4 La référence à l'âme végétative capable de nutrition et génération chez Aristote

Si la multiplication clonale est aussi dite végétative chez les plantes, c'est par référence à la hiérarchie des êtres proposée par Aristote. Le monde végétal est considéré par Aristote comme végétatif, doté d'une âme primordiale « nutritive », c'est-à-dire certes capable de se nourrir et de se reproduire mais pas de sentir ni de se déplacer, comme les animaux¹⁶⁵. C'est la sensation qui établit la première limite entre les animaux – fussent-ils immobiles – et les végétaux qui sont « seulement » « vivants »¹⁶⁶. Cela se traduit dans la langue grecque utilisée par Aristote, puisque que les animaux et les humains sont du côté de la vie animée en continuité avec l'intellect, la « zoé », alors que les plantes sont du côté de la nature, la « *phusis* »¹⁶⁷ {de Fontenay, 1998}. Pourtant, le statut inférieur des plantes passives et immobiles a une contrepartie que l'on a découvert récemment : une plus grande plasticité à la fois structurelle, au niveau de leur génome et fonctionnelle, au niveau de l'adaptation à l'environnement {Semal, 1998}. On a montré ainsi que la multiplication végétative ou clonale n'est pas une option due au hasard chez les plantes mais qu'elle est corrélée à des raisons écologiques puisqu'elle augmente lors de l'augmentation de la teneur en matière sèche du sol (Bellefontaine, 1997), (Bazile, Caquet, & Vigouroux, 2021) et à des raisons génomiques, puisqu'elle augmente chez les plantes polyploïdes qui ont multiplié leur nombre de chromosomes au-delà du stade diploïde $2n$ ¹⁶⁸ (Herben, Suda, & Klimešová, 2017).

2.2.5 Commentaire sur la transmission ou la conservation d'une identité biologique

Quelle que soit leur position dans la hiérarchie des êtres d'Aristote, tous les vivants mêmes primitifs, partagent le « désir de la génération », la « plus naturelle des fonctions » : le désir de « produire un être vivant semblable à soi »¹⁶⁹. Selon Aristote en effet, tout vivant étant corruptible, il ne peut « persister dans son unité et son identité individuelle »¹⁷⁰ mais peut au

¹⁶⁵ Aristote, *De l'âme*, II, 3 et 4, 415 a- b, *op.cit.*, p.47-48

¹⁶⁶ *De l'âme*, II, 2, 413 b, *op. cit.*, p.43

¹⁶⁷ Voir E. de Fontenay, *Le silence des bêtes. La philosophie à l'épreuve de l'animalité*, Fayard, Paris, 1998, p.87

¹⁶⁸ Chez les organismes qui sont capables de faire de la reproduction sexuée, les cellules du corps ont $2 \times n$ chromosomes, n chromosomes venant du mâle et n chromosomes venant de la femelle. Chez l'humain, ce nombre n est de 23, 20 chez la souris et 12 chez la tomate, par exemple.

¹⁶⁹ Aristote, *De l'âme*, II, 4, 415 a, Gallimard, Les Belles lettres, 1989, Paris, p.48

¹⁷⁰ *De l'âme*, II, 4, 415 b, *op. cit.*, p.48-49

moins toucher à l'éternel et au divin en perpétuant l'identité spécifique. Il est donc intéressant de noter que chez Aristote, il n'est pas possible que l'identité individuelle d'un vivant se perpétue parce qu'elle sera forcément altérée. La science a depuis montré, comme nous venons de le voir, que s'il y a transmission d'une identité biologique individuelle, comme dans le cas de la multiplication végétative ou clonale des plantes, celle-ci va voir son expression au niveau des gènes diverger dès que le clone se développe dans l'environnement (J. P. a. V. X. Renard, 2001b). L'influence de l'environnement sur l'expression des gènes explique la variabilité du phénotype, y compris des êtres dits génétiquement identiques. La variabilité phénotypique à partir d'un même génotype de départ, c'est en partie ce qu'étudie l'épigénétique et ce que nous avons analysé chez animaux clonés que nous avons étudié (B. de Montera et al., 2010). Si la variabilité phénotypique advient en réponse à des changements de l'environnement, alors on parle de *plasticité phénotypique* {Pfennig, 2022}. Nous reviendrons sur ces résultats dans notre deuxième partie sur ce qu'apporte l'épigénétique aux questions de l'identité et de l'individualité biologiques.

Aristote indique également dans le *Traité de l'âme*, à propos de la nutrition, une explication qui peut éclairer notre question de la possibilité d'une reproduction à l'identique :

L'aliment est encore principe de génération, non pas pour l'être qui se nourrit, mais pour un être semblable à lui. Car l'essence du premier est déjà donnée et nul être ne s'engendre lui-même : il se conserve seulement.¹⁷¹

Ainsi le principe de génération, c'est-à-dire le fait d'engendrer un autre semblable à soi, n'est peut-être pas applicable à la reproduction clonale quand elle se fait à partir d'un seul être qui transmet, voire multiplie, son identité biologique individuelle. Il faudra se demander si le clonage comme maintien d'une identité biologique individuelle et son transfert dans un autre organisme, ne relève pas d'un autre principe qui serait plutôt celui d'une conservation d'identité biologique ou au moins génétique, et qu'il conviendra de définir plus précisément.

2.2.6 Conclusion sur la reproduction à l'identique chez les plantes

En résumé, le clonage comme reproduction à l'identique génétiquement existe bien dans la nature puisqu'il y a chez les plantes, la possibilité d'une reproduction qui aboutit à des êtres identiques génétiquement (notamment par parthénogenèse). Plus encore, il existe chez les

¹⁷¹ Aristote, *De l'âme*, II, 4, 416 b, *op. cit.*, p.52

plantes une reproduction de l'identité biologique dans le cas de la multiplication végétative ou clonale même si sa manifestation au niveau du phénotype du clone obtenu va diverger par la suite en réponse aux conditions environnementales. Le clonage n'apparaît donc pas à ce stade de l'analyse, comme une transgression à l'égard de la nature. On a également émis l'hypothèse ici que le clonage pourrait chez les plantes, plutôt qu'un mode de reproduction, être considéré comme un *mode de conservation* d'une identité biologique ou génétique en réponse notamment à certaines conditions environnementales. Qu'en est-il du monde animal et de l'humain qui du point de vue de sa biologie, en fait partie ? Y a-t-il une possibilité de transmettre à l'identique une identité biologique individuelle ? Au cours de ce processus de transmission, l'identité biologique est-elle altérée ou modifiée ?

2.3 La reproduction à l'identique dans le monde animal

Dans le monde animal, les êtres pluricellulaires une fois constitués, n'ont pas, à l'instar de plantes, la capacité de bourgeonner spontanément, de faire pousser des drageons ou des rejets par eux-mêmes et à partir de leur propre corps adulte. Mais y a-t-il une potentialité d'induire le développement d'un être identique d'une autre façon ?

2.3.1 Gémellité chez les animaux

Le roi Salomon voulait trancher un litige entre deux femmes en partageant en deux le bébé qu'elles se disputaient. Ce passage de la Bible montre qu'en réalité, laissant croire à un risque d'infanticide¹⁷², il allait pousser la vraie mère à se révéler et la fausse mère à se trahir. Partager en deux un être pluricellulaire, c'est possible chez l'hydre, mais pas chez les Mammifères. Sauf au stade embryonnaire.

Les jumeaux monozygotiques chez les Mammifères surviennent par la scission spontanée de l'embryon quelques jours après la fécondation, à un stade précoce du développement avant son implantation dans l'utérus. Cet événement naturel est considéré comme fortuit et rare et représente quelques naissances sur mille¹⁷³ (J. P. a. V. X. Renard, 2001b). L'embryon est divisé en deux parties qui vont être capables chacune de reformer un embryon : cela correspond à la totipotence non plus cellulaire mais *embryonnaire*. La gémellité monozygotique est la référence la plus parfaite possible de l'identité biologique chez les Mammifères puisque l'embryon se divise

¹⁷² Premier livre des Rois (3,16-28)

¹⁷³ Cette scission est possible entre le stade morula (32 cellules) et le stade blastocyste chez le bovin (environ 200 cellules), voir Vignon et Renard, ch.18 Le clonage animal, in *La reproduction chez les mammifères et l'homme*, coord. C ; Thibault et M-C. Levasseur, Ellipses, INRA Editions, Paris, 2001, p.392

en deux embryons -très rarement plus- qui se développent simultanément dans le même environnement -le même utérus- jusqu'à la naissance.

Néanmoins, le fait de partager le même environnement au cours du développement, si c'est un gage d'identité puisque que le facteur environnemental qui influence le phénotype est ici le même, cela peut être aussi une cause de différenciation par la compétition que cela peut engendrer entre les deux embryons pour la survie. Ainsi, le fait d'avoir un seul placenta à se partager plutôt que deux pour les deux jumeaux,¹⁷⁴ n'est pas un critère qui va dans le sens d'une plus grande similitude du phénotype car il peut y avoir une différence d'irrigation sanguine et donc nutritive entre les deux fœtus, et cela peut se traduire, notamment, par des différences biométriques à la naissance (Charlemaine et al., 2000). Dans tous les cas, si l'identité génétique est réelle – toujours avec la nuance des mutations spontanées éventuelles lors des divisions cellulaires dans les tissus – l'identité biologique, elle, ne durera pas. Le phénotype de deux vrais jumeaux comme on les appelle, pourra dévier, même s'il reste très similaire, notamment à partir de la naissance et au cours de la vie, en fonction de tous les paramètres environnementaux. Les nombreuses études sur les cohortes de jumeaux humains ont justement pour objectif de révéler la partie manquante de l'héritabilité des caractères qui n'est pas génétique et qui est due à l'environnement (Polderman et al., 2015) ; (Kaminsky, et al.).

2.3.2 La reproduction asexuée dans le monde animal

La reproduction asexuée n'est pas réservée aux plantes, elle existe aussi sous la forme de la parthénogenèse chez certaines classes d'animaux comme les Insectes, les Crustacés, les Vers, les Poissons osseux, les Poissons cartilagineux, les Amphibiens, les Reptiles, les Oiseaux (Rostand, 1968) ; (de Montera, 2009a). Le mot parthénogenèse est utilisé pour la première fois en 1849 par Richard Owen et la première définition que l'on en trouve par un scientifique est celle d'« *une procréation sans l'immédiate influence d'un mâle* » (Suomalainen, 1950). Elle n'existe pas chez les Mammifères et donc pas chez l'humain mais elle fascine d'autant plus que sa traduction en création vierge ou « reproduction virginale »¹⁷⁵, rappelle la référence au thème de la conception virginale de Jésus par la Vierge qui continue d'être discuté d'un point de vue théologique {Rademakers, 2006}. La parthénogenèse se développe le plus souvent à partir d'une cellule

¹⁷⁴ On parle de gémellité monochoriale (un seul chorion).

¹⁷⁵ Cf Jean Rostand, *La parthénogenèse (reproduction virginale) chez les Vertébrés*, Conférence donnée au Palais de la Découverte le 30 novembre 1968, 1968, Université de Paris

sexuelle femelle diploïde¹⁷⁶(Mittwoch, 1978). Chez les espèces où c'est le mâle qui porte deux chromosomes sexuels différents comme chez les oiseaux, la parthénogenèse permet l'obtention de mâles comme chez la caille, la dinde, ou le poulet (de Montera, 2009a).

On a défini que la parthénogenèse était « obligatoire » chez les très rares espèces où il n'existe que des femelles dans certaines conditions géographiques, comme chez le lézard *Cnemidophorus* ou lézards à queue en fouet (Wagler, 1830), (Rostand, 1968). En général, la parthénogenèse est considérée comme « facultative », d'où le fait qu'elle a été découverte progressivement chez certaines classes d'animaux. C'est dans plusieurs cas, l'absence de mâle qui peut provoquer une parthénogenèse spontanée, comme chez une femelle requin d'un aquarium de Floride (Chapman et al., 2007) et très récemment, chez une femelle condor de Californie (Ryder et al., 2021). Chez le puceron vert du pois, *Acyrtosiphon pisum*, la parthénogenèse est considérée comme un des deux modes de reproduction, à côté de la reproduction sexuée et l'hypothèse avancée est la régulation épigénétique de la reproduction, sous influence environnementale¹⁷⁷ (Wieczorek, Kanturski, Sempruch, & Świątek, 2019).

2.3.3 Conclusion sur le clonage au sens d'une reproduction à l'identique dans la nature

Nous pouvons conclure que dans les cas où l'individu arrive à faire, soit un *bourgeonnement* à partir d'une cellule sexuelle unique sans fécondation ou un bourgeonnement à partir d'une cellule de son corps ; soit une *division* ou segmentation de lui-même, c'est un clonage naturel par parthénogenèse ou propagation clonale respectivement. Ce clonage naturel n'implique dans le processus de genèse, qu'un seul individu et qu'un seul matériel génétique ; il correspond à ce que Haeckel appelait la « *propagation* »¹⁷⁸ en 1904 ; la différence entre le clonage par bourgeonnement et celui par division étant que dans le premier cas, l'individualité du parent est conservée alors que dans le second cas, l'individualité du parent est altérée ou disparaît (Haeckel, 1910) :

Quand cela affecte tout le corps comme une croissance globale, le tout se divisant en deux parties égales ou plus, nous appelons ce processus monogénétique division (ou segmentation). Mais quand la croissance est partielle, et qu'elle n'affecte qu'une partie de l'individu, ou quand cette partie spéciale se sépare de

¹⁷⁶ Il existe en tout 9 processus de parthénogenèse : selon que les étapes de méiose sont complètes ou non et les étapes de réplication de l'ADN maintenues ou non, le développement aboutit à un embryon haploïde, diploïde ou tétraploïde ; pour plus de détail, voir (Mittwoch, 1978) et (de Montera, 2009a).

¹⁷⁷ <http://ephytia.inra.fr/fr/C/19995/Biocontrol-Biologie>

¹⁷⁸ Ernst Haeckel, [1904], *The wonders of Life. A popular study of philosophical biology*, trad. Joseph MacCabe, Watts & Co, London, 1910, p. 77

l'organisme géniteur sous la forme d'un bourgeon (*gemma*), le processus est appelé bourgeonnement ou gemmation (*gemmaio*). Ainsi, la différence essentielle entre les deux formes de génération est qu'à travers la division, le parent disparaît dans ses produits partiels (enfants) ; ceux-là étant de mêmes âge et forme. Mais dans le bourgeonnement, le parent géniteur garde son individualité ; il est plus grand et plus vieux que le bourgeon plus jeune.¹⁷⁹

Disparaître ou continuer autrement ? Dans le cas de l'arbre, comme l'explique Jacques Tassin, se reproduire, c'est « reproduire ailleurs l'essentiel de lui-même » en bourgeonnant ou drageonnant (Tassin, 2018) : « il demeure comme une fédération modulaire intégrée, donc chaque descendance clonale participe encore de lui-même¹⁸⁰.

Dans le clonage par propagation, il y a alors plutôt qu'une reproduction, une *conservation* à l'identique – sans mélange – du matériel génétique de l'individu de départ mais la création d'une nouvelle forme.

Même dans ce cas, il n'y a pas à proprement parler de reproduction parfaite de l'identité biologique. L'identité biologique la plus garantie si l'on peut dire, est celle obtenue par propagation clonale chez les plantes puisqu'il y a une continuité somatique, le second individu bourgeonnant à partir du premier. Mais même dans ce cas, la non simultanéité des deux êtres – parent et clone – et l'impact de l'environnement vont faire diverger progressivement les phénotypes.

Cette analyse des procédés naturels de clonage, nous a permis d'écarter un préjugé : le clonage est possible y compris chez les animaux. La reproduction à l'identique biologiquement peut se faire mais l'identité biologique au niveau du phénotype en revanche, n'existe pas en raison de l'action de l'environnement sur le processus de construction de l'individu toute sa vie. Il y a bien également la reproduction possible de l'identité génétique puisque le matériel génétique est répliqué mais celle-ci doit toujours être relativisée en tenant compte des mutations qui surviennent lors des divisions cellulaires. A partir du constat de cette possibilité naturelle du clonage par reproduction d'une identité génétique, l'humain va développer ses propres

¹⁷⁹ Idem, (traduction personnelle): "When this affects the entire body as a total growth, the whole dividing into two or more equal parts, we call the monogenetic process division (or segmentation). But when the growth is partial, and affects only a part of the individual, or when this special part separates from the generating organism in the form of a bud (*gemma*), the process is called budding or gemmation (*gemmaio*). Hence the essential difference between the two forms of generation is that in division the parent disappears in its partial products (children); these are of the same age and form. But in budding the generating parent retains its individuality; it is larger and older than the younger bud".

¹⁸⁰ Jacques Tassin, *Penser comme un arbre*, Odile Jacob, Paris, ch. III, 2018

techniques de reproduction à l'identique du vivant. En cela, comme nous allons le voir, il va mimer la nature, mais aussi la détourner ou encore inventer une autre voie pour arriver à ce qu'il désire.

II- Le clonage comme biotechnologie de la reproduction

1 Définition des biotechnologies

Lorsque l'on doit définir les biotechnologies, on peut en trouver une définition à la fois large et technique comme celle de « l'ensemble des méthodes et des techniques qui utilisent comme outils des organismes vivants (cellules animales, végétales, micro-organismes) ou des parties de ceux-ci (gènes, enzymes...) en vue d'applications industrielles » (Magnin, 2013). L'OCDE en donne une définition à la fois plus restreinte et moins détaillée mais qui permet de mieux cerner les objectifs qui sont : l'augmentation de la connaissance, des services ou des biens¹⁸¹. Dans tous les cas, on voit dans ces définitions, les finalités pour l'humain. Mais l'humain s'il est le sujet concepteur et agissant aux commandes des biotechnologies, est-ce là son seul statut ? Hans Jonas nous prévient de la rupture qui a eu lieu au 20^{ème} siècle : de sujet, l'humain devient objet des biotechnologies {Jonas, 1979} :

La soumission de la nature destinée au bonheur humain a entraîné par la démesure de son succès, qui s'étend maintenant également à la nature de l'homme lui-même, le plus grand défi pour l'être humain que son « faire » ait jamais provoqué¹⁸².

Il nous semble alors que l'on peut rajouter ce que les biotechnologies font à tout le vivant, y compris humain. Or que font-elles : instrumentaliser ou réifier le vivant et la vie, au moins momentanément ? Et c'est ce non-dit de la définition des biotechnologies qui, en réalité, pose problème d'un point de vue philosophique et moral.

Lorsque les biotechnologies ont été définies dans les années soixante-dix à partir des thèmes de l'ingénierie biologique ou génétique (Jonas, 2013), elles englobent les techniques traditionnelles

¹⁸¹ OCDE, Organisation de coopération et de développement économiques : <https://www.oecd.org/fr/sti/tech-emergentes/definitionstatistiquedelabiotechnologiemiseajouren2005.htm>

¹⁸² Hans Jonas, *Le Principe Responsabilité. Une éthique pour la civilisation technologique*, Editions du Cerf, Paris, 1990 ed., 1979, p.13

de détournement du vivant à des fins de production humaine telle que la fermentation (pain, bière, vin, vinaigre) et également les plus récentes fondées sur la modification du vivant par l'ingénierie génétique {Richards, 2016}. C'est à partir de 2002 et la parution du rapport sur la convergence des NBIC : Nano, Bio, Info, Cogno-technologies que l'on parle de « nouvelles biotechnologies »¹⁸³. Celles-ci marquent le moment assumé où les nouvelles technologies sont appliquées au vivant et y compris à l'humain, qui devient de fait aussi un objet d'expérimentation.

Quelle stratégie ont ces nouvelles biotechnologies ? Lorsque ces nouvelles biotechnologies vont prendre pour objectif la reproduction des êtres vivants, on va pouvoir observer une évolution entre mimer la nature, conserver des génotypes existants et inventer un autre type d'être.

2 Biotechnologies pour obtenir des êtres génétiquement identiques

2.1 Mimer la nature : clonage par scission d'embryon

2.1.1 Jumeaux monozygotiques par scission chez l'animal

Cette technique mime la division de l'embryon qui arrive de manière fortuite dans la nature, probablement au moment de sa sortie de la zone pellucide dans laquelle il était pendant les premières divisions, comme cela été montré chez les bovins (Renard, 2001). Techniquement, on récupère les embryons par lavage utérin et on doit les diviser selon un plan de symétrie qui respecte le même nombre de cellules de la partie embryonnaire. Chaque « héli embryon » est transplanté ensuite dans l'utérus d'une vache que l'on appelle « receveuse »¹⁸⁴ ; cette technique peut être utilisée de façon quasiment routinière chez les animaux d'élevage et plus d'un embryon sur deux permet l'obtention de deux embryons suite à sa bisection {Ozil, 1982}. Diviser un embryon en deux est un clonage permettant d'obtenir deux individus identiques biologiquement au départ grâce à la totipotence embryonnaire, comme on l'a vu pour la gemellité naturelle, c'est-à-dire la capacité à donner un embryon complet et viable à partir d'une partie d'embryon. En revanche, cette technique de bisection d'embryon ne peut donner que deux embryons, alors

¹⁸³ Notamment la convergence de technologies comme Transgénèse + Nanotechnologies + Sciences de l'information + Neurosciences, voir rapport *Converging Technologies for Improving Human Performance NANOTECHNOLOGY, BIOTECHNOLOGY, INFORMATION TECHNOLOGY AND COGNITIVE SCIENCE* ; NSF/DOC-sponsored report, Edited by Mihail C. Roco and William Sims Bainbridge, National Science Foundation, June 2002, Arlington, Virginia, <https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/microsites/ostp/bioecon-%28%23%20023SUPP%29%20NSF-NBIC.pdf>

¹⁸⁴ Jean-Paul Renard, Xavier Vignon, *Le clonage animal. La reproduction chez les Mammifères et l'Homme*, INRA Editions, Paris, Ellipses, 2001, p.392

que dans la nature, il peut arriver que la section génère des triplés, quadruplés voire quintuplés par exemple chez l'humain. La section multiple de l'embryon dans la nature est ce qui a donné l'idée de la séparation des cellules de l'embryon par la technique.

2.1.2 Séparer les cellules d'un jeune embryon

En mimant donc encore la nature qui sait produire plus que deux jumeaux spontanément, on a visé la reconstitution d'un embryon à partir d'un blastomère, c'est-à-dire à partir d'une cellule aux stades précoces de l'embryon, quand il est à 2 cellules, 4 ou 8 cellules¹⁸⁵. Et effectivement, si l'on sépare les quatre cellules d'un embryon de 4 cellules, on peut par exemple obtenir quatre embryons complets chez le bovin {Johnson, 1995}. Le fait de pouvoir reconstituer un embryon complet et viable à partir d'un blastomère est dû à la *totipotence cellulaire*¹⁸⁶ et non plus embryonnaire.

Dans le cas de la scission d'embryons faite par l'humain, on est à la fois dans la *mimesis vis-à-vis* de la nature et dans la multiplication de génotypes existants, mais on n'invente rien de nouveau. Cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas de prouesses techniques ; il y en a de réelles, au niveau notamment de la micromanipulation de l'embryon – ou d'une cellule de l'embryon – pour arriver à ces résultats.

2.2 Ruser et détourner la fécondation de son objectif : les lignées consanguines

Chez les plantes, l'humain va plus simplement profiter de la capacité qu'elles ont à se reproduire par autofécondation, pour les forcer à le faire. C'est ainsi que dans les années 70, on a pratiqué l'autofécondation induite chez les plantes, ou « selfing », pour obtenir une stabilité des variétés en empêchant la fécondation entre gamètes venant de deux individus différents (de Montera, 2009a). On dépose le pollen sur le pistil de la même fleur ou de la même variété (D. Charlesworth & Charlesworth, 1979). Dans ce cas, on fait du « forçage » génétique, on force la nature à aller dans une direction qu'elle n'aurait pas prise systématiquement. Comme nous l'avons vu précédemment, l'autofécondation n'est pas un clonage au sens strict car comme son nom l'indique, il y a fécondation entre des gamètes et donc possiblement, des événements de recombinaison génétique.

¹⁸⁵ *Idem*, p. 391

¹⁸⁶ *Ibidem*

Comme cela marche chez les plantes, l'humain a ensuite essayé chez les Mammifères d'obtenir un développement à partir de deux ovules ou deux spermatozoïdes mais cela n'a pas fonctionné pour la même raison qui fait que la parthénogénèse ne marche pas et sur laquelle nous allons revenir un peu plus loin (Soupart, Anderson, Albert, Coniglio, & Repp, 1979). Mais si l'on ne peut pas faire d'autofécondation chez les Mammifères, on peut tout de même éviter les brassages génétiques d'allèles trop différents, en faisant des croisements consanguins, c'est-à-dire en faisant des croisements répétés chez l'animal, entre frères et sœurs sur un grand nombre de générations. La consanguinité peut alors être prédite par une équation $F_t = 0,25 + 0,5F_{t-1} + 0,25F_{t-2}$ dont la valeur F_t augmente progressivement jusqu'à 1, valeur théorique à laquelle tous les loci sont en espérance à l'état homozygote sur l'ensemble du génome (de Montera, 2009a). C'est ce qui est pratiqué en élevage chez la souris pour obtenir des lignées dites consanguines. Ces lignes consanguines deviennent progressivement au fur et à mesure des croisements, homozygotes pour presque tous les loci de gènes ; cela signifie donc qu'au niveau des séquences des allèles paternels et maternels, ce sont progressivement au cours des croisements, les mêmes. Cela ne signifie pas en revanche, qu'il n'y a pas de différence génétique en dehors de ces régions géniques dont on sait qu'elles font en moyenne chez les Mammifères 2% du génome (Tagu, 2003). Ce que l'on recherche ici est un sous-ensemble de l'identité génétique¹⁸⁷ mais elle n'est pas valable au niveau global du génome.

Cette identité au niveau des gènes, répond à une vision fonctionnaliste du génome qui donne beaucoup plus d'importance aux séquences géniques ou codantes et qui a prévalu jusqu'aux années 2000. La recherche de différences dites génétiques au niveau des séquences non codantes, comme par exemple les séquences répétées, que ce soit des microsatellites ou des transposons, a commencé à se développer depuis avec la recherche d'un éventuel impact sur le développement ou sur le phénotype (de Montera et al., 2013) ; {Felicciello, 2014} .

A quoi sert et du coup suffit alors cette quasi identité génique ? Les souris consanguines servent d'outils à la recherche pour avoir un modèle expérimental qui permet d'ôter la variabilité individuelle lors de l'administration d'un traitement à ces animaux. Si l'on ôte ainsi le bruit de fond de la variabilité individuelle, on peut multiplier le nombre d'individus testés et obtenir la mesure de l'impact du traitement avec un calcul statistiquement significatif. Mais que signifie

¹⁸⁷ Dont la définition la plus stricte est l'identité de séquence au niveau des gènes.

"ôter la variabilité individuelle" ? Est-ce à dire que ce qui définit l'individualité peut se réduire à ce qu'exprime la séquence des gènes ?

2.3 Parthénogénèse expérimentale chez l'animal : ruses et limites

Les tentatives de parthénogénèse artificielle chez l'animal illustrent la façon dont l'humain va essayer de ruser pour obtenir une reproduction à l'identique, y compris chez des espèces chez qui ce n'est pas possible – au sens où cela n'a jamais été observé dans la nature et qu'un blocage à un certain niveau développemental, l'empêche.

La parthénogénèse peut s'effectuer selon différentes voies qui dépendent du maintien ou non des divisions méiotiques et des étapes de réplication de l'ADN (Mittwoch, 1978), (de Montera, 2009a). Ainsi, comme nous l'avons vu précédemment, la parthénogénèse a été définie en 1950 comme le développement d'une cellule œuf en un individu sans intervention de la fécondation. En 1967, cette définition est élargie pour inclure la « gynogénèse » qui utilise un spermatozoïde seulement pour activer la seconde division méiotique¹⁸⁸ {Trottier, 1976} ; la parthénogénèse est dite alors s'effectuer sans la contribution génétique d'un mâle et aboutit à des gynogénètes.

Par la suite, des expériences de *reconstruction embryonnaire* faite par Surani et collègues ont été faites à partir d'ovocytes préalablement énucléés chez la souris et ont permis d'identifier les éléments intervenant dans le phénomène d'empreinte parentale (Surani, Barton, & Norris, 1986). Après énucléation, on a injecté dans les ovocytes, soit deux pronoyaux¹⁸⁹ femelles, ce qui a donné des embryons gynogénètes, soit deux pronoyaux mâles ce qui a donné des embryons androgénètes. Les embryons témoins dotés d'un pronoyau mâle et d'un pronoyau femelle ont été les seuls à avoir un développement viable tandis que les autres n'ont pas dépassé le stade précoce de développement embryonnaire. Chez les Mammifères en effet, le phénomène de l'empreinte parentale rend impossible la parthénogénèse. Pour reproduire à l'identique et de façon viable, un individu, les deux génomes intégraux maternel et paternel sont indispensables car les marques épigénétiques ne sont pas les mêmes chez les allèles paternels et maternels ; or les expressions alléliques, à la bonne dose, doivent se compléter pour permettre le développement d'un individu viable.

¹⁸⁸ Le spermatozoïde est inactivé par rayons X de manière à ne pas participer à la fécondation.

¹⁸⁹ Le pronoyau mâle et le pronoyau femelle sont les noyaux des gamètes qui se retrouvent dans la cellule œuf juste après la méiose et qui vont ensuite fusionner pour donner le noyau de la cellule œuf.

2.4 Inventer de nouvelles voies de développement

2.4.1 Construire des chimères

Lorsque l'on reconstruit artificiellement des embryons par l'ajout de cellules ou éléments de celles-ci, on fabrique des *chimères* au sens où ils sont formés de cellules ou parties issues de plus d'un individu (Le Douarin, 2000). La construction expérimentale de chimères ne recherche pas au départ à reproduire l'identité biologique ou génétique mais au contraire consiste à contourner l'impossibilité naturelle de mélanger des cellules ou des éléments structuraux de cellules venant d'individus différents. Dans le cas de l'insertion de pronoyaux vu précédemment, le développement qui s'instaure temporairement permet d'en savoir plus sur le rôle des composants de la première cellule de l'embryon – le noyau et ce qui l'entoure, le cytoplasme –, pour l'avenir d'un individu et sa capacité à s'individualiser correctement¹⁹⁰ {de Montera, Hue, 2009}. Dans le cas du clonage par transfert nucléaire, remplacer le noyau de l'œuf par un noyau somatique était finalement réaliser un nouveau type de chimères et d'ailleurs le résultat de la fusion d'une cellule somatique avec un ovocyte énucléé chez l'humain a été nommé « chimère "ovocyte-noyau adulte¹⁹¹" ». Mais avant d'en arriver au clonage par transfert nucléaire, on a créé toutes sortes de chimères par transplantation de cellules et de noyau, sans hésiter parfois à passer la barrière d'espèce, comme nous allons le voir.

2.4.2 Les régénérations par transplantation de cellules ou de tissus - 1923

On peut avoir l'impression que les expériences de transplantation n'étaient qu'une répétition maladroite avant d'arriver au clonage d'individus par transfert nucléaire. En effet, dans leur article de 1923, Spemann et Mangold expliquent que l'on peut échanger par transplantation des parties d'ectoderme et que ces parties se régénèrent en prenant l'identité du tissu dans lequel elles sont insérées, tantôt épiderme, tantôt tissu nerveux et que cela marche entre des embryons d'âge comparable et même entre espèces différentes (Spemann & Mangold, 2001).

A défaut de cloner l'individu, on peut avoir l'impression que les chercheurs essayaient déjà de reproduire une partie d'embryon en la transplantant dans un autre embryon. Mais si l'on y prend garde, il ne s'agit pas de reproduire un organe ou un tissu par exemple, mais plutôt d'obtenir sa *régénération* à un autre endroit de l'embryon ou dans un embryon d'une autre espèce. C'est

¹⁹⁰ B. de Montera, I. Hue, JP. Renard, « Chimeras in developmental biology: scientific objective and ethical issues », in *Chimbrids- Chimeras and hybrids in comparative European and international research – scientific, ethical, philosophical and legal aspects*, Ed. J. Taupitz and M. Weschka, Springer, 2009.

¹⁹¹ Nicole Le Douarin, *Des chimères, des clones et des gènes*, Odile Jacob, 2000, Paris, p. 419

d'ailleurs ce qui a permis d'arriver à concevoir des xénogreffes pour obtenir des organes humains développés dans le corps d'animaux transgéniques humanisés par l'ajout de gènes humains (The Bovine HapMap et al.).

L'idée de la transplantation de cellules ou de tissus n'est-elle pas plutôt de tester la diffusion d'une information localement ? La transplantation permet en effet, de savoir que la cause déclenchante est l'arrivée d'un nouvel élément sur le site et que les effets dérivés sont dus au transplant. Avant de connaître la structure matérielle du support de l'hérédité – notamment au niveau moléculaire-, on savait donc déjà en 1923 qu'il y avait des potentialités d'initier une différenciation des tissus au contact du transplant, grâce à la diffusion d'une information¹⁹².

La transplantation n'est pas encore appelée clonage, car la totipotence n'est pas retrouvée et il n'y a pas d'individu reconstitué en vue. Ce qui est en revanche obtenu par la transplantation de cellules ou tissus, c'est la *pluripotence*, c'est-à-dire la capacité d'une cellule unique de produire les cellules différenciées représentant les trois lignages cellulaires de l'embryon : ectoderme, mésoderme, endoderme, mais pas de produire un embryon complet et viable (Seydoux & Braun, 2006).

Comme l'explique Claude Debru, en réalité d'un point de vue technique, le clonage ne va pas constituer une rupture avec ce qui s'est fait avant (Debru, 2003), ; le clonage se développe comme une « amplification des techniques de transfert de particules ou d'éléments structuraux entre organismes¹⁹³ ». Spemann fait d'ailleurs dans la continuité de ses travaux, le premier « l'expérience de pensée » d'un clonage somatique lorsqu'il se demande en 1938, ce que donnerait la greffe d'un noyau de cellule différenciée adulte dans un ovocyte dont on aurait enlevé le noyau¹⁹⁴ {McLaren, 2000}.

2.5 Avènement du clonage par transfert nucléaire

2.5.1 Pourquoi une biotechnologie pour cloner des animaux ?

Si le clonage est possible dans la nature, il n'est pas possible chez les Mammifères. Cette impossibilité peut être vécue comme une non permission de se conserver identique à soi, au

¹⁹² On pressent déjà l'idée d'une information qui circule et qui « influence » les structures qui la reçoivent, avant la publication de la théorie de l'information telle qu'elle apparaît dans le livre de Shannon en 1949 : C.E. Shannon et W. Weaver, *The mathematical Theory of communication*, University of Illinois, Urbana III, 1949 {Shannon, 1949}

¹⁹³ Claude Debru, avec la participation de Pascal Nouvel, *Le possible et les biotechnologies. Essai de philosophie dans les sciences*, PUF, 2003, Paris, p. 386

¹⁹⁴ Anne McLaren, « Cloning : Pathways to a pluripotent future », *Science*, 288, 2000, p. 1776 ; rapporté par Claude Debru, *op. cit.*, p. 389

moins pour ce qui concerne l'information génétique. Or ce qui se conserve identique à soi dans le temps est dit éternel ou autrement dit, immortel et c'est cette impossibilité de se conserver soi-même qui pose un problème à l'humain. Pourquoi le génotype de l'amibe, du murier, de la caille peut être conservé et perpétué sans mélange et pas celui du chat, ni celui de l'humain ?

Dans le sillage d'Aristote, a perduré l'hypothèse de la continuité entre les vivants par le flux de vie qui les traverse mais aussi au niveau de leurs fonctions. Certes, cette continuité de fonctions est orientée vers plus de complexité lorsque l'on passe de la plante à l'animal, mais comment expliquer que les êtres les plus complexes n'aient pas les potentialités des êtres les moins complexes ? Pourquoi quand on peut le plus, ne peut-on pas le moins ? C'est cette incohérence dans la continuité entre vivants qui fait dire à Jean Rostand, dans son discours au Palais de la Découverte en 1968, que la potentialité de parthénogenèse chez l'humain n'a peut-être tout simplement pas été observée parce qu'elle est statistiquement très rare et que l'on pourra peut-être la découvrir un jour (Rostand, 1968) :

Admettons (...) qu'une parthénogenèse spontanée se produise très exceptionnellement chez la femme comme chez la Dinde — une fois sur 10 000, ou sur 100 000, ou même sur un million d'ovules : il est vraisemblable que le fait resterait insoupçonné (...). Mais la possibilité théorique d'une parthénogenèse spontanée et très exceptionnelle subsiste (...). On pourrait d'ailleurs imaginer une parthénogenèse expérimentale involontaire¹⁹⁵ (...).

Ce que l'on peut appeler ici la croyance dans la plausibilité de l'hypothèse de la continuité des vivants, apparaît comme une des clés d'explication de l'avènement du clonage par intervention biotechnologique chez les Mammifères dans les années 1980. Cette recherche du clonage par les biotechnologies chez les Mammifères pour braver l'impossible naturel, commence avec toutes les recherches de régénération par transplantation qui ont été tentées dès les années 1920 chez les Amphibiens. Par la suite avec le clonage par transfert nucléaire, on voudra aller plus loin ; on voudra rendre possible l'impossible et ainsi braver l'impossible immortalité, des corps tout au moins.

2.5.2 Historique des premiers clonages chez l'animal : de la totipotence cellulaire à la totipotence nucléaire

Le début du développement embryonnaire est caractérisé par la totipotence des cellules, c'est-à-dire leur aptitude à donner seules toutes les cellules d'un organisme. Dire qu'une cellule autre

¹⁹⁵ Jean Rostand, *La parthénogenèse (ou reproduction virginale) des Vertébrés*, Université de Paris, 1968, Paris, p. ?

que la cellule-œuf peut donner lieu à un organisme, c'est en quelque sorte doter cette cellule, qui est un composant d'embryon, d'une pré-individualité. Si on essaie avec une cellule somatique et que son noyau une fois transféré peut donner un organisme, c'est en quelque sorte doter ce noyau de cellule du corps également d'une pré-individualité.

2.5.3 Transplantation sans réimplantation – le cas des Amphibiens

Le clonage par transfert nucléaire été tout d'abord réalisé avec succès chez les Amphibiens chez qui il n'y a pas besoin de réimplanter l'embryon obtenu après clonage dans un utérus puisque le développement se fait dans des œufs à l'extérieur de l'animal. Cela permet de suivre le développement de ces embryons reconstitués après transplantation du noyau dans un ovocyte énucléé, en faisant des fixations histologiques des embryons à des stades successifs (Briggs & King, 1952).

2.5.3.1 Transplanter une cellule d'embryon dans un ovocyte pour obtenir un embryon– 1952

En 1952, Briggs et King publient une étude chez la grenouille *Rana Pipiens* qui avait pour objectif d'étudier le rôle du noyau dans la différenciation cellulaire et de préciser à partir de quel stade les blastomères de l'embryon ne sont plus strictement identiques entre eux mais commencent à se différencier et à avoir donc des potentialités différentes (Briggs & King, 1952).

La transplantation de noyau à partir de cellules embryonnaires (stade blastula) dans des ovocytes énucléés chez la grenouille *Rana pipiens*, a permis l'obtention d'embryons normaux qui se sont développés jusqu'à l'obtention de têtard viables mais cela n'a pas pu être répété avec des cellules donneuses plus différenciées (stade neurula). En réalité dans ce cas, c'est une cellule embryonnaire entière dont la membrane a été cassée qui est introduite par une pipette dans un ovocyte énucléé¹⁹⁶. Comme le disent les auteurs, c'est une transplantation de noyau avec du cytoplasme qui est faite, sans savoir à ce moment-là quel impact peut avoir le cytoplasme de la cellule donneuse de noyau sur le devenir de l'embryon cloné¹⁹⁷.

C'est par cette méthode de *transplantation du noyau* que l'on a pu instaurer la limite entre le stade totipotent et le stade pluripotent des cellules embryonnaires. En observant qu'une des cellules de l'embryon cloné après un certain stade, ne pouvait donner un embryon à elle tout seule, même si elle pouvait s'engager dans différentes voies de différenciation, on a pu préciser

¹⁹⁶ Briggs, R., & King, T. J., «Transplantation of living nuclei from blastula cells into enucleated frogs' eggs », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 38(5), 1952, p.456

¹⁹⁷ *Idem*, p. 462

que ces cellules embryonnaires, appelées ensuite *cellules souches embryonnaires*, ne sont plus respectivement *totipotentes* mais *pluripotentes* pour ce qui concerne leur potentialité de différenciation (Le Douarin, 2000).

2.5.3.2 *Transplanter le noyau d'une cellule différenciée pour obtenir de multiples animaux identiques et adultes – 1962*

La réussite du clonage embryonnaire chez la grenouille a été transposée chez le xénope, une sorte de crapaud (*Xenopus laevis*), par l'équipe de John B. Gurdon en 1958 et permet de donner des animaux adultes et fertiles (Gurdon, Elsdale et al. 1958). En 1960, les noyaux viennent de cellules de l'endoderme intestinal de têtard et sont donc partiellement différenciés. Les différences dans les résultats sont dues non pas à la technique de transfert nucléaire mais à l'espèce utilisée (Elsdale, Gurdon et al. 1960).

C'est en 1962 que John B. Gurdon publie des résultats obtenus à partir de cellules de l'épithélium intestinal de têtards nageurs, donc différenciées cette fois, qui donnent lieu à des xénopes normaux (J. B. Gurdon, 1962a). C'est l'avènement du *clonage somatique* par la « *technique de transplantation de noyau*¹⁹⁸ » issu de cellules donneuses de noyau différenciées, venant du *soma*, c'est-à-dire d'un corps différencié, au sens de stabilisé, même s'il s'agit d'un têtard nageur et non encore d'un xénope adulte.

Dans un autre article célèbre de 1962, Gurdon montre les fameux xénopes obtenus en photo¹⁹⁹ et dit que toutes les grenouilles issues d'une transplantation de noyaux que ce soit suite à une transplantation unique ou sérielle, appelées non pas encore des clones mais de « multiples grenouilles génétiquement identiques » ou « transplants », « devraient être génétiquement identiques²⁰⁰ ». L'objectif est clairement affiché de vouloir trouver une technologie capable de faire mieux que les croisements consanguins qui finissent par apporter, avec un taux élevé d'homozygotie, de la faiblesse, des anomalies et de la stérilité (J. B. Gurdon, 1962b).

¹⁹⁸ "nuclear transplantation", Gurdon, J. B., « Adult frogs derived from the nuclei of single somatic cells », *Developmental Biology*, 4(2), 1962, p.256

¹⁹⁹ Gurdon, J. B., « Multiple genetically identical frogs », *The Journal of heredity*, 53(1), 1962, p.6 et 7

²⁰⁰ Souligné par nous, *Idem*, p.5

Pourtant malgré cet optimisme, dans son premier article de 1962, Gurdon décrivait déjà de nombreuses « anomalies reproductives ²⁰¹» de ces transplants et commençait à en donner une première explication :

Etant donné que les anomalies répertoriées (...) ont été observées uniquement chez quelques individus parmi plusieurs grenouilles génétiquement identiques issues de la même donneuse, cela fournit un argument solide en faveur de la conclusion à laquelle on est arrivé ci-dessus, que les anomalies de croissance et du squelette ne sont pas génétiques, mais sont le résultat de conditions de laboratoire²⁰².

2.5.3.3 Apport des expériences de clonage somatique chez les Amphibiens

Il semble donc que les toutes premières expériences de clonage somatique chez les Amphibiens, par la variabilité phénotypique qu'elles induisent chez les animaux, mettent déjà en lumière le rôle des « conditions de laboratoire », c'est-à-dire le rôle de l'environnement dans le développement. Elles prouvent aussi que la différenciation ou « spécialisation » des cellules, y compris lorsqu'elles sont prélevées sur un adulte et plus un têtard, comme le montre Gurdon en 1975, n'implique pas une perte, une inactivation ou encore une modification définitive dans les gènes clés du développement embryonnaire et fœtal (J. B. Gurdon, Laskey, & Reeves, 1975).

D'autre part, les xénopes clonés obtenus par Gurdon et son équipe sont histocompatibles avec l'individu donneur, ce qui a montré que la différenciation de la cellule donneuse n'avait pas induit de mutations génétiques (J. Gurdon & Murdoch, 2008). Enfin, afin de vérifier que la fonction des gènes était préservée chez les clones, des expériences d'injection de différents types de séquences d'ADN dans des œufs ou des ovocytes de xénope ont permis de tester l'apparition d'ARN messagers²⁰³ (J. B. Gurdon & Melton, 1981).

2.6 Le clonage de la brebis Dolly et la fin du « tout génétique »

« Dolly the sheep », la brebis clonée née en Ecosse dans le laboratoire de Ian Wilmut et N. Campbell le 5 juillet 1996 (Wilmut, Schnieke, McWhir, Kind, & Campbell, 1997), devient mondialement célèbre pour deux raisons : l'une, parce c'est une prouesse technique d'avoir réussi pour la première fois un clonage de Mammifère non pas à partir d'une cellule d'embryon

²⁰¹ *Idem*, p.262

²⁰² traduction personnelle : "Since the abnormalities recorded (...) were found in only a few individuals among several genetically identical frogs from the same donor, this provides strong support for the conclusion arrived at above, that these abnormalities of growth and skeleton are not genetic, but are the result of laboratory conditions", *Ibidem*, p.267-268

²⁰³ Ce qui permet de tester l'étape de transcription de l'ADN qui vient avant la fabrication des protéines.

mais d'une cellule d'adulte ; l'autre, parce que l'existence concrète de cet animal montre que ce que l'on pensait impossible, revenir en arrière sur le programme génétique déjà exprimé chez un individu adulte chez les Mammifères, est finalement possible. Avant de revenir sur le statut particulier du clonage chez les Mammifères et pourquoi il avait été jugé un temps impossible, il convient de se demander pourquoi le mot clonage évolue et comment le mot clone s'impose pour parler d'un individu génétiquement identique issu d'un transfert nucléaire.

2.6.1 Evolution et limites du mot clonage

Si on regarde l'article d'Ian Wilmut dans *Nature* en 1997, il n'y a ni le mot clonage (cloning), ni le mot clone (Wilmut, Schnieke, McWhir, Kind, & Campbell, 1997) mais en revanche ces mots sont utilisés par les Français Yvan Heyman et Jean-Paul Renard en 1996, dans leur article sur le clonage des animaux domestiques (Heyman & Renard, 1996). Ian Wilmut parle quant à lui, de « transfert nucléaire » (nuclear transfer) dans l'article de 1997²⁰⁴ et tout le monde lui emboîtera le pas ; on ne parlera plus de transplantation.

La raison pour laquelle Ian Wilmut n'emploie pas tout de suite les mots clonage et clone s'explique peut-être par le fait que le clonage est un mot qui vient d'autres domaines de la biologie.

Le mot clone apparaît chez les botanistes et apparaît dans les dictionnaires français en 1953, il vient du grec *Klôn* qui signifie jeune pousse ou petite branche, *Klaô* signifiant fragmenter (Debru, 2003). La reproduction végétative ou clonale est, comme nous l'avons vu au début de cette première partie, possible naturellement chez de nombreux végétaux. Des cellules souches embryonnaires sont localisées dans les bourgeons c'est-à-dire dans les branches des individus adultes et permettent, lors d'un contact avec le sol et dans certaines conditions, d'obtenir la perpétuation de l'individu de départ : c'est pourquoi on appelle ce type de perpétuation, le clonage par bouturage ou marcottage ; il implique de fragmenter et de multiplier (Renard et Vignon 2001). En biologie cellulaire et en microbiologie, le clonage reprend l'acception de la reproduction à l'identique en multipliant des molécules identiques à une molécule de départ par l'intermédiaire du système de répllication des bactéries. C'est donc finalement par extension que les clones vont désigner les entités (molécules, cellules, bactéries et individus pluricellulaires) qui sont dérivées à l'identique d'une entité de départ. L'ensemble de ces entités clonées est aussi appelé en lui-même un clone (J. P. a. V. X. Renard, 2001a).

²⁰⁴ Wilmut, I., Schnieke, A. E., McWhir, J., Kind, A. J., & Campbell, K. H. S., « Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells, *Nature*, 385(6619), 1997, p.810

Si l'on revient au clonage comme reproduction d'animaux génétiquement identiques, on peut se demander dans toutes les techniques pour obtenir des individus génétiquement identiques, lesquelles seront considérées comme des clonages à proprement parler. Selon nous, on ne peut pas considérer tous les types d'identité génétique issus d'une cellule œuf comme des clonages car selon les critères de la reproduction à l'identique génétiquement que nous avons posés en introduction, il ne doit pas y avoir, au moins au départ de leur existence, de différence génétique entre le premier individu et celui qui est cloné. Les autres critères sont qu'il ne doit pas y avoir de fécondation et qu'un seul individu est impliqué dans le clonage. On s'en tiendra donc à une définition du clonage qui inclut la multiplication clonale naturelle ou artificielle des plantes et chez l'animal, qui inclut les vrais jumeaux et les parthénogenèses améiotiques²⁰⁵.

Qu'en est-il alors du clone somatique par transfert nucléaire ? Deux questions vont se poser avec l'arrivée de la brebis Dolly. La première question est celle de l'évolution du mot clone pour représenter non plus la multiplication d'un individu d'un point de vue génétique mais celle d'un individu-clone avec tout ce qui caractérise son individualité²⁰⁶ {McLaren, 2000} comme ça va être le cas pour Dolly justement : a-t-on cloné son phénotype, son vécu, son devenir ? La deuxième question est celle de la vérification du clonage : a-t-on vérifié si le clone répondait aux critères du clone : pas de fécondation, issu d'un seul individu, pas de différence génétique avec l'original ? Et c'est là que l'ambiguïté apparaît. Lors des clonages SCNT qui sont faits chez les Mammifères entre les années 1990 et 2000, on ne vérifie pas à strictement parler qu'il n'y a pas de différence génétique entre l'original et son ou ses clones. Notre travail de thèse qui débute en 2003 à l'INRA sous la direction de Jean-Paul Renard est, à notre connaissance, la première étude à soulever cette question et à vérifier de façon plus approfondie l'identité génétique d'animaux clonés issus d'un même individu donneur de noyau (de Montera, 2009a). Nous allons expliciter plus loin les résultats que nous avons pu obtenir et qui relativisent le fait que les clones SCNT sont des clones.

2.6.2 Premiers clonages SCNT

2.6.2.1 L'impossibilité et la biologie

Le clonage somatique de Dolly a laissé un doute. La communauté scientifique a mis un peu de temps à concéder qu'il était finalement possible parce qu'il faisait suite à d'autres expériences

²⁰⁵ Seuls retenus parmi les parthénogenèses car il n'y a pas d'intervention de la méiose et donc pas de recombinaison génétique entre l'original et le clone.

²⁰⁶ Laurence McLaren explique qu'il n'y plus de notion de membre d'un groupe identique, mais de membre individuel avant tout, « Cloning : Pathway to a pluripotent future », *op. cit.*, 2000, p. 1775

qui tendaient à montrer son impossibilité. Certains chercheurs avaient en effet essayé chez la souris sans succès. En 1984, l'incapacité à obtenir un développement embryonnaire après le transfert nucléaire de noyaux de blastomères (cellules d'un embryon au stade 4, 8, 16 cellules et blastocyste) dans un zygote (ou cellule-œuf) énucléé de souris au stade 1 cellule, avait laissé MacGrath et Solter présager que le clonage somatique chez les Mammifères serait difficile voire « impossible » (McGrath and Solter 1984).

Les travaux de David Solter se sont déroulés dans un contexte particulier puisqu'il refaisait des expériences de Karl Illmensee qui avait publié ses résultats de clonage réussi chez la souris (Illmensee & Hoppe, 1981) mais qui avait été accusé de fraude. Claude Debru explique que l'opinion de la communauté scientifique s'est alors positionnée sans doute autant pour ne pas suivre les expériences douteuse d'Illmensee que parce qu'elle avait confiance dans les résultats de Solter. C'est dans ce contexte mêlant controverses scientifiques et sociales, que s'est construit peu à peu la certitude que le clonage était impossible chez les Mammifères, par impossibilité de reprogrammer les noyaux différenciés adultes²⁰⁷ (Debru, 2003).

La question du possible en biologie requiert une analyse philosophique qu'a admirablement réalisée Claude Debru dans son livre *Le Possible et les biotechnologies* (Debru, 2003). Selon Leibniz, le possible est plus vaste que le réel. Un ensemble de possibles sera compossibles si ces possibles ne sont pas contradictoires entre eux. Et le passage à la réalité doit à la fois respecter la non contradiction et le principe du meilleur selon lequel est réalisé le possible qui crée le plus de réalité²⁰⁸. Peut-être pourrait-on dire qu'à un moment donné le fait de cloner un Mammifère n'était pas réalisé mais qu'il n'était en fait pas contradictoire avec la fécondation sexuée ? Le clonage chez les Mammifères n'existait pas dans les possibles naturels, mais n'était pas autant anti-naturel, ni contre-nature²⁰⁹. Le clonage n'était donc pas impossible mais compossible et il a été réalisé grâce à des avancées techniques en termes de culture *in vitro* et de microscopie et de micromanipulation²¹⁰. La réalisation du possible techniquement est un sujet crucial pour les

²⁰⁷ Claude Debru, *op. cit.*, p.327-329

²⁰⁸ *Correspondance Leibniz-Clarke*, présentée par André Robinet, PUF, Paris, 1957 et analyse de Claude Debru, *Le possible et les biotechnologies*, *op. cit.*, p. 68-71

²⁰⁹ En cela, je corrige ce que j'ai pu écrire à ce propos sur le fait que les clones de Mammifères étaient peut-être anti-naturels au sens de ce qui n'existe pas dans la nature actuellement, n'ayant pas pensé à ce moment-là à la notion de compossibles, voir Grégoire Delory V., de Montera B., Magnin T., "Des machines vivantes en biologie de synthèse", In : Thierry Magnin et Pierre Monsan, éd., *L'Éthique des technologies du vivant*, Actes du colloque, Paris Vrin, 2014, p. 57-82 {Grégoire Delory, 2014}

²¹⁰ La question de savoir si le possible technique qu'était le clonage chez les Mammifères a été réalisé parce qu'il a permis de créer plus de réalité est plus difficile à trancher. On peut estimer en revanche d'un autre point de vue,

biologistes d'aujourd'hui. Le passage par la technique produit en biologie des résultats en grande partie imprévisibles et Michel Delsol a ainsi proposé la notion de « possible technique » qui est une sorte de possible-contingent qui s'oppose au nécessaire {Delsol, 1985}. En biologie, on a cette impression récurrente que les êtres pourraient être en partie différents de ce qu'ils sont. Le possible technique n'entraîne pas d'impossibilité chez l'être chez qui il apparaît en conséquence de l'application d'une technique. Sans doute parce que l'être vivant est en perpétuel développement, ou devrais-je dire, individuation, il gère en quelque sorte les perturbations techniques qu'il subit²¹¹. L'épreuve de la réalité mentionnée plus haut et que j'emprunte à Anne Fagot-Largeault, serait alors la façon dont l'être vivant incorpore ou rejette le possible technique.

Dans une perspective simondonienne, nous dirons que le possible technique est une question posée à l'individu en train de suivre son parcours d'individuation dans son milieu associé où il existe des contraintes techniques. Pour Simondon, la vie est un problème posé à l'individu vivant qu'il résout par l'individuation (G. Simondon, 2013). Le clonage SCNT serait le moment où est posé le problème à l'individu mammifère des contraintes dans le mode, la cinétique, le milieu de sa venue à l'être et l'on peut dire, en suivant une terminologie de Simondon, que le clone arrive à « résoudre²¹² » ce problème qui lui est posé en développant une individuation inédite.

2.6.2.2 Définition du clonage somatique par transfert nucléaire avec réimplantation dans l'utérus d'une mère porteuse

Comment définir le clonage somatique par transfert nucléaire (SCNT) par rapport aux autres modes de reproduction à l'identique naturels ou artificiels ?

La définition du clonage SCNT correspond au transfert de l'information génétique d'une cellule différenciée en l'insérant dans un ovocyte sans noyau pour recréer un être identique génétiquement à l'individu donneur. La cellule différenciée est donc forcément prélevée sur un être qui n'est plus ni un embryon, ni un fœtus. C'est pourquoi, le clonage SNCT est appelé clonage somatique à la différence du clonage embryonnaire ou foetal.

que la technique de reproduction chez les Mammifères n'a en tout cas pas perduré car elle n'a pas passé l'épreuve de la réalité notamment car le rendement d'animaux nés vivants est trop faible par rapport aux embryons clonés reconstitués.

²¹¹ Claude Debru, *Le possible et les biotechnologies*, op. cit., p. 79

²¹² Gilbert Simondon, *L'individuation à la lumière des notions de forme et d'information*, op. cit., p.204

Le processus de clonage SNCT est sans étape de méiose et donc n'implique pas, *a priori*, d'évènements de recombinaison génétique ; il multiplie un seul génotype, celui de l'individu donneur de noyau. En revanche, à la différence de la parthénogenèse, le processus entier de clonage SNCT implique la contribution de deux à trois individus : l'individu donneur de noyau, la donneuse d'ovocyte et la receveuse, chez qui on va implanter l'embryon reconstitué après transfert nucléaire et qui doit être donc synchronisée hormonalement (de Montera, 2003b). Pour des raisons techniques et pratiques chez la femelle mammifère²¹³, la donneuse n'est pas la même femelle que l'individu donneur et le clone obtenu est donc à ce titre, comme vu précédemment, une chimère nucléo-cytoplasmique. On a tenté un clonage SCNT avec la même femelle donneuse de noyau, donneuse d'ovocyte et receveuse, on parle alors d'autoclonage mais cela n'a été fait que ponctuellement et n'a pu être répété de façon systématique²¹⁴.

Mais on doit donc faire une précision dans la définition du clonage SCNT. Etant donné que l'on assume faire en réalité des chimères nucléo-cytoplasmiques, issues donc de la contribution de deux individus différents, on doit aller jusqu'au bout et expliquer que l'on ne clone que la génétique nucléaire de l'individu donneur en transférant un noyau d'une de ses cellules. Or il existe une autre génétique, celle qui est présente dans les mitochondries, organites cellulaires en charge de la respiration des cellules et qui siègent dans le cytoplasme des cellules. Le clone comme chimère nucléo-cytoplasmique est un mélange de génétique de l'individu donneur (génétique nucléaire) et de génétique de la donneuse d'ovocytes, qui certes vont être énucléés mais qui vont fournir le cytoplasme qui va accueillir le noyau transféré et qui contient donc des mitochondries (génétique mitochondriale) (J. P. a. V. X. Renard, 2001b).

Un clone est donc un clone de la génétique nucléaire d'un individu donneur ; il lui vient d'autres gènes mitochondriaux d'un autre individu. Du dialogue entre gènes nucléaires et gènes mitochondriaux va dépendre le bon déroulement du développement du clone (J. P. Renard et al., 1999) ; (Daniels, Hall, & Trounson, 2000).

2.6.2.3 Passage du clonage embryonnaire au clonage somatique : la reprogrammation complète du noyau – Morag et Meran

Comme chez les Amphibiens, Wilmut et Campbell ont d'abord essayé de cloner à partir de cellules différenciées embryonnaires en les amenant à l'état quiescent en culture cellulaire avant

²¹³ Il s'agit en réalité de prélever beaucoup d'ovocytes.

²¹⁴ Données INRA.

de les faire fusionner avec des ovocytes énucléés. Les deux veaux Morag et Meran nés en 1995 sont donc à strictement parler les deux premiers représentants du clonage somatique chez les Mammifères, hormis le fait que les cellules n'ont pas été directement prises sur un adulte mais différenciées en culture cellulaire. Ce sont les seuls survivants à atteindre l'âge adulte parmi 5 veaux nés vivants {Campbell, 1996}. On convenait que si la cellule n'était pas encore complètement différenciée, le clonage était possible car il restait en quelque sorte une trace de la totipotence embryonnaire et qu'un retour à l'état initial était encore possible dans ce continuum entre état totipotent et état de différenciation en cours. En réalité, l'article de Gurdon sur le clonage chez le xénope à partir de cellules de peau adulte avait déjà répondu à la question de la possibilité de la réversibilité de cellules totalement différenciées (J. B. Gurdon, et al., 1975). Malgré cela, en ce qui concerne les Mammifères, on persistait à penser suite aux expériences de Solter, que l'état totalement différencié n'était pas réversible et de plus, il restait l'obstacle de l'implantation d'un embryon manipulé par l'humain dans un utérus. Mais surtout il semble que les mentalités n'étaient pas prêtes à accepter la réversibilité possible de la différenciation cellulaire. Nous allons revenir dans ce qui suit, sur ce que l'on va appeler la *reprogrammation* du profil d'expression génique²¹⁵ du noyau et l'espoir et la fascination que cela a entraîné.

2.6.3 L'impact de Dolly

L'annonce publique et fortement médiatisée du premier clonage somatique par transfert nucléaire à partir de cellules prélevées directement sur un animal adulte chez les Mammifères a eu plusieurs conséquences tant scientifiques qu'épistémologiques et sociales qu'il convient d'analyser. Pourquoi cet impact de Dolly et pas de Morag et Meran ? Pourquoi ces doutes sur la technique et une certaine fascination pour les clones ?

2.6.3.1 Le symbole Dolly

Le premier clone somatique adulte est une brebis, mais pourquoi une brebis ? La brebis n'est en effet pas un animal expérimental répandu et n'est pas considérée comme un modèle pour étudier la biologie des Mammifères, tandis que la souris, pour la biologie en général, et le rat, pour la neurobiologie en particulier, sont des modèles reconnus et courants. Ce qui apparaît comme un paradoxe est pourtant dû en grande partie au fait que comme nous l'avons

²¹⁵ L'expression génique correspond à l'étape de transcription des gènes, où l'ADN au niveau des séquences des gènes est transcrit en ARN qui va, soit avoir un effet régulateur en lui-même en allant influencer la transcription d'autres gènes, soit être traduit en protéine. Cette étape d'expression génique est ce qui induit la spécialisation des cellules et c'est ce qui va devoir être reprogrammé par le clonage SCNT.

précédemment, que chez la souris en tout cas, les expériences de clonage SCNT avaient échoué au départ (Debru, 2003).

Pour comprendre l'impact de la brebis Dolly, il est important de noter que l'humain n'a pas les mêmes réactions morales vis-à-vis de toutes les espèces animales, et en particulier, n'a pas les mêmes réactions morales vis-à-vis de tous les animaux expérimentaux. Comme nous l'avons montré dans une étude sur l'expérimentation animale à l'INRA avec ma collègue Evelyne Lhoste, la considération morale est plus favorable vis-à-vis des gros animaux, et notamment s'il existe une tradition zootechnique ancienne et symboliquement forte²¹⁶ {Lhoste, 2011}. La brebis est l'animal compagnon du berger ; elle fournit à l'humain de la laine et du lait et est associée à quelque chose de doux et d'inoffensif. La brebis clonée avait de ce fait une côte symbolique élevée favorable au fait de devenir une mascotte représentant le succès de cette biotechnologie de la reproduction et associée à des idées paisibles et inoffensives ; cela n'aurait pas été le cas avec la souris et le rat, et sans doute moins le cas avec le lapin.

Il fallait un nom à cette future mascotte qui la dote d'un pouvoir symbolique important. Le nom de Dolly a été choisi parce que la cellule donneuse provient de la glande mammaire et que la chanteuse américaine de musique country, Dolly Patton, était populaire pour ses chansons et la taille de ses glandes mammaires²¹⁷. Choisir un nom pour attirer et séduire correspond à l'effet mascotte bien connu des laboratoires : on l'on choisit un animal auquel on s'attache, avec lequel on laisse libre cours à notre subjectivité, afin que tout le monde supporte le sort que l'on réserve aux autres congénères de l'animal avec lesquels on bride toute subjectivité. L'impact de Dolly provient donc en partie de raisons subjectives et de ce double effet symbolique d'être une brebis et d'être une mascotte.

Le clonage SCNT réussi de Dolly répond positivement à deux objectifs : le premier, scientifique, était de montrer qu'une cellule différenciée ne perd rien de sa potentialité de développement ; le deuxième, pratique était de pouvoir cloner, c'est-à-dire multiplier à l'identique génétiquement des animaux d'élevage exceptionnels²¹⁸. Si l'on observe l'ampleur de l'impact social de la réussite de l'objectif scientifique du clonage SCNT, on comprend que l'annonce de la possibilité du

²¹⁶ Lhoste E. & de Montera B., "L'expérimentation animale : une responsabilité à dire et à partager", Rubrique "Un Autre Regard", *Natures Sciences Société*, 19, 2011 : 165-172

²¹⁷ Claude Debru, *Le possible et les biotechnologies*, op. cit., p.325-326 ; on notera que le choix de ce nom serait considéré comme sexiste à notre époque (26 ans plus tard) et aurait sans doute été trop critiqué pour perdurer.

²¹⁸ Idem, p.392

clonage SCNT chez les Mammifères a aussi induit l'idée d'une régénération, voire d'un rajeunissement possible à partir d'un clonage SCNT. Nous reviendrons par la suite sur les fantasmes de reproduction de soi à l'identique par clonage.

2.6.3.2 *Les validations nécessaires et le déferlement du clonage SCNT*

Un an après Dolly, d'autres clones mascottes apparaissent chez le bovin : « Marguerite », première vache clonée européenne²¹⁹ à partir d'une cellule adulte, naît à l'INRA en 1998 et est présentée en février 1998 au salon de l'Agriculture (Declan, 1998) et « Herman », premier taureau cloné, apparaît en Allemagne en 2001²²⁰. En 1998 également, Wakayama et collègues publient le succès du clonage SCNT de la souris montrant la généralisation de la possibilité technique au modèle biologique de base de la biologie des Mammifères (Wakayama, Perry, Zuccotti, Johnson, & Yanagimachi, 1998).

Ces annonces viennent en premier lieu valider le clonage de Dolly, face aux doutes et aux détracteurs. Les doutes venaient de ce que cela remettait en cause les résultats de l'embryologie chez les Mammifères des 15 années précédentes où n'avait marché que le clonage embryonnaire et aussi parce qu'il n'y avait qu'un animal cloné né parmi 277 embryons reconstitués après transfert nucléaire²²¹. Cela avait fait dire à Elizabeth Pennisi dans Science en 1997 : « Pour l'instant, Dolly est seule ²²² » ; un rendement d'animaux nés sur embryons reconstitués de moins de 0,4% n'étant pas suffisant pour être considéré comme une réussite. Il y aurait pu y avoir une cellule souche dans les tissus de glande mammaire qui aurait été prise pour une cellule somatique différenciée. Pour être sûr du résultat, il fallait donc être capable de le reproduire. Ces annonces d'animaux clonés venant de différentes espèces permettent de montrer que la méthode est possible à reproduire dans plusieurs laboratoires et chez d'autres espèces avec un intérêt agronomique élevé, comme par exemple le bovin, choisi comme modèle à l'Institut de national de recherche agronomique (INRA) en France (Vignon, 2008).

Dans la décennie qui suit, l'annonce de nouvelles espèces clonées va devenir un exercice régulier de la part des biologistes de la reproduction. Ainsi, après la brebis Dolly, on dénombre 13 autres espèces de Mammifères possibles à cloner par SCNT en 10 ans (1998-2008) (de Montera, 2009a)

²¹⁹ Il y a eu la même année, la naissance de clones bovins aux Etats-Unis (Cibelli et al 1998), et au Japon (Kato et al 1998).

²²⁰ Données internes INRAE

²²¹ Claude Debru, *op. cit.*, p.325-326

²²² (traduction personnelle) : "For now, Dolly stands alone", Pennisi E., "The lamb that roared", *Science*, 278(5346), 1997, p. 2039

: la souris (Wakayama, Perry et al.1998), (Rideout, Eggan et al. 2001), le bovin [(Kato, Tani et al. 1998), (Renard, Chastant et al.1999), (Hill, Winger et al. 2000)], la chèvre (Baguisi, Behboodi et al. 1999), le lapin (Chesne, Adenot et al. 2002), le chat (Shin, Kraemer et al. 2002), le cheval (Choi, Love et al. 2002), le porc (King, Dobrinsky et al. 2002), la mule (Woods, White et al. 2003), le rat (Zhou, Renard et al. 2003), le chien (Lee, Kim et al. 2005), le furet (Li, Sun et al. 2006), le cerf (Berg, Li et al. 2007), le dromadaire (Khatir and Anouassi 2008).

Il y a eu en plus, du clonage SCNT hétérospécifique à partir de mères porteuses de race proches pour les espèces menacées comme dans les cas réussis du gaur (Lanza, Cibelli et al. 2000) et du loup (Kim, Jang et al. 2007).

Pour le singe rhésus, le clonage embryonnaire a été, en revanche, le seul réussi au départ [(Meng, Ely et al.1997), (Simerly, Dominko et al. 2003), (Mitalipov & Wolf, 2006)], puis un clonage à partir de cellules fœtales a été réussi en 2018 chez le singe crabier (Liu et al., 2018).

Le clonage à partir de cellules souches pluripotentes a été réalisé avec succès chez le daim également (Berg, Li, Asher, Wells, & Oback, 2007).

Depuis, le clonage SCNT du buffle a été réussi (Selokar et al., 2019) ainsi que celui du cheval de Przewalski en 2020 à partir d'une lignée cellulaire établie à partir d'un échantillon cyropreservé depuis 1980²²³ (Malin, Witkowska-Piłaszewicz, & Papis, 2022).

Cette application systématique à toutes les espèces animales possibles constitue le symptôme d'une orientation politique de la recherche vers la réussite de cette biotechnologie ainsi que la marque d'une forte compétition internationale entre laboratoires.

2.6.3.3 Les applications du clonage SCNT comme outil biotechnologique

Les applications envisagées du clonage SCNT dans l'ordre de leur mise en œuvre effective ont été les suivantes (Pennisi, 1997) ; (Renard et Vignon 2001) ; (Vignon, 2008) ; (de Montera, 2009a):

- 1- l'expérimentation animale (réduction du nombre d'animaux ; détection d'effets liés à un traitement ; mesure de la variabilité génétique d'un caractère complexe)
- 2- l'aide au maintien de la diversité biologique (maintien d'un phénotype/génotype exceptionnel ; sauvetage de races ou espèces disparues)

²²³ <https://reviverestore.org/projects/przewalskis-horse/>

3- la création d'animaux transgéniques (production de protéines recombinantes ; production d'organes pour les xénogreffes)

4- la sélection (diffusion de génotypes d'élite ; création de lignées animales, sélection et reproduction accélérée de caractéristiques génétiques)

Le clonage est la seule technique qui puisse permettre d'obtenir à nouveau des animaux qui ont disparu à partir de cellules conservées et grâce éventuellement à des mères porteuses de races proches. Mais il existe des limites à cette reproduction à l'identique : les clones ne seront pas exactement les mêmes que l'individu original ; il y aura « sauvetage » du génotype d'un individu seulement, ce qui ne peut pas suffire en soi au sauvetage d'une espèce menacée d'extinction ; cela sera de plus difficile et coûteux étant donné la faible efficacité de la méthode (de Montera, 2009a) ; (Malin, et al., 2022).

En expérimentation animale ou dans le domaine pharmaceutique, l'utilisation des clones pour diminuer la variabilité (variance) des effets d'un traitement suppose qu'il n'y ait pas de variabilité entre clones sur le plan des paramètres biologiques ciblés. Cette application est revendiquée dans de nombreux articles et encore récemment (Malin, et al., 2022). Mais en toute rigueur cela demande la constitution d'un groupe témoin « non-clone » pour estimer un éventuel effet clonage, ce qui n'est pas fait (de Montera, 2009a).

Dans une visée thérapeutique, chez certaines espèces le clonage de cellules préalablement transformées peut s'avérer être le moyen le plus sûr d'obtenir des modèles de maladies humaines, en faisant des clones d'embryons transgéniques par recombinaison homologue (Forsberg 2004) (de Montera, 2009a).

Mais il y a aussi des applications sociales ou plutôt devrait-on dire, commerciales des biotechnologies. A partir du premier clone de chat Copy Carbon cat en 2002 (Shin et al., 2002) et alors même que le pelage du clone était différent de l'individu donneur, les entreprises ont su profiter de la détresse de propriétaires d'animaux de compagnie qui venaient de mourir en proposant le clonage de ces compagnons tant aimés. On estime par exemple aujourd'hui, que l'entreprise texane ViaGen a déjà cloné des centaines d'animaux de compagnie (chats et chiens)

depuis 2015²²⁴. Dominique Morello, nous décrit cet engouement lucratif, y compris en Corée du sud :

Le clonage des animaux de compagnie est devenu une véritable entreprise lucrative. Chats et chiens sont clonés depuis plus d'une quinzaine d'années. La Sooam Biotech Research Foundation, basée en Corée du Sud, est devenue leader dans ce domaine. Elle se targue d'avoir cloné depuis 2006 plus de 800 chiots. Elle propose de congeler les cellules de votre compagnon à 4 pattes de son vivant et ainsi de procéder au clonage quand vous le souhaitez, avant ou après sa mort. Mais, plus fort encore, elle prétend aussi effectuer un clonage à partir d'animaux décédés, ce qui représente effectivement une « performance » technique car les chances d'obtenir des cellules viables diminuent très rapidement après la mort. C'est peut-être pourquoi la compagnie a nommé Chance le boxer cloné à partir des cellules de Dylan mort deux semaines auparavant et dont la presse a fait grand bruit le 26 décembre 2015. Fort de son succès, ce laboratoire qui n'est pas encore soumis à une réglementation sur le clonage, propose aux particuliers de cloner leur chien même décédé pour la modique somme de 100 000 \$!²²⁵

Mais au-delà de sa fonction biotechnologique, le clonage SCNT constitue aussi un apport indéniable à la science fondamentale, par la rupture de paradigme qui induit par rapport au dogme de la non réversibilité du programme génétique. Voyons à présent cet apport du clonage SCNT à la biologie.

2.6.4 Signification biologique du clonage SCNT

2.6.4.1 Réversibilité de la différenciation cellulaire

Il faut distinguer les différentes applications envisagées pour cette biotechnologie et le rôle du clonage dans la recherche. Le clonage par transfert nucléaire est une découverte qui a fait tomber un paradigme : celui d'une différenciation cellulaire irréversible. Lors de la procédure de clonage par transfert nucléaire à partir de cellules différenciées, on assiste à une dédifférenciation du noyau donneur. Cela ouvre une possibilité donc d'utiliser des cellules différenciées pour obtenir de nouveaux lignages cellulaires dans les tissus ou les organes lésés, où les cellules sont mortes ou ont muté. Un pan de recherche fondamentale sur le dialogue noyau-cytoplasme et sur la capacité d'un cytoplasme donné à reprogrammer avec succès un noyau donneur s'ouvre à partir

²²⁴ "The people cloning their pets", mis en ligne le 29 mai 2022, <https://www.bbc.com/future/article/20220322-why-dont-we-hear-about-cloning-anymore>

²²⁵ Dominique Morello, « Le clonage animal : entre mythes et réalités », mis en ligne le 24 novembre 2016, <https://www.museum.toulouse.fr/-/le-clonage-animal-entre-mythes-et-realites>. Dominique Morello est chercheuse en biologie moléculaire au CNRS, ex-chargée de mission au Muséum de Toulouse.

de là avec des promesses d'application à moyen terme pour la santé humaine (de Montera, 2009a).

S'il a été près de 10 ans la seule piste de recherche fondamentale pour dédifférencier les cellules, le clonage SCNT n'est plus le seul procédé. En 2006, le groupe du professeur Yamanaka a ouvert la voie à la dérivation de cellules iPs ou cellules souches pluripotentes induites à partir de cellules somatiques, grâce à l'expression coordonnée de facteurs de transcription [(Takahashi, Yamanaka 2006), (Takahashi, Okita et al. 2007)]. Avec les cellules iPs, on a découvert la continuité entre cellules souches pluripotentes et cellules différenciées adultes : la dédifférenciation induite par un procédé technologique est possible dans les tissus adultes, sans passer par la création d'un embryon cloné.

2.6.4.2 La fin du tout génétique : du programme génétique à la reprogrammation de l'expression génique

Le clonage SCNT présente une utilité claire en biologie fondamentale car il permet d'étudier les limites de tolérance d'un organisme pour ce qui est de ses conditions de développement, de sa physiologie, de la plasticité épigénétique de son génome et de l'impact de tous ces critères à long terme (de Montera, 2009a).

Le succès des expériences de clonage somatique, même relatif, démontre qu'un noyau de cellule différenciée peut, au contact du cytoplasme d'un ovocyte, retrouver un état totipotent : il est alors dit « reprogrammé »²²⁶. Cela suppose deux choses : 1) qu'il y avait auparavant un programme d'expression au niveau des gènes de la cellule qui induisait un phénotype cellulaire spécialisé ; 2) que ce programme d'expression génique peut être effacé et remplacé par le programme d'expression génique d'une cellule souche totipotente.

Pour que cela soit possible, cela suppose que le cytoplasme ovocytaire soit capable de modifier les expressions géniques de noyaux engagés dans des voies de différenciation très différentes de celle de la gamétogenèse et de procéder à la reprogrammation des gènes clés du développement embryonnaire (de Montera, 2009a).

²²⁶ B. de Montera, *Caractéristiques génétiques et épigénétiques de clones bovins*, op. cit., 2009, p. 24

Le clonage SCNT est donc à la fois, une technique et à la fois, le nom qui recouvre un procédé qui agit non pas au niveau génétique, mais au niveau épigénétique sur la cellule et ensuite sur l'embryon : c'est la technique de reprogrammation épigénétique des noyaux différenciés.

On a fait l'hypothèse que la capacité du cytoplasme de l'ovocyte à reprogrammer le noyau somatique est peut-être doublée d'une « tolérance » du développement à différents stades clés aux anomalies de reprogrammation épigénétique dont on a observé qu'elles sont nombreuses au cours du développement embryonnaire et fœtal chez les clones SCNT et dont l'un des symptômes est le profil aberrant d'expression génique (Vignon, 2008). Cette tolérance laisserait à l'embryon cloné, voire au nouveau-né cloné, un certain laps de temps pour s'adapter et aboutir à un niveau de reprogrammation épigénétique compatible avec un développement normal par la suite (Bui 2006).

Que signifie en creux la « reprogrammation par le cytoplasme » ? On fait un pas explicatif sans le dire puisque l'on admet que le cytoplasme a la capacité de reprogrammer le noyau et donc était impliqué déjà dans le programme précédent (Atlan, 1999b). Comme l'explique Henri Atlan, c'est admettre qu' « une partie du "programme" se trouve dans le cytoplasme », ou alors au moins que dans le cytoplasme, il existe des « facteurs qui déterminent l'activité du génome²²⁷ », et on peut admettre alors également que ce sont ces mêmes facteurs cytoplasmiques « qui déterminent normalement l'activité de leur propre noyau²²⁸ ». La reprogrammation épigénétique du profil d'expression génique, désigne bien le monde des phénomènes épigénétiques à l'œuvre dans la différenciation cellulaire et plus largement dans l'individuation biologique de l'embryon. Comme le dit Henri Atlan dès 1999 : c'est « un sacré pavé dans la mare du "tout génétique" ! »²²⁹.

2.6.5 Conséquences sociales du clonage SCNT

2.6.5.1 *La confusion entre l'identité génétique et l'identité individuelle dans le discours de la société sur le clonage*

L'arrivée des animaux clonés dans nos vies a provoqué pendant un temps, des situations inédites et l'emploi d'une terminologie parfois maladroite et traduisant une incapacité à incorporer d'un seul coup la nouveauté des clones dans nos catégories, dans nos modes de pensée.

²²⁷ Henri Atlan, *La fin du tout génétique ? Vers de nouveaux paradigmes en biologie*, INRA Editions, Paris, 1999, p.75

²²⁸ *Idem*

²²⁹ *Ibidem*, p.76

Le cas d'Aurore B en France est exemplaire. La vache Aurore était la dernière représentante de la race de Bazougers, vache des métayers en Mayenne au 19^{ème} siècle, avec une haute valeur patrimoniale (J. P. a. V. X. Renard, 2001b). L'INRA a cloné cette vache « à titre expérimental », dans l'objectif de « sauvegarde de race menacée d'extinction »²³⁰. Ce qui est relaté de façon épique est le prélèvement post-mortem d'un fragment de peau d'oreille en 2000, qui est mis en culture et a permis de fournir des cellules donneuses pour le clonage SCNT²³¹. Un seul clone est né en 2002 : la vache Aurore B (Vignon, 2008). L'idée était de faire la démonstration techniquement qu'il était possible d'utiliser le clonage somatique pour restaurer les derniers exemplaires existants d'une race menacée pour obtenir des clones ; clones que l'on pourrait ensuite espérer reproduire par reproduction sexuée avec du sperme qui avait été congelé de la même race. Mais ce qui est intéressant, c'est que là encore on a voulu utiliser la valeur symbolique, à la fois zootechnique et du dernier survivant ; on a donc choisi un nom qui le traduise et le publicise : Aurore B. Ce que l'on n'avait pas prévu, c'est le discours des médias qui ont suivi cet évènement, dans lesquels on a pu lire qu'Aurore B était retournée chez elle en Mayenne grâce au clonage. Il n'y a pas eu de réaction, ni de rectificatif à cela. La confusion était là et le public n'était pas forcément prêt pour la débusquer. Quant aux scientifiques du domaine, pour en avoir parlé au laboratoire avec eux : ils manifestaient une complicité tacite avec ce qui était une confusion entre l'identité génétique et l'identité individuelle. Aurore B était le clone, identique génétiquement (identité nucléaire) d'Aurore, mais on pouvait laisser dire qu'elle était Aurore et peut-être que tout le monde voulait y croire.

Une autre façon de parler des clones d'une vache pour l'INRA a été d'écrire que ce sont ses *filles*, identiques génétiquement certes, en mettant l'accent sur la technique de *reproduction* qu'est le clonage. Pour faire adopter au grand public les animaux d'élevage clonés, des scientifiques de l'INRA se sont prêtés au jeu de la vulgarisation scientifique à travers une bande dessinée : « les Filles d'Ariane », {le Quéré Cady, 2000} où le clonage et les clones sont présentés sous leur plus beau jour, dans un contexte de technique de pointe, voire révolutionnaire, et un certain esthétisme²³².

²³⁰ X. Vignon, Y. Heyman, P. Chavatte-Palmer, J-P. Renard, « Biotechnologies de la reproduction : le clonage des animaux d'élevage », *INRA Prod. Anim.*, 21 (1), 2008, p.39 (33-44)

²³¹ Mariëtte le Roux, « Le clonage thérapeutique inspiré par Dolly n'était-il qu'un rêve ? », mis en ligne le 4 juillet 2016, <https://alimentation-generale.fr/analyse/le-clonage-therapeutique-inspire-par-dolly-netait-il-quun-reve/>

²³² On y parle déjà en 2000 de « cultures organotypiques de cellules mammaires » venant des clones et qui pourraient produire du lait biotechnologique : Violette le Quéré Cady, sous la houlette scientifique de R. Dantzer, J-M Aynaud, P. le Neindre, J-P. Renard, X ? Vignon, « Les Filles d'Ariane », *INRA Editions*, 2000, Paris, p. 36-37

Comme l'explique Claude Debru, le clonage n'est pas qu'une biotechnologie, c'est aussi une « représentation culturelle » qui a trait à la filiation, au narcissisme et même à l'immortalité²³³. Citant Dan Sperber {Sperber, 1996}, Claude Debru montre que le clonage a ainsi bénéficié de la « contagion des idées », comme s'il y avait eu une « épidémiologie des représentations » culturelles en direction de contenus moins complexes, qui demandent un effort de compréhension moindre, mais qui ont des effets cognitifs et symboliques plus grands²³⁴. La tentative des scientifiques de nommer le clonage, SCNT (Somatic cell nuclear transfer) - que moi-même j'utilise de par ma culture de biologiste - n'a pas suffi à enrayer la contagion culturelle du clonage²³⁵. Une contagion des représentations qui est basée notamment sur le fantasme du double et de l'immortalité, comme nous allons le voir.

2.6.5.2 Clonage et désir d'immortalité

L'INRA a été confronté au désir d'immortalité non pas de humains pour eux-mêmes, mais pour leur animal de compagnie. Des personnes sont venues apporter leur animal mort à l'Ecole vétérinaire de Maisons-Alfort qui est liée à l'INRA pour sa partie de recherche animale. Il fallait décider alors s'il était acceptable de prélever du tissu sur les animaux morts pour le congeler en vue, plus tard, d'un éventuel clonage SCNT. En réalité, le prélèvement avait été fait pour soulager la douleur d'une personne endeuillée par la perte d'un animal qui était un véritable compagnon de vie. Suite à cette alerte, j'ai été impliquée dans la préparation d'un protocole de réponse éthique à ce genre de demande afin de gérer à la fois, la vulnérabilité des personnes en demande d'un clonage et celle des vétérinaires non formés pour répondre à une telle demande²³⁶. Ce qu'il fallait prendre en compte, c'était la question de la confusion entre l'identité génétique du clone et l'identité individuelle : les personnes endeuillées ne pouvaient pas comprendre et sans doute accepter, que le clone ne serait pas leur animal et qu'ils ne pourraient donc pas le *retrouver*. Confusément donc, on a été confronté à un désir d'immortalité pour un proche ou pour soi, alimenté par les possibles techniques que semblait offrir le clonage SCNT.

Mais d'où vient cette volonté de cloner son animal mort pour le retrouver, ou pour certains, de se cloner soi-même après sa mort ? Pour répondre, nous reprenons ici le raisonnement de notre article écrit en 2003 sur « Le clonage comme fantasme d'immortalité »²³⁷ (de Montera, 2003b).

²³³ Claude Debru, *Le possible et les biotechnologies*, *op. cit.*, p.395

²³⁴ Dan Sperber, *La contagion des idées*, Odile Jacob, Paris, 1996, p. 71-75 ; Claude Debru, *op. cit.*, p. 396

²³⁵ Claude Debru, *op ; cit.*, p. 397

²³⁶ Il y eu un groupe de travail en éthique monté en 2005 sur cette question.

²³⁷ Ici en Annexe 3.

La fantasmie d'immortalité lié à la technique du clonage pouvait en réalité être anticipé. Il existe dans l'esprit humain un rapport entre la reproduction et la mort (Jankélévitch, 1977) dont la réminiscence a été réactivée par l'avènement du clonage SCNT. L'avènement du clonage SCNT apparaît comme un registre du fantastique, défini comme l'intrusion du surnaturel dans le cadre réaliste d'un récit (de Montera, 2003b). Ce fantasmie d'immortalité vient s'appuyer sur une conception moderne du lien entre l'humain et la nature dans laquelle il s'agit de s'arracher à la nature par les tous les moyens possibles. La technique est devenu l'un des principaux moyens de cette volonté d'émancipation par laquelle l'humain construit un rempart contre ce qu'il ne pouvait finalement pas entièrement canaliser : l'amour et la mort (Ariès, 1977) ; (de Montera, 2003b).

Comment comprendre alors ce que suppose le fait de se perpétuer et de survivre à travers un clonage reproductif ? Lucrèce dans son *Chant sur la Nature*, explique bien que ce qui se divise n'a pas accès à l'immortalité {Lucrèce, 2021}. On peut penser que le clonage est un moyen visant à maintenir l'unité du corps, tout en conservant son identité c'est-à-dire son unicité. Contre le dualisme du corps et de l'âme qui postule que le corps n'a pas de devenir sans l'âme, on en arriverait donc au fait que tout est corporel. Le processus naturel d'individuation physique de l'organisme par rapport à son milieu, devenu hyperbolique, deviendrait alors l'exemple type de cette rébellion contre la morale et la religion et ferait du corps le support de l'identité individuelle. L'individuation se trouve être dans le cas du clone, une individualisation poussée à l'extrême puisque l'individu pense pouvoir se "reproduire" seul et faire survivre le corps par lequel s'exprime son identité (de Montera, 2003b). Le clonage serait le moyen ultime de conserver sa forme contre la mort, qui est en quelque sort la forme de l'informe (Jankélévitch, 1977). Le corollaire d'une telle croyance est que l'âme peut sauter de l'ancien corps dans le corps cloné et que cela permet la continuité de l'identité individuelle. Croire cela, c'est croire en la métempsychose pythagoricienne ou transmigration de l'âme et d'autre part, c'est croire au choix possible d'un nouveau corps identique au premier, ce qui veut dire croire à un libre-arbitre humain dans le domaine métaphysique. Mais cette idée du choix possible du corps dans lequel on va continuer à vivre est problématique. Cette conception du choix possible du corps dans lequel finalement on se réincarnerait, se retrouve chez Platon en fonction du degré de spiritualité : l'âme reçoit le corps auquel son "degré d'âme" lui permet de prétendre {E. de Fontenay, 1998}. Or ce n'est pas ce que semblent penser les adeptes d'un clonage reproductif pour se survivre : car soit ce qui survit est bien le corps comme support de l'essence individuelle,

soit ce qui survit c'est bien l'âme mais dans une enveloppe corporelle autre. Le fait que ce soit un mélange des deux croyances paraît montrer que l'on pense pouvoir perdurer si on se choisit un corps le plus identique possible.

Dans le fait de vouloir se cloner, il y a donc bien un désir de s'affranchir des principes classiques de la métaphysique, en asseyant la liberté de choix primordiale de l'homme quant à son devenir après la mort (de Montera, 2003b).

Mais une autre hypothèse est que ce désir d'affranchissement qu'est le désir de clonage, soit en réalité le désir décrit par Nietzsche de « danser dans les chaînes »²³⁸, parce qu'au-delà de la fascination du double, résiderait la fascination de ce que le clonage pourrait nous apprendre. Dans une confusion d'identités, nous pourrions croire que le clone nous permettrait de vivre en direct ce qui est existentiel avant toute chose et qui ne se vit pas par définition : notre propre mort. Ce serait alors peut-être une mise en scène pour gérer l'angoisse de mourir et pour retrouver de la liberté au moment de braver la règle de la reproduction sexuée {de Montera, 2005}.

2.6.5.3 La peur du passage au clonage reproductif humain et la riposte éthique

Le clonage somatique a donc provoqué engouement et fascination mais aussi la peur des conséquences de cette reproduction à l'identique si elle était appliquée à l'humain. Dès l'annonce de la naissance de Dolly, le lien avec le clonage reproductif humain a été fait immédiatement. On a vu fleurir différentes réactions : des alertes, des minimisations, des demandes d'interdictions ou au contraire une défense de la liberté de la recherche.

Parmi les réactions les plus connues, il y a celle du « père de Dolly » – comme on l'a appelé –, Ian Wilmut, qui avec Rudolph Jaenisch, déclare en raison de nombreuses anomalies chez les embryons et après la naissance, que les clones ne sont pas normaux et « qu'il ne faut pas cloner les humains »²³⁹ (Humpherys et al., 2001). Cette déclaration ressemble à la volonté de combattre en réalité la fascination grandissante pour le fait d'avoir un double : en effet, un double anormal ne peut pas être un double acceptable. En 1998, Gilbert Hottois, a essayé quant à lui de rationaliser la diabolisation du clonage somatique (Hottois, 1998). Tout en souscrivant à la déclaration de la Bioethics National Advisory Commission en 1997 sur un moratoire sur toutes

²³⁸ *Le voyageur et son ombre*, Aphorisme 140.

²³⁹ (traduction personnelle), « Don't clone humans ! »

les formes de clonage reproductif humain, il dénonce le manque de rigueur et de modestie de ceux qui veulent interdire à jamais la recherche sur le clonage reproductif humain.

D'autres vont réagir pour défendre la liberté de la recherche qu'ils pensent être en péril suite à la demande de l'interdiction de la recherche sur le clonage reproductif humain dans un Manifeste pour la recherche sur le clonage, publié dans la revue américaine *Free Inquiry* et signé, notamment, par Francis Crick, Richard Dawkins, W. V. Quine, Simone Weil ou encore E. O. Wilson {Degos, 2002}:

Il est évident que chacun doit être entendu. Mais nous pensons qu'il existe un danger bien réel de voir interdite une recherche aux bénéfices potentiels gigantesques pour la seule raison qu'elle heurte les croyances religieuses de certains. (...) Une vision de la nature humaine enracinée dans le passé mythique de l'humanité ne doit pas être notre critère fondamental de décision morale en ce qui concerne le clonage (...).²⁴⁰

Lors de mes discussions avec Jean-Paul Renard, j'ai pu remarquer son évolution sur la question de savoir si les clones sont naturels. Au début de la thèse, il disait : « les clones qui survivent sont normaux ». A la fin de ma thèse, je le cite disant que « si le clonage a marché c'est qu'ils ne sont pas anormaux, ils sont naturels » (de Montera, 2009a).

3 Conclusion sur l'apport du clonage somatique par transfert nucléaire

Réparant en quelque sorte en cela une injustice naturelle, le clonage SCNT a répondu à la question de comment faire d'une cellule de Mammifères, un embryon mais aussi un adulte, sans fécondation. Mais que fait-on finalement à travers le clonage somatique ? Est-ce un moyen de se reproduire ou une perpétuation ? A travers le clonage SCNT, l'individu ne se perpétue pas, il ne se reproduit pas non plus, ni en tant qu'individu, ni en transférant ses gamètes, mais son génotype, oui. Obtient-on une régénération d'une partie de l'individu ou simplement une reprogrammation de cellules ? Si l'on considère que la cellule donneuse de noyau est un individu, alors, on pourrait dire qu'elle est régénérée puisqu'elle retrouve un état totipotent lorsqu'on la met en contact d'un cytoplasme de l'ovocyte receveur.

²⁴⁰ Laurent Degos, *Cloner est-il moral ?* Le Pommier, Paris, 2002, p. 61

Le clonage SNCT a en tout cas ouvert la porte à l'individualisation de la reproduction avec tous les fantasmes associés. Il a également induit l'individualisation du clone qui semble déterminé avant même son développement par la volonté de celui qui a décidé de le cloner.

De la définition du clonage on en vient donc, en raison de cette individualisation, à la question de la définition du clone en tant que résultat de cette biotechnologie de la reproduction. Le clone est un clone génétique, mais pourtant, comme nous l'avons vu, on assiste à la fin du tout génétique et à la perspective du rôle de l'environnement que constituent notamment, le cytoplasme, les autres cellules et l'utérus, sur l'individuation d'un être. Maintenant qu'ils sont là, il y a le besoin d'étudier et connaître ces « nouveaux animaux » réels et vivants que sont les clones. A défaut d'en donner une définition qui ne les résumerait pas, on peut étudier le comment d'être clones : leurs caractéristiques et comment ils vivent.

B - Quel type d'individualité biologique le clone constitue-t-il ?

Notre question dans ce travail est de savoir quel statut peuvent avoir les différences individuelles existant entre des clones qui ont été conçus pour être génétiquement identiques à l'original premièrement, et entre eux secondairement. Comme nous l'avons écrit dans notre premier article sur cette question en 2003, la question de l'identité des clones implique deux niveaux de questionnement : celui de l'identité génétique et celui de l'identité individuelle (de Montera, 2003a). Il s'agit de se demander d'abord, s'il y a bien identité génétique entre le clone et l'original et entre les clones ; puis, dans quelle mesure il y a ou non indiscernabilité individuelle, autrement dit à quel niveau se situe une différence individuelle entre clones. Les clones ont été voulus en priorité pour obtenir des copies des originaux que nous jugeons dignes d'être multipliés. Mais est-il vraiment possible d'obtenir par cette technique du clonage SCNT, plusieurs "mêmes" ? On sait dans le fond, et nous l'avons vu, que ce ne sont pas eux qui sont multipliés en tant qu'individus mais que l'on multiplie en revanche leur génotype. Le paradoxe est que par leur simple possibilité d'existence, les clones démontrent l'importance du rôle de l'environnement du noyau sur le devenir de l'expression de l'information génétique contenue dans le noyau. Sans reprogrammation épigénétique par le cytoplasme, pas de génotype reproduit. Mais puisque le

cytoplasme vient d'un autre individu, se pourrait-il que le clonage SCNT induise de la variabilité non voulue et non prévue tout en respectant l'objectif de l'identité génétique ?

Mais si le clone n'est pas une copie, qu'est-il ? Un double plus jeune ? Un très semblable ? Dans le cas où le clonage induit de la variabilité, les clones ont-ils avoir une trace de leur clonage dans leur physiologie ? Comment dans ce cadre, accepter un éventuel statut d'altérité des clones qui seraient autres que l'original, autres que les non clones ? Pour connaître le statut des clones qui ne sont pas des hypothèses technoscientifiques mais qui ont des existences bien concrètes comme le rappelle Peter Sandøe²⁴¹ (Sandøe & Svendsen, 1998), il nous faut connaître leurs caractéristiques d'individu clone.

I -Le statut du clone : de la copie au variant épigénétique

1 Le clone comme copie conforme

1.1 Vérifier la conformité de la copie

On a dit que cette biotechnologie du clonage SCNT permettait l'obtention de « copies conformes » {Colleau,1998} ; {Atlan, 1998}. C'est en tout cas ce que disait le discours sur le clonage SCNT et le nom qui a été donné au premier chat cloné, CC, « Copy cat » ou « Carbon-copy clone »²⁴², en est l'illustration. Mais a-t-on vérifié le résultat du clonage SCNT ?

Pour étrange que cela paraisse, il n'y pas eu tout de suite de vérification du résultat de la technique du clonage que constitue le clone une fois né. Le but du clonage étant de copier un génotype, la vérification devrait porter sur la détermination du génotype du clone, pour vérifier qu'il a bien le même que celui du donneur de cellule pour le transfert nucléaire. Aux débuts du clonage SCNT, il n'y avait pas de méthode de biologie pouvant déterminer de manière exhaustive si deux animaux avaient le même génotype en tout point. Ce qui existait en revanche, c'était des techniques capables de distinguer entre deux individus, mêmes apparentés : ce sont les techniques de génotypage ou typage génétique que nous avons citées en introduction. Parmi celles-ci, la recherche de polymorphismes des microsatellites²⁴³ était une technique couramment utilisée pour établir la filiation en sélection animale. On a appelé « marqueurs microsatellites »

²⁴¹ P. Sandøe & N. Holtug, "Ethical aspects of biotechnology in farm animal production", in S. Einarsson, & J. Rendel (Eds.), *Acta agriculturae Scandinavica. Section A: Animal science*, 29 ed., 1998, p. 51-58

²⁴² Constance Holden, "Carbon-Copy Clone Is the Real Thing", *Sciences, News*, 295 (5559), 2002, p. 1443-1444

²⁴³ Les microsatellites ou répétition en tandem sont des petites répétitions de 1 à 6 paires de bases en nombre modéré (B. Charlesworth, Sniegowski, & Stephan, 1994)

les microsatellites utilisés pour le génotypage. Ce sont des dinucléotides sélectionnés parce qu'ils sont à la fois hautement polymorphes –ils mutent facilement– en raison de leur sensibilité aux délétions-insertions (Streisinger et al., 1966) et également parce qu'ils présentent un taux de mutation assez stable dans une espèce ou une population donnée. Nous en avons conclu en 2009 que les haplotypes issus du typage par microsatellites correspondent à « la signature de l'identité génétique »²⁴⁴.

Si l'on regarde en effet les publications qui font la démonstration du clonage SCNT d'un animal dans une espèce nouvelle, on y voit bien le test de génotypage par microsatellites. Ainsi Copy cat est génotypé par 7 microsatellites spécifiques du félin (Shin, et al., 2002) ce qui permet aux auteurs de dire que cette analyse « confirme que le chaton est un clone »²⁴⁵. Dans l'article montrant le premier clonage du daim, de même, le test de génotypage est utilisé comme preuve de la réussite du clonage (Berg, et al., 2007). Dans mon travail de thèse de doctorat à l'INRA sur l'étude des variations génétiques et épigénétiques de clone bovins (de Montera, 2009a), nous avons donc également appliqué le génotypage par un panel de 16 microsatellites spécifiques du bovin mais cette fois à tout un clone, entendu comme l'ensemble de la mère donneuse de noyau et de ses dix clones, dont cinq étaient considérés comme normaux et cinq considérés comme pathologiques en raison d'une pathologie développée en général en période périnatale²⁴⁶. J'avais également inclus les cellules donneuses en culture issues de la vache donneuse et en témoins de l'expérience, des couples de vaches jumelles. Un clone dit pathologique, n'a pas passé le test de l'identité génétique : le clone 828 présentait une différence au niveau de deux microsatellites, présente dans trois tissus différents, le cœur, le muscle et le foie²⁴⁷. Plus précisément, les mutations correspondaient à une expansion du microsatellite de deux bases dans les deux cas. La présence des deux mutations dans trois tissus signifie qu'elles sont survenues avant la séparation des trois feuilletts embryonnaires donc précocement chez l'embryon, voire même lors de l'étape de culture cellulaire de la cellule donneuse, préalablement au transfert nucléaire. Tous les autres échantillons de clones entre eux et avec la vache donneuse et tous les vaches jumelles entre elles, n'ont pas présenté de différence. Le clone 828 était décédé en période périnatale

²⁴⁴ B. de Montera, *Etude moléculaire des variations génétiques et épigénétiques de clones bovins*, op. cit., 2009, p.124

²⁴⁵ Shin, T., Kraemer, D., Pryor, J., Liu, L., Rugila, J., Howe, L., . . . Westhusin, M., "A cat cloned by nuclear transplantation", *Nature*, 415(6874), 2002, p. 859

²⁴⁶ B. de Montera, op. cit., 2009, p. 124-134

²⁴⁷ *Idem*, p. 129-130

d'une hydropisie²⁴⁸ et il n'a pas été possible de faire un lien certain entre ces mutations et sa pathologie. Mais l'on sait que les mutations touchant des microsatellites peuvent avoir un effet sur le phénotype {Kim, 2003}. Pour vérifier plus largement le résultat du clonage à l'INRA, il a été décidé de génotyper tout le cheptel de clones bovins en 2008, soit trente-cinq animaux. Un autre clone, un vache clonée adulte « sur pied » a présenté une différence au niveau d'un autre microsatellite du panel, correspondant à une expansion de quatre bases nucléotidiques²⁴⁹. L'incidence de trois mutations trouvées chez trois marqueurs microsatellites différents sur trente-cinq vaches clonées correspond à une mutation sur 187 et s'avère très nettement supérieure à l'incidence moyenne d'une mutation sur 10 000 génotypages décrite avec ces marqueurs. Ces résultats permettent donc d'étayer l'hypothèse de mutations de longueur de microsatellites en réponse à des contraintes importantes liées à la procédure de clonage, incluant les étapes de culture cellulaire *in vitro*.

Nous pouvons donc conclure que les clones ne passent pas tous le test de l'identité génétique employé en routine pour identifier des individus apparentés. La marge d'erreur est établie à un marqueur muté sur 16 chez le bovin, mais en général, il suffit de faire un deuxième génotypage pour s'en assurer. Les trois mutations détectées sur le panel de microsatellites spécifiques du bovin ont été validées par un second génotypage. Dans tous les cas, et même avec une marge d'erreur, d'un point de vue technique et par définition, *le clone 828 n'est pas un clone*.

Nous pouvons également conclure que la définition de l'identité génétique dépend de la résolution de la méthode d'analyse employée et que cela relativise notre connaissance scientifique de l'identité génétique car celle-ci demeurerait, en partie, non mesurable²⁵⁰.

1.2 Produire des clones aussi identiques que les vrais jumeaux ?

Dans le cas où ils ne sont pas mutés, les clones peuvent-ils être aussi identiques génétiquement que de vrais jumeaux que nous connaissons bien ? La réponse est négative, même si deux vrais jumeaux d'une part, et deux clones SCNT d'autre part, partagent entre eux respectivement et théoriquement la même séquence au niveau de leur ADN nucléaire. Les clones présentent en effet, une différence importante par rapport aux vrais jumeaux : ils sont issus du transfert des noyaux de différentes cellules du même individu donneur qui ont été transférés dans différents

²⁴⁸ L'hydropisie :

²⁴⁹ *Ibidem*, p. 131

²⁵⁰ C'était le cas avant 2009, avant que l'on ait accès de manière abordable au séquençage complet du génome.

environnements cellulaires étrangers : les cytoplasmes des ovocytes receveurs. Le cytoplasme provient d'un autre individu que le donneur de noyau et contient donc une autre information génétique, même si cet individu donneur d'ovocyte est de la même espèce (de Montera, 2003a). De plus, pour des raisons pratiques, le clonage SCNT ayant un taux de réussite faible et nécessitant de nombreuses tentatives pour obtenir un résultat positif, les ovocytes sont prélevés sur des ovaires de vaches à l'abattoir et donc ne proviennent pas, pour un même clone, de la même vache donneuse d'ovocyte. Le cytoplasme de chaque ovocyte contient quant à lui, un génome unique pour chaque individu, le génome mitochondrial, à l'intérieur des mitochondries. Ne serait-ce que par principe expérimental donc, les clones ne sont pas tout-à-fait génétiquement identiques, en raison du génome mitochondrial différent qu'ils possèdent et également en raison de possibles mutations qui peuvent être induites dans certaines étapes de la technique qui sont mutagènes, comme par exemple la culture *in vitro* de la cellule donneuse, et également la culture *in vitro* de l'embryon une fois reconstitué après transfert nucléaire.

1.3 Que souhaite-t-on copier à travers le clonage SCNT ?

Est-ce que l'on souhaitait obtenir une copie conforme génétique ou bien copier la performance, ou encore copier l'apparence ? Quel seuil de tolérance est impliqué par le mot « conforme » ? Peut-on tolérer des différences au niveau du pelage ? Et pour une vache laitière clonée par exemple, peut-on tolérer de la variabilité dans la performance par rapport à la vache donneuse de noyau ?

A travers le clonage à but reproductif, on cherche à reproduire à l'identique le génome d'un organisme considéré comme exceptionnel, comme par exemple du clonage des animaux de pedigree exceptionnel ou appartenant à des races en voie d'extinction. On cherche bien alors à reproduire un individu, à refaire "le même". Mais le "même" obtenu ne peut être qu'un "même" du point de vue génétique et il semble évident que l'identité du pelage d'une vache laitière exceptionnelle importerait peu. Par conséquent, ce que l'on vise à travers ce type d'entreprise est en réalité *in fine*, le clonage de la performance.

Chez l'animal en effet, on ne vise que la reproduction du corps cloné. Mais le statut du corps de l'animal domestique a ici un statut lié à l'utilité qu'il a pour l'humain. Ce statut inclut donc la performance. Or si on reproduit par clonage SCNT un génotype, on ne peut pas faire pour autant les équivalences suivantes :

Un même génotype = un même corps ou un même corps = une même performance.

Cela pose toute la question de l'importance de l'épigénèse au sens moléculaire comprise ici comme l'ensemble des phénomènes – environnement cellulaire et environnement de l'organisme – régulant l'expression des gènes au cours du développement d'un individu et au cours de sa vie et étant héréditaires au travers de la division cellulaire.

Chez l'humain en revanche, nous l'avons vu, on ne vise pas que le clonage du corps ou alors on a une conception matérialiste de l'âme –ce qui fait que l'on « anime » le corps cloné –avec un fantasme du double et d'une certaine forme d'immortalité²⁵¹.

Nous l'avons vu, les clones ne sont donc pas tout-à-fait génétiquement identiques, en raison du génome mitochondrial différent qu'ils possèdent et en raison de possibles mutations induites par les contraintes de la procédure de clonage. Mais les clones sont encore moins identiques du point de vue de la fonction de leur génome puisque celle-ci dépend de régulations épigénétiques qui elles-mêmes sont fonction de l'environnement cytoplasmique et utérin. Lors de la comparaison des génomes de souris nouveaux-nés, on a pu détecter des anomalies épigénétiques, comme des différences de méthylation au niveau de l'ADN et des variations d'expression de certains gènes. C'est ce qui fait conclure à Jean-Paul Renard et Alice Jouneau que du point de vue fonctionnel au moins, les clones ne sont pas des "copies conformes, ni entre eux, ni avec les cellules dont ils sont issus" (Jouneau & Renard, 2002). Face au fantasme d'immortalité véhiculé par le clonage reproductif, on peut donc répondre que le clonage SCNT humain ne produirait donc pas d'indiscernables par rapport à l'original, et cela même si l'on insérait le noyau somatique donneur dans un ovocyte énucléé du même individu, qui ne pourrait être alors qu'une femme²⁵².

²⁵¹ Voir la partie XX sur clonage et désir d'immortalité et notre article, B. de Montera, "Le clonage, une fausse immortalité", *op. cit.*, 2003

²⁵² B. de Montera, *Etude moléculaire des variations génétiques et épigénétiques de clones bovins*, *op. cit.*, p. 90

II- Les clones comme anormaux ou différents : vers une nouvelle façon d'être vivant ?

1 Clones normaux et anormaux

1.1 Les anomalies des clones

La naissance de Dolly a repoussé les limites de la biologie de la reproduction et du développement chez les Mammifères, mais même si des clones de Mammifères existent, on recense une fréquence vraiment élevée d'anomalies embryonnaires et fœtales qui compromettent le développement et cela rend les résultats du clonage SCNT aléatoires et incertains (Humpherys, et al., 2001). Les anomalies sont notamment une hypertrophie du fœtus ou de certains organes, des profils aberrants de transcription des gènes et des profils aberrants de méthylation chez plusieurs espèces comme les ovins, les bovins et la souris notamment {Oghane, 2001} ; (Lanza et al., 2001).

Ian Wilmut, prend la responsabilité de publier en 2006 un article intitulé : « Is there any normal clones ? » (Wilmut, 2006), où il explique que les anomalies développementales prévalent à tous les stades de développement, du stade de division cellulaire, au stade de la formation du placenta, puis au stade fœtal, néonatal et enfin à la maturité. Les causes peuvent être multiples : les différences dans les protocoles pour cloner, mais aussi le type cellulaire de la cellule donneuse de noyau, mais surtout on parle d'un effet stochastique dans la réponse aux contraintes du clonage que pourraient connaître les clones et qui aboutit à l' « infidélité du clone » par rapport « à son parent²⁵³», donneur de noyau.

Les pertes sont également importantes ce qui explique que le succès en moyenne du clonage SCNT chez les mammifères, soit si faible, autour de 2% d'embryons nés vivants à partir des embryons reconstitués (de Montera, 2009a). Chez les ovins et les bovins clonés notamment le taux de perte le plus important est pendant le premier tiers de la gestation, mais aussi pendant le dernier tiers et notamment pendant la période périnatale. Si l'embryon puis le fœtus cloné survit aux contraintes du clonage SNCT, il ne passe pas forcément le cap de la naissance, ce qui

²⁵³ (traduction personnelle) « clone infidelity to parent”: Ian Wilmut, “Are there any normal clones?”, *Methods Mol Biol*, 348, 2006, p.307

demande une adaptation à un nouvel environnement, périlleuse pour un organisme déjà en difficulté.

Le clonage SNCT ne développe pas d'anomalies ou de pathologies spécifiques ou inédites, mais augmente de manière considérable l'incidence d'anomalies ou de syndromes déjà observés chez des animaux issus de fécondation *in vitro* (FIV) en comparaison avec ceux issus d'un accouplement ou d'une insémination artificielle (de Montera, 2009a). Cela va être le cas pour le « syndrome du gros veau » décrit pour la première fois en 1998 (Young, Sinclair, & Wilmut, 1998) et à l'INRA en 1999 (Constant, 1999).

1.2 Syndrome du gros veau et la question de la souffrance

Le clonage SCNT n'est pas qu'une technique de reproduction, c'est également une technique de manipulation de matériel génétique, puisque l'on prélève les chromosomes du noyau pour les réinsérer dans un ovocyte énucléé. Par conséquent, le statut du résultat qu'est l'animal cloné est double, car il tient à la fois de l'animal d'expérience et de l'invention biotechnologique. Dans le premier cas, l'animal cloné est censé être protégé de toute souffrance inutile par la réglementation européenne sur l'expérimentation animale 86/609/CEE²⁵⁴ adoptée en droit français par la directive 87-848 du 19 octobre 1987. Dans le second cas, en tant qu'invention biotechnologique, l'animal cloné est concerné par la Directive 98/44/CE sur la Protection juridique des inventions biotechnologiques qui stipule qu'une invention « ne peut être brevetée lorsque sa commercialisation serait immorale ou contraire à l'ordre public » ; cela exclut « les procédés susceptibles de provoquer des souffrances chez les animaux lors de la modification de leur identité génétique »²⁵⁵, autrement dit, le clonage SCNT.

Or, sans que le personnel de recherche du laboratoire y soit préparé, le clonage SCNT notamment chez le bovin, a généré des situations d'abord embarrassantes puis réellement problématiques, pas seulement sur les plans scientifique et technique, mais aussi sur le plan moral. Le Syndrome du gros veau ou « Large Offspring Syndrome » (LOS) apparaît dans près de 50% des gestations chez la vache (Constant et al., 2006) et se caractérise par une hypertrophie fœtale associée à une hypertrophie placentaire. Un veau peut atteindre jusqu'à 85 kg à la naissance contre 40 à 45 kg

²⁵⁴ On y rappelle qu'il est nécessaire que « le bien-être de l'animal fasse l'objet d'observations d'une personne compétente afin d'éviter toute souffrance » et que « toute souffrance inutile soit éliminée dans les délais les plus brefs » : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/LSU/?uri=CELEX%3A31986L0609>

²⁵⁵ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/LSU/?uri=CELEX:31998L0044>

pour un veau normal²⁵⁶. On observe l'augmentation du nombre de placentomes – unités fonctionnelles du placenta – et l'apparition d'œdèmes dans les parties liquidiennes du placenta, c'est pourquoi Fabienne Constant et les collègues du laboratoire ont proposé la dénomination « Large Placenta Syndrome » qui met l'accent sur le rôle de la reprogrammation épigénétique défectueuse de facteurs placentaires (Constant, et al., 2006).

Selon son degré de sévérité, le LOS entraîne la mort du clone en période périnatale ou bien il peut perdurer jusqu'aux trois mois de vie après la naissance (Chavatte-Palmer, Heyman, & Renard, 2000). Chez les embryons clonés qui ont un LOS, on observe un développement asynchrone des organes pendant la gestation (Chavatte-Palmer, et al., 2000); un déphasage qui peut être régulé après la naissance. Nous nous sommes posé la question de la souffrance possible chez les fœtus et les nouveau-nés clonés. Je m'appuie ici sur l'analyse épistémologique et éthique du contexte de venue à la vie des clones bovins publiée dans les Cahiers du GRISÉ en 2003²⁵⁷ (de Montera, 2003a). Le Syndrome du gros veau représente 33% de la mortalité périnatale chez les clones bovins (Heyman, Chavatte-Palmer, Vignon, Richard, & Renard, 2005) et chez des « gros veaux » clonés morts en période périnatale, on a retrouvé des indices de souffrance fœtale²⁵⁸. De plus, on a dû se pencher en urgence sur la question de la souffrance des mères porteuses. Aux débuts du clonage SCNT chez la vache et en raison de "gros veaux", il arrivait que l'utérus des vache porteuses puissent céder en raison du poids excessif du veau hypertrophié – et du placenta hypertrophié également²⁵⁹.

Les scientifiques du domaine n'étaient pas préparés à devoir gérer des anomalies aussi graves et fréquentes et n'avaient pas d'outils d'aide à la décision dans ces situations inédites et délicates non seulement pour les animaux mais aussi pour les techniciens animaliers qui s'occupaient des animaux et devaient gérer « la casse ». Dans le Laboratoire de Jean-Paul Renard, j'ai donc été mandatée pour faire l'équation scientifique et éthique du coût du clonage chez le bovin²⁶⁰. Cette

²⁵⁶ Un couple célèbre de veaux clonés issus de la même mère donneuse de noyau, appelés Laurel et Hardy avaient un tel différentiel de poids, Données du Laboratoire de Biologie du Développement et Reproduction, INRA Jouy-en-Josas, 2003

²⁵⁷ Ici en Annexe 3.

²⁵⁸ La couleur jaune sur les fœtus avortés ou morts à la naissance, trahissait la présence d'urine dans le liquide amniotique, ce qui constitue un critère de souffrance fœtale, Données du Laboratoire de Biologie du Développement et Reproduction, INRA Jouy-en-Josas, 2003

²⁵⁹ B. de Montera, "Génétique et éthique : le cas de l'animal cloné et transgénique", in *Questions de bioéthique*, Cahiers du GRISÉ, 3, 2003, p. 92-93 ; cf article 3 en ANNEXES.

²⁶⁰ La référence au travail de collaboration entre biologistes et philosophes sur la question de l'acceptabilité sociale de ces animaux clonés produits par l'INRA est mentionnée dans l'article : Heyman, Y., Chavatte-Palmer, P., Vignon,

équation prend en compte non seulement les critères scientifiques selon le rapport coût/bénéfice entre la valeur scientifique du clone et son coût économique – la vache clonée coûtant 1,8 fois plus qu’une vache non clonée – mais également le coût en souffrance animale (du clone, de la mère porteuse) et en souffrance du personnel animalier²⁶¹. Suite à ces analyses, la décision a été prise de faire le suivi de la gestation des vaches clonées et de procéder à des naissances par césarienne (de Montera, 2003a) ; (Heyman, et al., 2005).

1.3 Descendance d’"apparence physiologique normale"

La réalité du clonage avec son lot d’anomalies et son faible taux de réussite, fait évoluer progressivement, et sans que cela soit déclaré, les objectifs de recherche. Il ne s’agit plus de vérifier si le clone est une copie conforme génétiquement ; il s’agit de vérifier que les clones sont *normaux*. Une expression apparaît dans les publications qui trahit la position des chercheurs du domaine, comme dans cet extrait d’un article de Jean-Paul Renard et collègues (J. P. Renard et al., 2002):

Ces observations montrent clairement que les *clones d’apparence normale*, même de façon transitoire, exhibent des particularités physiologiques qui ne sont pas typiques des syndromes associés aux dérégulations des gènes soumis à l’empreinte. Davantage d’observations cliniques, parallèlement avec une analyse moléculaire et cellulaire des phénotypes, contribueront à la compréhension des effets pléiotropes²⁶² induits par le remodelage du noyau.²⁶³

Les apparences étant trompeuses, cette "apparence normale" désigne en creux qu’il va falloir faire des études plus poussées sur les clones, qui pourraient avoir des anomalies cachées ou bien des anomalies ne se déclarant qu’à plus long terme. De plus, certains clones qui présentent des anomalies, ont besoin d’un certain temps pour retrouver une « apparence physiologique normale ».

X., Richard, C., & Renard, J. P., "Le clonage somatique : Un état des lieux chez les bovins et les petits ruminants", *Productions animales*, 18(5), 2005, p.350

²⁶¹ B. de Montera, *op. cit.*, 2003, p. 93

²⁶² Capacité à influencer de multiples traits du phénotype

²⁶³ (traduction personnelle): "These observations clearly indicate that *apparently normal clones* may, even transiently, exhibit physiological peculiarities that are not typical of those syndromes associated with deregulation of imprinted genes. More clinical observations, together with cellular and molecular analysis of phenotypes, will contribute to our understanding of the pleiotropic effects generated by nuclear remodeling"; Renard, J. P., Zhou, Q., LeBourhis, D., Chavatte-Palmer, P., Hue, I., Heyman, Y., & Vignon, X., "Nuclear transfer technologies: between successes and doubts", *Theriogenology*, 57(1), 2002, p.206

Les clones qui ne meurent pas à la naissance – y compris ceux atteints par le Syndrome du gros veau – montrent en effet une plasticité exceptionnelle au niveau de la morphologie de certains organes comme le cœur, les poumons, le foie, qui s'ils étaient hypertrophiés ou hypotrophiés à la naissance, peuvent dans certains cas, retrouver une morphologie et une "physiologie d'apparence normale" au bout de trois mois, ce qui n'avait jamais été observé (Chavatte-Palmer, et al., 2002). Cette plasticité morphologique vient, pense-t-on, d'une régulation des anomalies existantes sous l'influence du nouvel environnement que connaît le clone après la naissance. Cette régulation est donc d'origine épigénétique, ce qui permet de parler de plasticité inédite au niveau du génome des clones de Mammifères (de Montera, 2009a) ; (B. de Montera, et al., 2010).

Parler d'apparence physiologique normale pour les clones qui survivent et passent le cap des trois mois, implique aussi de désigner la référence de la normalité. Les "normaux", sont en fait les non clones, les animaux issus de la fécondation sexuée. Implicitement donc, même le personnel de recherche exprime une sorte de défiance vis à vis de ces « nouveaux animaux » qui ont des capacités que l'on ne pensait pas possibles. Mais la question de la différence des clones par rapport aux non clones, doit alors être posée plus clairement afin de discerner si le mode d'être du clone est en fait anormal ou plus simplement, différent²⁶⁴ {Millet, 2006}.

Contrairement à ce qui a été publié précédemment (Heyman, et al., 2005), on concède qu'une variabilité telle dans les taux de succès obtenus en clonage animal ne peut être attribuée aux seuls paramètres de génotype de l'animal d'origine ou de l'état de différenciation de la cellule donneuse de noyau {Green, 2007}. Le rôle majeur du cytoplasme ovocytaire démontre l'importance de l'environnement du génome sur la régulation des gènes au cours des premiers événements du développement et de la différenciation. De nouvelles recherches sont lancées alors pour permettre un meilleur contrôle de l'environnement lors de ces étapes clés, que ce soit le cytoplasme ovocytaire ou le milieu dans lequel les embryons sont cultivés {Ozil, 2006} ; (Vignon, 2008).

²⁶⁴ Selon Jean Millet, l'anormalité n'est qu'un sous-ensemble dans l'ontologie de la différence : J. Millet, *Ontologie de la différence. Une exploration du champ épistémologique*, Beauchesne, Paris, 2006

2 Le clone n'est pas un clone

Avec des variations si importantes au niveau du profil d'expression des gènes et au niveau du phénotypes, il semble difficile de continuer à dire que les clones SCNT sont des clones de l'individu donneur ou entre eux ; comment expliquer pourtant que l'on continue de le dire dans les milieux scientifiques tout en étudiant à quels points les clones sont différents ?

2.1 Le travestissement du discours sur les clones

Assiste-t-on à la révélation d'une faute de logique, lorsque l'on dit le clone est un clone ou le clone n'est pas un clone ? Le problème qui se pose dans le discours sur les clones, n'est pas dans la structure du discours mais dans la signification qu'il contient. Ce que l'on entend par clone en premier lieu dans la phrase, n'est pas ce qu'on n'entend par clone en second lieu dans cette phrase : parce que le clone (1) n'est en fait pas la même chose que le clone (2) de la phrase, comme A n'est pas égal à B. Ce n'est donc pas une faute de logique, c'est un travestissement du discours entre l'hypothèse technoscientifique et la réalité biotechnologique du laboratoire, qui, si elles portent le même nom, ne sont pas la même réalité.

Le clone (1), c'est le clone comme copie conforme génétique, d'aspect et de performance, dont on accepterait juste qu'il ne soit pas contemporain de l'original : c'est une hypothèse technoscientifique. Le clone (2), c'est le clone qui a une existence concrète, qui est très semblable génétiquement mais qui apparaît différent épigénétiquement au cours de son développement, et dont, par conséquent, on ne peut pas prévoir ni garantir le phénotype : c'est-à-dire ni l'aspect, ni la performance. Malgré tous les efforts consentis, le clone comme hypothèse et le clone comme réalité concrète ne coïncident pas. Le clone n'est donc pas un clone.

2.2 Etre un clone, c'est être déphasé ?

On estime que la majorité des anomalies chez les clones de Mammifères proviennent de défauts de reprogrammation épigénétique qui peuvent avoir des conséquences à long terme. La reprogrammation étant un processus dynamique, on ne sait pas si les clones sont réellement « re-programmés ». La reprogrammation pourrait être, incomplète ou altérée. Cela signifierait que l'homme ne serait parvenu, à travers l'instauration d'un nouveau mode de reproduction chez les Mammifères, qu'à reprogrammer imparfaitement le programme génétique de la cellule utilisée pour déterminer l'identité génétique du clone.

2.2.1 Hypothèse de l'altération dans la transmission d'une identité

Une des hypothèses pour expliquer que la reprogrammation du noyau donneur est altérée est que la technique du transfert de noyau est à l'origine au cours de ses étapes, d'un déphasage ou d'une certaine instabilité dans la cinétique du développement de l'embryon, puis du fœtus cloné. Les clones pourraient être déphasés dans leur processus de développement, ce qui les rendrait donc différents, dans leurs paramètres physiologiques, des êtres issus de reproduction sexuée. Les clones seraient également différents de l'individu donneur. La différence induite par le procédé de clonage peut s'expliquer en termes de création d'une variation dans la transmission d'une identité, comme nous l'avons déjà explicité (de Montera, 2003a).

2.2.1.1 Hypothèse de la différence essentielle

Dans le cas où la variation dans la transmission d'une identité biologique provoque une différence d'identité biologique, on peut se demander de quelle nature est cette différence.

On peut rapprocher la question de la ressemblance du clone au donneur de celle de la ressemblance des enfants aux parents, qu'Aristote aborde sous la forme d'une descente vers la monstruosité : selon que la forme du père est transmise comme telle à travers la génération ou altérée, on obtient des enfants qui ressemblent du moins au plus, au père, à la mère, aux ancêtres, à une forme humaine ou à une forme inhumaine²⁶⁵. Selon Aristote, pour déterminer une différence dans l'espèce, il faut que la contrariété soit dans l'essence²⁶⁶. Dans notre analyse de 2006 (de Montera, 2006), nous faisons l'hypothèse que la variabilité inhérente aux différentes étapes du transfert nucléaire –du choix et de la préparation des cellules jusqu'au choix de la mère porteuse– pourrait être à l'origine d'une variation touchant une partie de l'essence de l'individu et pourrait créer un être cloné différent dans son essence de l'individu donneur, c'est-à-dire un autre individu à part entière, qui ne partagerait même pas avec le donneur, une identité biologique²⁶⁷.

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, nous ne suivons pas la théorie essentialiste d'Aristote mais plutôt une théorie ontogénétique, qui permet de rendre compte de la construction de l'être en tant qu'individu. Comme il n'y a pas de différence essentielle entre

²⁶⁵ *Génération des animaux*, IV, 3

²⁶⁶ Aristote, *Métaphysique*, Trad. J. Tricot, Vrin, Paris, 1991, 1, 9, 1058b14-18, p.94

²⁶⁷ B. de Montera, "Le clone : entre prédétermination, déphasage et différence ontologique", in *Représentations du corps, Le biologique et le vécu. Normes et normalité*, dir. G. Boëtsch, N. Chapuis-Lucciani, D. Chevê, Presses Universitaires de Nancy, France, 2006, p. 69-72

l'homme et l'animal chez Simondon, il n'y a pas non plus de différence essentielle entre le clone et le non clone, parce qu'il n'y a nulle part de différence essentielle dans l'ontogenèse du vivant qui est générale et différenciée à la fois ; l'ontogenèse du vivant étant relationnelle, le clone n'existe que par relation à la totalité de l'être et aux modes possibles d'être²⁶⁸ {Simondon, 1967}. Dans l'hypothèse donc où le clonage SCNT perturbe la transmission de l'identité génétique, il pourrait en effet induire une variation dans l'identité biologique de l'être individu en devenir, c'est-à-dire dans son individuation biologique. Et on aboutirait alors à un être cloné dont l'identité biologique, et donc le corps, seraient alors différents de celle du donneur, même si cette différence est parfois peu visible de l'extérieur. Cette modalité différente de genèse²⁶⁹ ici inventée par l'humain et sans précédents chez les Mammifères, est également soumise à la contingence de l'expérimentation et donc ne permettrait guère une identité entre clones et donneur et entre clones entre eux, mais constituerait la marque de la technique sur les individus produits. Les clones seraient alors différents par rapport à l'identité biologique qu'on leur prédestinait et à la fois différents des non clones par le fait-même qu'ils ont été générés d'une manière non pas essentiellement mais *ontogénétiquement* différente.

2.2.1.2 *Mise en relation de composants incompatibles et individuation*

Si on lit les études des profils épigénétiques chez les embryons clonés, on peut voir qu'elles décrivent souvent des profils ou des résultats « *aberrants* » qui peuvent avoir des conséquences à long terme (Ohgane et al., 2001) ; (Humpherys, et al., 2001) ; (Lin et al., 2008). Aberrants car non compris par les chercheurs et aberrants parce que s'éloignant de la norme biologique que l'on connaissait et qui était celle des embryons issus de fécondation sexuée. La régulation différentielle des gènes dans sa temporalité et dans sa spatialité n'est pas complètement respectée après l'étape de transfert nucléaire. Peut-on expliquer alors que les clones, dans une plus ou moins grande mesure, sont *déphasés* par rapport au développement des animaux issus de fécondation sexuée ?

En nous inspirant d'une analogie faite par Xavier Guchet avec le cas de la cristallisation étudié par Simondon²⁷⁰, nous avons proposé une analyse du développement embryonnaire des clones

²⁶⁸ Jean-Yves Château, "Présentation", in Gilbert Simondon, *Deux leçons sur l'animal et l'homme*, Ellipses, Paris, 2020, p. 22-23

²⁶⁹ Nous prenons ici le mot genèse au sens du processus d'individuation général en cours dans la réalité, où l'homme et le monde forment un système vital, voir Gilbert Simondon, *Du mode d'existence des objets techniques* [1958], Aubier, Paris, 2012, p.214

²⁷⁰ Xavier Guchet, " La différence de l'individualité et de l'identité en biologie chez Simondon ", conférence du 6 mars 2004 à l'INRA d'Ivry, dans le cadre du séminaire Nanotechnologies et Biotechnologies.

comme étant « déphasé » (de Montera, 2006). Le développement embryonnaire peut être considéré comme une individuation à partir de l'introduction d'un " germe structural " dans un système défini matériellement et énergétiquement. Or l'analogie avec le phénomène de cristallisation étudiée par Simondon, dit que pour qu'il y ait individuation, il faut qu'il y ait un certain degré de compatibilité entre le germe et le système {Guchet, 2004}.

Peut-être que l'on peut interpréter les anomalies chez les embryons clonés de Mammifères, par le fait que le noyau d'une cellule somatique et un ovocyte énucléé sont, au départ du moins, incompatibles. Une des raisons de cette incompatibilité pourrait tenir à ce que nous avons appelé « un degré erroné d'identité ou de différence » (de Montera, 2003a). En effet, le génome de l'embryon issu d'un noyau pourrait pâtir de trop d'identité – ou d'un manque de différence – puisque n'étant pas issu du brassage de la reproduction sexuée ; et l'interaction entre le noyau et le cytoplasme, présidant à la reprogrammation, pâtirait au contraire d'un degré insuffisant d'identité puisque le cytoplasme ovocytaire provient d'un autre individu (de Montera, 2006). En conséquence de cette incompatibilité de départ, l'être issu du transfert nucléaire se déphase ; il s'individualise mais pas toujours normalement, lorsque les « phases de l'être » – pour reprendre une terminologie simondonienne –, ne sont pas devenues parfaitement compatibles.

Ainsi, le corps des individus clonés et leur physiologie, pourraient être marqués par une sorte de déphasage et par un manque de stabilité constitutifs, dus à leur mode de genèse. A ce titre, peut-on dire qu'ils ont un statut à part ?

Pour Simondon, l'individu véritable est le système de toutes les phases issues de l'opération d'"individuation" et on ne peut le considérer à part de l'ensemble dans lequel s'opère sa genèse (G. Simondon, 2013). La conception simondonienne dépasse donc la notion d'identité individuelle caractérisée par la permanence face au changement, en y incluant le mode de venue à l'être et le devenir de l'individu et c'est ce qui nous permet de penser le mieux les différences individuelles entre clones. On peut donc poser que les clones sont des êtres nouveaux déterminés en partie par leur venue à l'être, ce qui permettrait de les regrouper sous une identité ontogénétiquement différente, comme un nouveau mode d'être.

2.3 Quel statut pour les clones ?

2.3.1 Objets hybrides

Peut-on définir ce qui caractérise les clones SCNT par rapport aux non-clones ? Les clones sont à la fois de nouveaux êtres car dépendants d'un principe de formation différent et ils ont la particularité d'avoir été prédéterminés dans leur identité génétique qui fait une grande part de leur identité corporelle. Ainsi, ils sont à la fois nouveaux et en même temps, une réplique d'un génotype déjà existant. Leur mode de venue à l'être est nouveau mais ils n'ont pas de génotype original ou du moins spontané comme les vrais jumeaux naturels. Le côté artéfactuel des clones tient donc notamment au fait qu'ils portent la trace dans leur identité biologique de cette intention de prédétermination et donc de contrôle venant de l'humain (de Montera, 2006).

Ainsi, le clone obtenu est indissociablement artificiel, en ce qu'il est issu d'un mode de génération sans précédents dans la nature, et naturel en ce qu'il suit un devenir d'être naturel du moment qu'il peut vivre et se perpétuer ; le clone comme résultat biotechnologique est donc un *objet hybride* au sens latourien qu'il convient d'arriver à penser {Latour, 2004} (de Montera, 2007).

2.3.2 Redéfinition du possible et du naturel

Avec l'avènement du clonage somatique par transfert nucléaire chez les Mammifères, on assiste à ce qui a été décrit comme une autonomisation de la technique²⁷¹ {Weber, 1917-1919} ; {Ladrière, 1977} ; {Feltz, 2009}. Le résultat qu'est l'animal technologique cloné échappe à l'homme de laboratoire. Mais on pourrait dire également que le résultat qu'est le clone échappe à la technique du clonage. Dominique Lestel a décrit ce processus comme l'"animalisation de l'artefact" {Lestel, 2004} :

Les ingénieurs ne cherchent plus tant à maîtriser un processus de bout en bout qu'à engager un ensemble de procédures qui, non seulement leur échappent progressivement, mais leur deviennent incompréhensibles.²⁷²

Il y a donc un risque pour les utilisateurs d'animaux clonés selon Lestel : « celui de côtoyer des artefacts par essence imprévisibles » ; la partie imprévisible de l'animal cloné est sa partie

²⁷¹ L'autonomisation de la technique est un thème développé notamment par Jean Ladrière, *Les enjeux de la rationalité. Le défi de la science et de la technique aux cultures*, Aubier-Unesco, Paris, 1977 et Bernard Feltz, *La science et le vivant. Introduction à la philosophie des sciences de la vie*, De Boeck, Bruxelles, 2002.

L'autonomisation de la technique est rendue possible par la rationalisation du monde décrite par Max Weber déjà dans *Le Savant et le Politique* [1917-1919], trad. Julien Freund, 10/18, Paris, 2002

²⁷² Dominique Lestel, *L'animal singulier*, op. cit., 2004, p.104-105

artefactuelle et par exemple, la souris génétiquement modifiée et/ou clonée appartient en quelque sorte au biologiste qui l'a « en partie » fabriquée mais elle lui échappe également²⁷³. La souris clonée ou la vache clonée est un produit d'un savoir-faire technologique et du vivant qui s'y est adapté.

Quelle est donc la signification que prend le clonage SCNT ? Nous reprenons ici notre réponse en 2005 dans notre article sur le clonage animal publié aux Presses de l'Université Laval : « Le clonage apparaît ici comme un procédé technologique qui intervient à un niveau nouveau que l'on définit mal et dont on définit mal l'impact à long terme »²⁷⁴. Pour autant, au passage, le clonage SCNT nous laisse des apprentissages épistémologiques indéniables. Suite à notre analyse sur le clonage SCNT chez l'animal, nous pouvons affirmer ici que le clonage SCNT implique deux évolutions concernant l'épistémologie des biotechnologies animales :

i) avec le clonage SCNT, le possible technique est devenu créatif : non seulement un nouveau mode de genèse des Mammifères est advenu mais il produit un résultat qui ne ressemble à aucun être que l'on connaissait en biologie ; il y a donc création d'un nouveau mode d'être vivant ;

ii) dans le cas du clonage SCNT, le nature englobe la technosphère : le clone est artificiel dans sa venue à l'être mais devient naturel²⁷⁵, au cours de son individuation vitale singulière.

2.3.3 La différence constitutive des clones

La question de la qualification de la différence des clones reste un champ ouvert. On peut distinguer deux différences : celle du clone vis-à-vis du donneur²⁷⁶ dont il n'est pas la copie et celle des clones vis à vis des non clones. Ce que l'on peut dire à ce stade de notre analyse, est que les clones sont différents en raison de leur mode de venue à l'être qui est ontogénétiquement différent et caractérisé par un déphasage et une instabilité ; cette différence dans leur genèse donne lieu à une différence dans leur individuation et donc dans leur devenir en tant qu'individus, du point de vue de leurs capacités, leur aspect, leur santé, notamment.

²⁷³ Lestel, *op. cit.*, p. 100 ; cité dans B. de Montera, "Le clonage animal : de l'animal de laboratoire, à l'animal de production, à l'animal de compagnie", *op. cit.*, 2007, p.102

²⁷⁴ B. de Montera, *op. cit.*, 2007, p.102

²⁷⁵ au sens large d'une nature désignant tout ce qui existe soumis à des lois physico-chimiques

²⁷⁶ et également de façon sous-jacente, du clone vis-à-vis des autres clones issus du même individu donneur

L'engagement dans la production d'êtres différents pose la question d'une responsabilité accrue pour les acteurs et d'un statut à part à établir pour ces animaux. Il faut rappeler à ce titre, que les clones de Mammifères à l'INRA étaient, dans la pratique, déjà traités différemment de par leur fragilité et de par leur valeur scientifique (de Montera, 2003a). Le fait de produire intentionnellement des êtres différents dans la partie de l'identité biologique qu'est l'individuation biologique, n'est pas moralement neutre. Comme nous l'avons posé dans notre article qui explique le déphasage des clones en 2006, il convient de considérer les clones selon deux statuts différents, selon leur état (de Montera, 2006) :

Deux statuts différents seraient à considérer selon que les clones sont d'apparence physiologique normale ou pathologique : respectivement, un statut d'êtres constitutivement différents et un statut d'êtres constitutivement plus fragiles. La différence entre ces deux statuts résiderait dans le lien avec l'éthique correspondante : produire des êtres constitutivement différents relève du lien entre épistémologie des objets scientifiques et éthique de la recherche et requiert l'étude de la légitimité d'une telle intervention biotechnologique de la part de la recherche publique ; produire des êtres constitutivement plus fragiles relève du lien entre épistémologie et éthique pathocentrique pour le vivant, étant donné la responsabilité d'induire une souffrance constitutive.²⁷⁷

Conclusion de la 1^{ère} partie

En conclusion de cette première partie, nous pouvons affirmer que le clonage comme reproduction à l'identique à partir d'un seul individu n'est pas en rupture avec la nature, puis qu'il y est présent chez le végétal et l'animal, sous différentes formes qui permettent une perpétuation sinon d'une identité biologique, du moins d'une identité génétique. Le clonage qui n'implique qu'un seul individu est inédit en revanche chez les Mammifères, chez qui il ne peut pas se produire naturellement en raison du rôle différent que jouent les génomes des deux parents dans la construction du futur individu. L'avènement du clonage somatique par transfert nucléaire (SCNT) marque la fin du tout génétique en révélant la possibilité de la reprogrammation de l'expression des gènes d'un noyau adulte et l'existence possible d'animaux clonés qui s'avèrent différents par rapport aux animaux issus de fécondation sexuée et singuliers dans leur

²⁷⁷ B. de Montera, *op. cit.*, 2006, p. 72

mode d'être et leur mode d'individuation; de ce fait, le clonage SCNT induit la révélation d'un rôle pour l'approche épigénétique dans la caractérisation des individus biologiques.

Voici les résultats auxquels nous sommes parvenus à l'issue de cette première partie :

a) A la question de savoir si le clonage SCNT est la reproduction d'un génotype ou reproduction d'un phénotype, nous répondons : un clonage SCNT réussi vise la reprogrammation d'un génome compatible avec l'apparente normalité et l'apparente santé des animaux. La garantie du résultat d'un clonage SCNT est que le génotype soit le même. La question reste alors celle du contrôle de la fidélité génétique par rapport à l'individu donneur de noyau.

b) Le taux de réussite très faible du clonage SCNT chez les Mammifères – moins de 2% en moyenne– est en lui-même un échec de la définition du clonage comme procédé de *reproduction*.

c) Le clone n'est pas un clone, parce que le clone technoscientifique théorique n'est en fait pas la même chose que le clone animal concret ; les embryons clonés issus d'un même individu présentent notamment des profils épigénétiques très variables qui peuvent générer des anomalies ou des différences à long terme.

d) On ne peut pas prévoir ni garantir le phénotype d'un clone : c'est-à-dire ni l'aspect, ni la performance. On peut juste garantir le génotype, à quelques mutations induites par la technique près.

e) L'identité biologique du clone est donc interprétée de manière plurielle selon qui la considère : du cloneur qui voulait cloner une performance ou de l'éventuel utilisateur qui désire qu'on lui réplique l'aspect ou le comportement d'un animal ; cette identité biologique des clones reste imprévisible en raison de l'individuation particulière que développent des embryons clonés en réponse à la contrainte du clonage SCNT.

En conséquence de ces points, les clones n'intéressent plus l'agronomie en tant que reproduction espérée identique d'animaux d'exception dont la performance serait préservée. L'Institut national de la recherche agronomique, qui s'est illustré en faisant naître en 1998 Marguerite, le

premier veau européen cloné à partir d'une cellule différenciée, a cessé depuis 2011 d'utiliser cette technique, lui préférant la sélection génomique jugée bien plus efficace²⁷⁸.

Ce qui s'impose à la volonté de cloner, désirant un génotype identique et un phénotype très similaire, c'est la réalité des clones (**Figure 1**). La réalité des clones, comme résultats du laboratoire variables et incertains et aussi comme êtres vivants à part entière ; Cette réalité des clones nous indique que les clones ne peuvent plus servir, en toute rigueur, de modèle de l'identité ni biologique car ce serait mensonger, ni génétique car, sans vérification poussée, cela serait trop risqué. En revanche, à travers l'étude des caractéristiques particulières des animaux clonés, émerge l'occasion de tester expérimentalement des questions fondamentales comme la part de l'épigénèse et de la génétique dans le développement et l'identité biologique d'un individu. Ainsi, les clones pourraient, comme nous allons le voir dans notre deuxième partie, servir de modèle de l'individuation biologique par les processus épigénétiques et adaptatifs qu'ils permettent de révéler.



Figure 1 : La réalité des clones bovins de l'INRA en 2003-2009 (génotype 2251). De gauche à droite, en haut : vaches 0357, 0401, en bas : vache 0402 et vache donneuse 2251. (INRA, Bressonvilliers, source : B. de Montera)

²⁷⁸ "L'Inra, père du veau cloné Marguerite, n'utilise plus cette technique", AFP Publié le 04/07/2016, <https://www.web-agri.fr/genetique/article/120543/l-inra-pere-du-veau-clone-marguerite-n-utilise-plus-cette-technique>

2^{ème} partie : Ce que l'épigénétique dit de l'individu à partir du modèle clone

Introduction

L'épigénétique est la discipline récente de la biologie qui montre l'influence de l'environnement local sur la régulation de l'expression des gènes sans modifier la structure de l'ADN en induisant une réponse rapide qui peut devenir adaptative (de Montera, 2009b). Le développement de l'épigénétique dans les années 90 et la révélation de son importance dans la détermination de l'identité fonctionnelle des cellules et des tissus, intervient au moment de l'avènement du clonage SCNT. Le développement de l'épigénétique comme discipline bouleverse la génétique notamment sur les questions de la détermination du phénotype et du rôle des variations non génétiques dans l'évolution. Il s'ensuit une période où plusieurs paradigmes scientifiques vont être remis en cause et qu'il conviendra d'analyser.

A travers l'étude des caractéristiques particulières des animaux clonés, on peut déterminer expérimentalement la part de l'épigénèse et de la génétique dans le développement et l'identité biologique d'un individu. De plus, les clones pourraient, comme nous allons le voir, servir de modèle de l'individuation biologique par les processus épigénétiques et adaptatifs qu'ils permettent de révéler.

Peut-on caractériser l'apport de l'épigénétique à la question de l'identité et de l'individualité biologiques ? Pour mieux rendre en compte des évolutions apportées par l'épigénétique, doit-on modifier l'ontologie scientifique ou bien en refaire une qui s'inspire des résultats scientifiques ? Une ontologie qui utilise la médiation que la science offre avec la réalité mais sans que cela réduise son champ d'application ? On se demandera notamment ce que les caractéristiques épigénétiques disent de l'identité et si elles ont une réalité ontologique ; et comment expliquer le changement, la réversibilité épigénétiques.

L'épigénétique permet une ontologie relationnelle. Et la métaphysique sous-jacente serait celle d'une métastabilité à prendre compte dans l'analyse des processus vitaux. Chercher à prendre

en compte les résultats scientifiques contemporains dans une métaphysique, n'est pas une approche scientifique ; c'est une ontogenèse de la connaissance et de la réalité à la manière de l'ontogenèse simondonienne. Cela permettrait de faire circuler les informations venant de découvertes scientifiques et de les laisser informer notre connaissance et notre métaphysique comme elles influencent et informent déjà la réalité du monde par ailleurs. Nous nous proposons de caractériser les critères d'une philosophie du devenir informée par l'individuation épigénétique et par l'ouverture qu'elle permet dans la prise en compte du rôle de l'environnement.

A – Quel est l'apport scientifique et heuristique de l'épigénétique ?

I- Emergence de la contribution de l'épigénétique au phénotype

1 De l'épigenèse à l'épigénétique

1.1 L'épigenèse comme victoire de l'émergence sur le préformationnisme

Le mot épigenèse vient d'*epigignesthai* (survenir) et aurait été introduit par Harvey au 17ème siècle pour défendre l'idée de la formation progressive d'organes à partir d'une semence qui ne les contient pas au départ, contre les partisans de la théorie de la préformation comme Swammerdam, Hartsoeker et Bonnet (G. Canguilhem, Lapassade, G., Piquemal, J., Ulmann, J., 2003). La préformation suppose que l'individu est préformé dans les gamètes et ne fait que grandir au cours du développement. Descartes dans son *Traité de la formation du fœtus*, essaie d'imaginer la construction d'un être vivant à partir du mélange des deux gamètes et parvient à la conclusion qu'il n'est pas possible qu'il y ait autant de réalité dans la cause que dans son effet, ce qui est une formulation de l'émergence puisque cela veut dire que l'effet -l'être vivant- n'est pas réductible au mélange de deux gamètes. Harvey fait quant à lui de l'expérimentation sur des œufs fécondés de poulet et il arrive au même constat que Descartes : il n'y a pas un « mini poulet » qui se contenterait de grandir mais bien une création organique. Le débat sera donc tranché en faveur de l'émergentisme à la fin du 19ème siècle avec l'avènement de la théorie cellulaire et l'observation possible du processus de fécondation jusqu'à l'obtention de la

première cellule embryonnaire visualisée au microscope par Hertwig en 1875²⁷⁹ (Fagot-Largeault, 2008).

1.2 De l'épigenèse à l'épigénétique

La génétique a pour objet l'étude des modes de transmission des gènes et le lien entre les gènes et les caractères des organismes ; pour autant, la génétique n'explique pas comment, au cours du développement, les gènes de l'embryon vont de manière progressive induire le phénotype du futur individu. C'est au milieu du 20^{ème} siècle que Conrad Hal Waddington propose qu'une "science épigénétique" étudie la manière dont les gènes interagissent avec leur environnement, pendant la différenciation des cellules embryonnaires au cours du développement de l'organisme. Il va en appeler à une théorie organistique ou non-atomique en biologie du développement, qui prenne donc en compte tout l'organisme et non pas seulement ses constituants génétiques comme dans la science de l'hérédité des caractères (C. H. Waddington, 1939). Waddington illustre alors ce qu'est le « paysage épigénétique » par une bille symbolisant une cellule embryonnaire qui a plusieurs trajectoires, c'est-à-dire plusieurs destins cellulaires possibles, à partir de simples divisions cellulaires et par le biais de l'influence de différents gènes.

Aujourd'hui, la définition de l'épigenèse au niveau moléculaire ou « épigénétique » désigne l'ensemble des processus qui ont un effet durable sur les profils d'expression des gènes sans changement de la séquence nucléotidique et qui sont héréditaires au cours des divisions cellulaires. Cette définition de l'épigénétique s'est étendue du stade embryonnaire à l'état adulte. L'épigenèse au niveau moléculaire ou l'"*épigénétique*" – si l'on traduit de l'anglais *epigenetics* – est sortie de la biologie du développement, ou alors on peut dire également que la considération de la biologie pour un être vivant adulte est devenue une perspective *développementale*. L'épigénétique est devenue alors la science qui consiste à identifier l'ensemble des interactions existant entre les gènes et leur environnement conduisant à leur expression spatiale, dans un tissu donné, et temporelle, c'est-à-dire à un certain stade du développement²⁸⁰. Les modifications épigénétiques, quant à elles, sont des modifications mesurables par des outils de biologie moléculaire et l'étude de ces modifications dans le génome sont mesurables par des outils de génomique.

²⁷⁹ A. Fagot-Largeault, « Enrichissement ontologique. Epigenèse, émergence, créativité naturelle », *Cours du Collège de France du 21 février 2008*, Chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales, Paris

²⁸⁰ B. de Montera, *Etude moléculaire des variations génétiques et épigénétiques de clones bovins*, op. cit., 2009, p. 150

Par la suite, Waddington va ouvrir cette vision développementale de la différenciation structurelle et fonctionnelle de l'organisme à l'influence de l'environnement en instituant le système épigénétique comme un des quatre piliers du processus évolutif²⁸¹ (C. H. Waddington, 1959), (Nicoglou, 2018).

2 La transmission des variations épigénétiques, un tournant épigénétique dans la génétique quantitative et dans l'héritabilité d'origine environnementale (1997-2012)

Les variations épigénétiques peuvent être transitoires ou stables à travers les divisions cellulaires et parfois la méiose. Elles comprennent donc des phénomènes transmissibles et non transmissibles à la descendance. Les mécanismes épigénétiques apportent un niveau supplémentaire de compréhension de la régulation de l'expression des gènes et des effets de cette régulation sur l'organisme tout en ayant des modes de transmission divers et particulièrement flexibles. La transmission des variations épigénétiques a principalement deux modes : soit une transmission de marques épigénétiques apposées de manière stochastique au cours du développement dans les cellules germinales, soit une transmission sous stimulus comportemental ou environnemental qui se réitère aussi souvent que le stimulus existe au cours des générations et qui peut avoir des effets aussi importants sur le phénotype que le premier mode de transmission (Bossdorf, Richards, & Pigliucci, 2008). Nous allons expliciter, à l'aide de l'analyse de deux études fécondes conceptuellement, les raisons du choix de l'étude de la composante épigénétique de l'hérédité non génétique et analyser ensuite, le changement de paradigme à l'œuvre dans les sciences de l'hérédité d'après certains auteurs.

2.1 Cas d'une transmission mendélienne d'une marque épigénétique à la descendance

Dans le premier cas de transmission mendélienne, on parle de marques épigénétiques « métastables » appelés *épimutations* ou *épiallèles*, apposées au niveau de l'ADN ou de la chromatine au cours du développement et pouvant avoir des conséquences phénotypiques à long terme (Peaston & Whitelaw, 2006). Ces épiallèles ont un mode d'étude qui peut être

²⁸¹ Les quatre piliers sont : "the Epigenetic System", the "Exploitive System", "The Natural Selective System" and "The Genetic System", in C.H. Waddington, « Evolutionary systems-animal and human », *Nature*, 183, 1959, p.1634-1638, cité par A. Nicoglou, « Waddington's epigenetics or the pictorial meetings of development and genetics », in *History and philosophy of the life sciences*, 40(4), 2018, p. 61

identique à celui des mutations génétiques selon le modèle de la génétique quantitative avec la création d'une variance épigénétique en plus de la variance génétique (Bossdorf, et al., 2008) ; (Johannes, Colot, & Jansen, 2008) ; (Tal, Kisdi, & Jablonka, 2010) ; (E. Danchin et al., 2011) ; {Heard, 2014}. Les principales modifications épigénétiques qui sont à l'œuvre et qui induisent des modifications (méta)stables –car réversibles– concernent la méthylation de l'ADN²⁸² et l'acétylation²⁸³ des protéines histones.

L'exemple de la transmission épigénétique d'une variation du locus Agouti chez la souris en 1998 est le premier exemple de variation épigénétique liée à un phénotype et héritable de façon mendélienne chez les Mammifères (H. D. Morgan, Sutherland, Martin, & Whitelaw, 1999). Dans l'étude de Morgan et collègues, l'insertion d'un type particulier de transposon²⁸⁴ dans un exon non codant en amont du gène Agouti, dérégule l'expression de la protéine ce qui conduit à des souris à poil jaune, mais aussi à de l'obésité, du diabète et une susceptibilité accrue au cancer (Duhl, Vrieling, Miller, Wolff, & Barsh, 1994). Le degré de variation du phénotype – d'une fourrure jaune au brun agouti en passant par un pelage mosaïque – est dû au degré de méthylation du transposon qui va moduler l'expression du locus agouti. Cette modification épigénétique est héritée de façon mendélienne, mais uniquement du côté féminin. Cela signifie que la marque épigénétique était présente dans les cellules sexuelles germinales féminines et qu'elle a été transmise à travers la méiose dans l'ovocyte. Un effet maternel et grand-maternel a ainsi pu être mis en évidence. Cette étude ayant été effectuée chez des souris de même génotype consanguines, issues de croisements répétés entre frères et sœurs, les variations du phénotype observés sont donc bien dues à des variations épigénétiques.

2.2 Cas d'une transmission à la descendance d'une marque épigénétique sous influence environnementale directe

Dans le second cas lors d'une induction sous stimuli environnementaux (y compris l'environnement social), on a affaire à une action directe de l'environnement ou du comportement d'un autre individu sur l'héritabilité d'une variation épigénétique concernant un

²⁸² modification épigénétique consistant en l'ajout d'un groupe méthyl (-CH₃) sur la base cytosine de l'ADN.

²⁸³ modification épigénétique consistant en l'ajout d'un groupe acétyl (-C₂H₅) sur des acides aminés des protéines histones. Les protéines histones sont responsables de la conformation tridimensionnelle de l'ADN par l'enroulement de la double hélice d'ADN autour des complexes protéiques qu'elles forment et appelés nucléosomes.

²⁸⁴ séquence répétée transposable c'est-à-dire présente en plusieurs copies et pouvant « sauter » d'un endroit du génome à un autre et causer des modifications dans la structure (mutations) ou la fonction (expression de gènes) des séquences adjacentes à son insertion.

individu donné, sans qu'il y ait passage dans les cellules sexuelles germinales (Weaver et al., 2004) ; (Moshe Szyf, 2008). Dans ce cas, les variations épigénétiques bénéficient directement de deux capacités de l'environnement au sens large, y compris social : sa capacité à stimuler la variation d'abord et sa capacité à sélectionner des variations adaptatives en cas d'influence environnementale durable (Flatscher, Frajman, Schonswetter, & Paun, 2012). Un exemple de programmation comportementale du statut épigénétique d'un gène est donné par l'étude de Weaver et collègues en 2004 (Weaver, et al., 2004). Dans cette étude, c'est le comportement maternel de léchage, toilettage et allaitement chez la ratte qui va moduler en fonction de son intensité, la régulation épigénétique du locus du récepteur GR aux glucocorticoïdes chez les petits. Des différences stables du comportement maternel durant la première semaine de vie qui est une période critique pour le développement du système nerveux, vont induire des phénotypes différents chez les petits au niveau de la réponse au stress. Les différences phénotypiques découlent de degrés variables de méthylation du locus GR et sont réversibles par l'application d'un agent pharmacologique inhibiteur d'une autre modification épigénétique, la déacétylation (modification liée positivement à la méthylation de l'ADN). D'autres études ont montré depuis, que le degré de méthylation au niveau du locus d'un gène était modulable également par le régime alimentaire et notamment par l'apport de la méthionine qui est à la base du processus de la méthylation (Moshe Szyf, 2008).

2.3 Conclusion sur le rôle de l'épigénétique dans la détermination du phénotype de l'individu et de sa descendance

Concernant la contribution de la génétique et de l'épigénétique au phénotype, on observe d'une part, une dépendance du phénotype vis-à-vis des gènes mais pour autant, sans réduction. D'autre part, il existe une part de mystère dans le phénotype. Ce mystère va être levé en partie par la mise en équation de l'héritabilité des caractères par Franck Johannes et Vincent Colot en 2008 (Johannes, et al., 2008) et qui fait intervenir l'épigénotype, qui représente l'ensemble des modifications épigénétiques au niveau du génome d'un individu. Selon ce nouveau paradigme sur la dynamique et l'héritabilité de l'épigénome qui fait évoluer la théorie de la génétique quantitative, les variations phénotypiques pourront alors être considérées comme étant la résultante de quatre composantes : la variation de séquence de l'ADN (héritable), la variation épigénétique (héritable car suffisamment stable), la variation non héritable de l'état de la chromatine (car juste transitoire), et la variation résiduelle (que l'on n'explique pas).

Par ailleurs, il existe un autre rôle pour les processus épigénétiques puisqu'il existe un ensemble d'éléments régulateurs des processus épigénétiques eux-mêmes. Ce sont soit des structures régulatrices insérées dans la séquence d'ADN parfois à grande distance des gènes, comme les « enhancers »²⁸⁵ (Serandour et al., 2012), soit des petites molécules mobiles appelées micro ARN ou les petits ARN interférants²⁸⁶ qui sont impliqués dans de nombreux processus chez les eucaryotes tels que l'élimination de la méthylation, l'assemblage de la chromatine et la répression de la formation des protéines (Mallory & Vaucheret, 2006) et sont activés dans les réponses immédiates au stress (Sani, Herzyk, Perrella, Colot, & Amtmann, 2013). Enfin, les prions qui sont des protéines dont la conformation tridimensionnelle est devenue pathologique, induisent quant à eux un autre mode de transmission épigénétique puisqu'ils contribuent à transmettre des variations épigénétiques sous influence environnementale (Halfmann & Lindquist, 2010).

En conclusion, on peut déduire de l'analyse des modes de transmission des variations épigénétiques que dans tous les cas, le rôle de l'environnement agit sur la détermination du phénotype. En effet, dans le cas où les transposons sont proches de gènes comme pour le locus *Agouti*, on sait également qu'ils sont soumis à l'influence du stress biotique ou abiotique qui peut induire des différences de méthylation et induire une diversification des phénotypes (Anway, Cupp, Uzumcu, & Skinner, 2005) ; (Crews et al., 2007) ; (E. Danchin, et al., 2011). Rappelons que le phénotype d'un individu se définit en fonction de sa constitution génétique, des processus développementaux qu'il a connus et de son environnement spécifique (Flatscher, et al., 2012). Les variations épigénétiques sont donc impliquées dans deux déterminants sur trois du phénotype individuel. Par définition donc, la part des variations épigénétiques dans la plasticité phénotypique est indéniablement importante. Les variations épigénétiques peuvent induire des changements phénotypiques majeurs en déviant des pics adaptatifs et en réduisant des barrières génétiques entre espèces et on a émis l'hypothèse de processus de spéciation par sauts épigénétiques adaptatifs (Baguisi et al., 1999) ; (Rudall & Bateman, 2003) ; (Tal, et al., 2010).

²⁸⁵ réhausseur ou stimulateur (traduction personnelle)

²⁸⁶ petites molécules d'ARN (acide ribonucléique) de 20 à 27 nucléotides de long qui se fixent sur des portions d'ADN homologues et régulent leur expression (gènes, ARN messagers) et/ou leur activité (transposons).

3 L'hérédité épigénétique, un changement de paradigme ?

Parmi les variations non génétiques hérissables qui ont un effet sur le phénotype, notre hypothèse est que les variations épigénétiques sont celles qui sont à la fois les plus proches des variations génétiques dans leur mode d'étude et celles qui sont susceptibles d'induire à notre sens l'évolution conceptuelle la plus importante dans la définition et la signification de l'hérédité notamment par la flexibilité des mécanismes qui les caractérisent. Peut-on dire que nous assistons entre 1997 (avènement du clonage SCNT) et 2022, à un changement de paradigme pour expliquer la détermination du phénotype et d'hérédité ? Pour ce qui est d'expliquer le phénotype, suivant l'analyse que nous venons de faire, nous répondons par l'affirmative. Qu'en est-il pour le paradigme de l'hérédité ?

3.1 De l'hérédité génétique à l'hérédité « étendue »

Au tournant du 20^{ème} siècle, on assiste à une évolution majeure du concept d'hérédité. On passe alors d'une hérédité « molle », qui est historique dans le sens où elle est narrative, en continuité avec la vie et le comportement des individus et leur environnement, à une hérédité « dure » marquée par la différence faite entre le génotype (la « vraie » variation) et le phénotype (les fluctuations liées au milieu) (Johannsen, 1911) ; (Bonneuil, 2013). A partir de 1900, on passe à une conception anhistorique de l'hérédité (Jean Gayon, 1999) ; (J. Gayon, 2009), qui devient génétique au sens où elle constitue une entité intrinsèque aux êtres vivants séparés, traitables de manière rationnelle et réellement scientifique. La nouvelle biologie de 1900 s'appuyant sur la mondialisation des techniques industrielles va permettre l'expérimentation sur le vivant à grande échelle (Bonneuil, 2013). Les chromosomes visualisés pour la première fois en 1878 par Walther Flemming (Flemming, 1878) sont associés par Thomas Hunt Morgan aux lois de l'hérédité en 1910 ce qui permet de passer à la théorie structurale et chromosomique de l'hérédité (T. Morgan, 1915). La théorie de l'hérédité devient moléculaire à partir de la découverte de la double hélice de l'ADN en 1953 (Watson & Crick, 1953).

L'énorme succès au cours du 20^{ème} siècle de l'étude de l'hérédité des caractères génétiques a laissé dans l'ombre la possibilité d'autres mécanismes de l'hérédité (E. Danchin, et al., 2011; Mameli, 2004; Rassoulzadegan et al., 2006). Comment expliquer alors qu'un concept d'hérédité qui avait été coupé depuis près d'un siècle des transmissions culturelles, de l'histoire corporelle et de l'influence environnementale, puisse très récemment faire l'objet d'un projet de refondation dans le but de lui adjoindre une « hérédité non génétique » (West-Eberhard, 2003)

; (Mameli, 2004) ; (Helenterä, 2010) ; (E. Danchin, et al., 2011) ? Cette hérédité étendue prend en compte quatre sources de variation : génétique, épigénétique, comportemental, culturel (E. Jablonka, Lamb M. J., 2005) : et selon d'autres auteurs même cinq, en distinguant social et culturel (Nicoglou & Merlin, 2017).

Une première explication de la réhabilitation d'une hérédité non génétique réside dans une évolution technologique, celle de l'arrivée dans les années 1990 de techniques d'analyses du génome à grande échelle²⁸⁷ ((Bibikova & Fan, 2010) ; (Harris et al., 2010) ; (Fazzari & Grealley, 2010)) et de séquençage de génomes entiers permettant de révéler de nombreuses variations héréditaires pour la descendance ; variations que l'on ne parvient pas à expliquer de manière satisfaisante par le modèle de transmission génétique de l'information (Bossdorf & Zhang, 2011) ; (E. Danchin, et al., 2011). De plus, cette l'hérédité non génétique peut induire une évolution adaptative en peu de temps ce qui ne correspond pas à la temporalité génétique. D'autre part, des contextes environnementaux au sens large (écologiques ou sociaux) peuvent par leurs effets, masquer la contribution de la variabilité génétique en s'y ajoutant (Mameli, 2004) ; (E. Danchin, et al., 2011).

Une autre évolution cette fois conceptuelle et stratégique qui peut expliquer le bouleversement du paradigme de l'hérédité génétique réside dans le développement de l'épigénétique à la fin des années 1990 et au début des années 2000 ((Peaston & Whitelaw, 2006) ; (E. J. Richards, 2006) ; (Reik, 2007) ; (Johannes, et al., 2008)). Le paradigme qui tombe alors est celui de la réversibilité de la différenciation cellulaire démontrée par l'existence d'animaux clonés issus de cellules somatiques sans recours à la fécondation sexuée ((J. B. Gurdon, 1981); (Wilmut, et al., 1997) ; (J. P. Renard, 1998)). L'épigénétique fait suite à la théorie plus générale de l'épigenèse de Conrad Hal Waddington qui avait pour objet général dans le cadre du développement, « l'étude des liens de causalité entre le génotype et le phénotype » (C. Waddington, 1957). Cette épigénétique moderne quant à elle s'appuie sur la biologie moléculaire et la génomique et consiste en l'étude des processus qui régulent l'expression des gènes sans altérer la séquence de l'ADN, donc le génotype. Comme nous l'avons vu précédemment, l'étude des variations épigénétiques va notamment permettre de renouveler l'étude de la plasticité phénotypique en travaillant à

²⁸⁷ (traduction personnelle) : « genome-wide »

génotype égal, en permettant d'analyser et de caractériser l'identité biologique de l'individu en mettant pour la première fois les variations génétiques entre parenthèses.

3.2 Proposition d'une nouvelle « théorie unifiée de l'évolution » - 2022

L'autre paradigme qui est en train de tomber selon Michael K. Skinner et Eric E. Nilsson, est donc celui de la Synthèse moderne de la théorie darwinienne de l'évolution (Skinner & Nilsson, 2021). Pour eux, c'est donc le moment de proposer une nouvelle théorie qu'ils nomment la Théorie unifiée de l'évolution²⁸⁸. Certes, la Synthèse moderne a pu absorber les progrès en génétique moléculaire, et dans la compréhension de la variabilité génétique, mais cela n'a pas suffi à expliquer la complexité de certains phénotypes et leur variabilité dans le temps. La plasticité phénotypique est connue pour faciliter l'adaptation, mais elle est peu souvent associée à une variation de la séquence d'ADN²⁸⁹. Il y a bien eu une expansion de la Synthèse moderne dans une théorie inclusive de l'hérédité que nous avons déjà citée et qui inclut les variations non génétiques (E. Jablonka, Lamb M. J., 2005) ; (E. Danchin, et al., 2011). Cette théorie inclusive est aussi appelée la synthèse étendue de l'évolution (EES) (Laland et al., 2015). Le problème est que l'EES ne fournit pas le détail des processus moléculaires ou des molécules qui sont impliqués dans et avec les mécanismes génétiques bien connus et ne parvient donc pas en fin de compte à réellement expliquer dans différents cas, les mécanismes de l'évolution qui sont à l'œuvre²⁹⁰. Cette difficulté selon Skinner et Nilsson provient du fait que l'on n'a pas laissé un rôle particulier et direct à jouer pour l'environnement dans la genèse du phénotype, sa variation et sa transmission, ce qui permet de compléter le tableau d'une théorie de l'évolution qui passe par l'adaptation²⁹¹.

On peut penser que la Synthèse moderne, puis l'EES, ont joué successivement comme un obstacle épistémologique, car il a fallu de nombreuses études pour convaincre et elles n'étaient jamais considérées comme assez nombreuses ou jamais assez poussées face à la dénégation du fait que l'environnement peut *directement* modifier l'expression des gènes et que cette modification peut être mémorisée et pérennisée par la cellule, puis le tissu, voire l'organe. Il y a même des chercheurs qui refusent d'être convaincus, malgré l'argument expérimental avancé²⁹².

²⁸⁸(traduction personnelle) : Unified Evolution Theory, dans M. K. Skinner & E. E. Nilsson, *op. cit.*, 2021

²⁸⁹M. K. Skinner & E. E. Nilsson, "Role of environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance in evolutionary biology: Unified Evolution Theory", *Environ Epigenet*, 7(1), 2021, dvab012, p. 1

²⁹⁰ *Idem*, p. 2

²⁹¹ *Idem*

²⁹² Voir sur ce point, l'analyse d'Eva Jablonka et Marion J. Lamb, *op. cit.*, 2014, p.405-406

A présent, nous faisons le constat avec les auteurs de l'article que la science épigénétique depuis plus de 20 ans, a apporté des preuves expérimentales que l'épigénétique écologique ou environnementale, est probablement le premier mécanisme qui lie les variations phénotypiques et les processus adaptatifs. Déjà en 2003, Jane West-Eberhard expliquait que la pression de l'environnement induit la sélection de caractères phénotypiques nouveaux, ce qui résulte en modifications génétiques et processus de spéciation (West-Eberhard, 2003). Dans cette vision des choses, une chose a changé et elle est d'importance : les gènes sont des « suiveurs »²⁹³ et non des précurseurs de la variation et de l'adaptation. Pourtant le mécanisme avancé restait génétique. Ce qu'apporte la théorie unifiée de l'évolution de Skinner et Nilsson, c'est le mécanisme moléculaire impliqué, qui n'est en fait pas génétique, mais épigénétique et peut être induit directement par l'environnement (Skinner et al., 2014).

Si l'on considère l'impact du nombre d'études scientifiques entre 1997 (Dolly) et 2022 (la théorie unifiée) qui présentent la contribution des processus non génétiques à la variation phénotypique, il est majeur. Un des apports de l'article de Skinner et Nilsson est de présenter cette bibliographie et également la bibliographie associée qui fait le lien entre modifications épigénétiques, variation phénotypique et l'évolution²⁹⁴ ; ce qui est intéressant c'est que les auteurs présentent ce lien comme un lien entre « microévolution » et « macroévolution »²⁹⁵, ce qui résume la force qu'ils donnent y compris à la finesse des processus moléculaire en jeu. A contre-courant de la critique du réductionnisme donc, il s'agit de réhabiliter l'importance du détail dans le schéma explicatif global.

3.2.1 Les pinsons de Darwin sont aussi des variants épigénétiques

Parmi les études citées par Skinner et Nilsson dans leur article de 2021 sur la plasticité et hérédité épigénétiques induites par l'environnement, nous voudrions revenir sur un cas parmi les plus connus de l'histoire des sciences et qu'ont choisi justement d'aborder les auteurs : les « pinsons de Darwin »²⁹⁶ (Skinner, et al., 2014).

²⁹³ traduction personnelle : « genes as followers »

²⁹⁴ Tableaux 2 et 3, M. K. Skinner & E. E. Nilsson, *op. cit.*, p. 5 et 6, avec notamment : (Day & Bonduriansky, 2011) ; (Kuzawa & Thayer, 2011) ; (Badyaev, 2014) ; (Skinner, 2014) ; (Klironomos, Berg, & Collins, 2013)

²⁹⁵ *Idem*, p. 9

²⁹⁶ M. K. Skinner *et al.*, "Epigenetics and the evolution of Darwin's Finches", *Genome Biol Evol*, 6(8), 2014, 1972-1989

3.2.1.1 Découverte de la synergie entre génétique et épigénétique

Lors du colloque du Labex Who am I ?²⁹⁷ de janvier 2012, j'ai eu la chance d'écouter la conférence de Michael Skinner qui venait présenter en avant-première ses résultats sur l'analyse génétique et épigénétique des différentes espèces de pinsons des îles Galapagos, connus sous le nom de « pinsons de Darwin ». Darwin en effet les étudia en 1835²⁹⁸ en raison de la morphologie très variable de leur bec sur des îles pourtant proches. Leurs différences morphologiques avaient été données comme exemple de la sélection naturelle qui agissait en sélectionnant ceux qui avaient les becs les plus adéquats en fonction de la nourriture de l'île où ils nichaient. Avec les outils d'aujourd'hui, l'idée était donc de rechercher les variations sous-jacentes qui pouvaient expliquer ces variations phénotypiques. La **Figure 2** tirée de l'article de Skinner et Nilsson, 2014 montre le nombre d'épimutations (rouge) et de mutations génétiques (bleu) en fonction des liens phylogénétiques entre cinq espèces de pinsons de Darwin. Les liens phylogénétiques – i. e. la différence génétique – sont testés par comparaison à une espèce de référence en utilisant un panel de 16 microsatellites.

Les résultats de Skinner et collègues sont assez extraordinaires car ils permettent de révéler le premier cas où une variation phénotypique est induite par les conditions environnementales et est associée, à la fois à des variations génétiques et à des variations épigénétiques. Les mutations sont des CNV ou Copy Number variation et sont des amplifications ou des délétions d'éléments répétés. Les différences épigénétiques sont des régions du génome différenciellement méthylées ou DMR (Skinner, et al., 2014). Les principales conclusions des auteurs sont les suivantes :

- i) Parmi les cinq espèces de pinsons étudiées, il y avait moins de mutations génétiques (CNV) que de modifications épigénétiques (DMR) ;
- ii) le nombre de DMR augmente avec la distance phylogénétique entre les espèces, mais pas le nombre de CNV ;

²⁹⁷ Le projet Who am I ?, co-coordonné par Catherine DARGEMONT (Institut Jacques Monod et Pathologie et Virologie Moléculaire) et Jonathan WEITZMAN (Centre Epigénétique et Destin Cellulaire), cherche comment génome et environnement contribuent à définir ce que nous sommes ; il est porté par le PRES Sorbonne Paris Cité et lauréat de la vague 2 de l'appel à projets Laboratoires d'Excellence du programme Investissements d'Avenir.

²⁹⁸ Pour plus de détails, voir <https://bionum.univ-paris-diderot.fr/2019/06/04/les-pinsons-de-darwin-survol-de-la-theorie-de-levolution/>

iii) les régions géniques touchées par les modifications épigénétiques (DMR) codent pour la forme du bec, la formation de la mélanine (couleur) et l'immunité ;

iv) les épimutations sont spécifiques de chaque espèce de pinson.

L'hypothèse pour expliquer la coprésence de variations génétiques et épigénétiques est que les modifications épigénétiques provoquent l'instabilité du génome et peuvent altérer le système de réparation de l'ADN ; cela provoquerait donc des mutations génétiques en plus grand nombre.

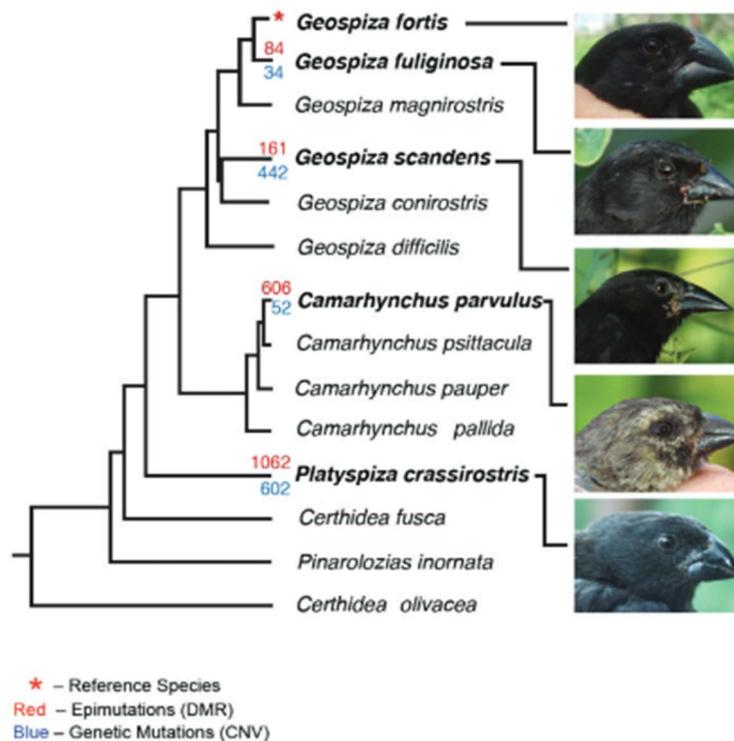


Figure 2 : Les pinsons de Darwin : variants génétiques et épigénétiques. Source : (Skinner & Nilsson, 2021)

3.2.1.2 L'apport scientifique et symbolique de cette étude – Témoignage

Mon témoignage après avoir suivi la conférence et lu l'article est le suivant : le clin d'œil à l'histoire de sciences est évident et il est impressionnant de vivre en direct la réponse aux interrogations de Darwin, 146 ans après, grâce au progrès de la génomique et à l'avènement de l'épigénétique moléculaire. Ce que nous n'avons pas établi chez les clones SCNT, c'est-à-dire le lien entre la variation génétique et la variation épigénétique, est établi ici chez les pinsons de Darwin ; en effet, même s'il n'y a pas de causalité établie entre les deux types de variation, du moins leur coprésence est établie, en relation dans les deux cas, avec un phénotype que l'on

pourrait dire émergent car il n'est ni explicable seulement par les CNV, ni seulement par les DMR. L'exemple paradigmatique de la spéciation par la sélection naturelle basée sur l'isolement géographique, devient donc à présent l'exemple paradigmatique de la théorie unifiée de l'évolution –l'un des exemples principaux en tout cas avec une forte valeur symbolique. La conclusion très importante selon nous à tirer de cette étude est que génétique et épigénétique sont indissociablement liées dans le devenir phénotypique des individus, même si la limite de nos approches techniques ne permet pas toujours de le mettre en évidence.

3.2.2 Les critères de la théorie unifiée de l'évolution

Voici les critères de cette théorie unifiée de l'évolution²⁹⁹ :

- 1) l'épigénétique environnementale fournit l'explication moléculaire du concept lamarckien de transformation par action directe de l'environnement sur le phénotype et cette transformation peut être transmissible ;
- 2) la transmission de l'impact de l'environnement à la descendance se fait par l'intermédiaire d'épimutations qui touchent les cellules sexuelles ;
- 3) l'impact de l'environnement sur les tissus somatiques et leur évolution se fait au niveau du phénotype et de l'épigénome ;
- 4) la variation phénotypique est issue de la synergie entre la génétique et l'épigénétique ;
- 5) l'environnement a un rôle crucial dans la sélection naturelle et dans le fait d'induire des variations phénotypiques adaptatives (par l'hérédité épigénétique) ;

En conclusion, l'environnement a bien dans cette nouvelle théorie, un rôle direct d'orientation à la fois de la variation phénotypique, de l'adaptation qui lui est éventuellement consécutive et de l'évolution biologique ; rôle qui est indépendant de la génétique (Skinner & Nilsson, 2021). Nous sommes d'accord sur la réhabilitation du rôle de l'environnement et l'apport du mécanisme moléculaire correspondant dans les études citées. Mais notre hypothèse quant à nous, est plus précisément que l'épigénétique est la mieux à même parmi les sources de variation et grâce aux mécanismes moléculaires qui lui sont associés, d'expliquer le lien environnement-évolution biologique des individus le temps de leur vie, comme nous allons le voir par la suite.

²⁹⁹ Je traduis ici et interprète les critères donnés par les auteurs, M. K. Skinner & E. E. Nilsson, *op. cit.*, 2021, p.9

3.3 Commentaire sur l'annonce de nouvelles théories de l'évolution

La conséquence de cette comparaison faite par Skinner et Nilsson entre différentes conceptions de la variation du phénotype et du lien avec l'évolution est que le changement de paradigme ne semble pas pouvoir venir des pourtours de la science³⁰⁰ ou d'une autre discipline –sciences humaines ou philosophie par exemple. Pour que l'on accepte d'écouter un discours qui, de plus, est forcément déroutant, voir peut provoquer la crainte d'une dévalorisation du travail effectué jusqu'alors, nous remarquons ici qu'il faut que cela vienne d'une parole légitimée, c'est-à-dire représentative des scientifiques du domaine (l'intérieur de la science), voir même du même laboratoire ; ou alors il faut que les "manips", comme on les appelle, fournissent des résultats massifs et indiscutables. Le discours scientifique destiné à l'extérieur du laboratoire est un assemblage entre science et culture du moment, un assemblage pré-politique comme nous l'avons expliqué par ailleurs (de Montera, 2017). La conséquence de cela est que ce sont les scientifiques qui deviennent philosophes et sont écoutés comme tels lorsqu'ils parlent d'un changement de paradigme, mais pas l'inverse, les philosophes ne deviennent pas scientifiques quand ils étudient un changement de paradigme, ou en tout cas plus difficilement. On peut également remarquer que les travaux ne sont pas réévalués après coup, après le changement de paradigme. On a donc intérêt pour un scientifique, à avoir raison et à agir au moment opportun comme dirait Aristote. Pour le philosophe des sciences ou le chercheur transdisciplinaire, le défi reste ouvert d'arriver à enrichir les racines de la réflexion scientifique au moment opportun également ; dans l'idéal en temps réel, mais sinon, en espérant que les germes transmis notamment lors des échanges avec les chercheurs³⁰¹, fleurissent quelques années plus tard.

II- Le statut de la science épigénétique

1 Analyse du discours sur l'épigénétique :

1.1 Ouvertures et résistances

De 2002 à 2015 notamment, on voit des articles ou commentaires paraître sur le fait qu'il faut considérer l'épigénétique comme une discipline à part entière ou non (Holliday, 2006) ; (E. Jablonka, Lamb M. J., 2005) ; (Deutsch, 2012) ; (Paldi, 2009) ; (Morange, 2014) ; (Nicoglou &

³⁰⁰ Foucauld parle de « frontières de la science » dans *L'ordre du discours*, *op. cit.*, 1970

³⁰¹ Par des discussions suivies plutôt que l'échange de publications.

Merlin, 2017). Le concept d'épigénétique est lui-même un concept changeant, comme l'explique Eva Jablonka, ce qui ne contribue pas à stabiliser l'épigénétique comme discipline (E. Jablonka & Lamb, 2002). Nous ne ferons pas ici l'histoire de l'évolution de la définition de l'épigénétique³⁰² car ce n'est pas notre propos ; nous voulons plutôt montrer les mouvements d'ouverture et de résistance à l'ouverture, qui se succèdent vis à vis de l'épigénétique depuis la mise en évidence de son pouvoir d'individuation – comme nous proposons de l'appeler – suite à ce qui a été appris grâce à l'étude du clonage SCNT.

Dès 2002, Eva Jablonka prévient que l'évolution de l'épigénétique, originellement science de la genèse du phénotype, devient progressivement plus technique, par l'étude des mécanismes moléculaires impliqués dans le devenir fonctionnel et morphologique des cellules qui peuvent ensuite transmettre leur état structurel et fonctionnel à d'autres cellules (E. Jablonka & Lamb, 2002). Le devenir biologique est pensé comme la transmission des états structurels et fonctionnels au niveau cellulaire et leur contribution au devenir des organismes pluricellulaires doit être alors repensée en termes d'hérédité et d'évolution. Jean Deutsch explique en effet, que c'est par la question de la transmission que l'épigénétique évolue dans son sens et son impact en biologie (Deutsch, 2012). Les marques épigénétiques induisent des états de la chromatine et des modifications de l'ADN qu'elles peuvent ensuite transmettre, ce qui induit des « états de caractères phénotypes différentiels ». Jean Deutsch conclut par ces deux phrases formidables : « L'épigénétique, en tant que nouvelle discipline, est aussi l'étude de cette transmission. Pour moi, il est clair que l'épigénétique, dans son acception actuelle, est une part de la génétique. »³⁰³

Il y a pourtant parallèlement, une demande d'ouverture vers le point de vue de l'épigénétique. Andràs Paldi estime dans son livre *L'hérédité sans gènes* (Paldi, 2009), que 15 ans après la découverte de l'empreinte génomique parentale, par Surani et collègues (Surani, et al., 1986), et donc une fois que l'idéologie scientifique est sortie du « tout génétique », « la situation est mûre pour une prise de conscience » relative à la possibilité de l'hérédité épigénétique³⁰⁴. Pourtant, à la journée du 16 juin 2015 de l'OPCEST³⁰⁵ sur « L'épigénétique : une nouvelle logique du vivant ? »³⁰⁶, où j'étais moi-même invitée pour parler de l'épigénétique comme discipline, les propos

³⁰² On peut se référer sur ce point à l'article de Jean Gayon, "From Mendel to epigenetics: History of genetics", *C R Biol*, 339(7-8), 2016, p. 225-230

³⁰³ Jean Deutsch, *Le gène. Un concept en évolution*, Paris, Seuil, 2012, p.157

³⁰⁴ Andràs Paldi, *L'hérédité sans gènes*, Grenoble, Le Pommier, p.166

³⁰⁵ Office parlementaire sur les choix scientifiques et technologiques.

³⁰⁶ Compte rendu de l'audition publique du 16 juin 2015, OPECTS, Editions de l'Assemblée nationale, p.70

d'Andrès Paldi sur la comparaison entre génétique et épigénétique ont été accueillis avec véhémence par certains généticiens. Voulant rappeler les étapes qui conduisent à l'émergence d'un nouveau paradigme, Andrès Paldi a expliqué que l'épigénétique avait suivi ces étapes, en étant d'abord ignorée dans les années 80 et 90, puis ridiculisée ensuite. Est arrivée ensuite l'étape de défense du paradigme génétique accompagnée d'une tentative d'incorporation de l'épigénétique dans le schéma conceptuel de la génétique. Et il a conclu en disant : « Mon propos peut en effet sous-entendre de ma part une mise en opposition de ces deux disciplines. Or je ne pense pas que cette opposition soit pertinente. Je crois tout simplement que l'épigénétique dépasse la génétique et que l'on est en train d'observer les premiers pas du développement d'un nouveau cadre conceptuel de l'hérédité, qui incorporera la génétique comme un cas particulier. »³⁰⁷. Apparemment en 2015, il était encore trop tôt pour s'exprimer ainsi.

Il reste du chemin à faire pour convaincre de l'importance de l'épigénétique en biologie. On s'en rend compte notamment lorsque l'on a enseigné quelques heures d'épigénétique dans le module de génétique comme c'est mon cas et que l'on s'aperçoit que l'épigénétique n'a pas sa place dans les manuels de génétique en 2012 comme notamment celui de De Boeck sur l'essentiel de la génétique : la référence à l'épigénétique se résume à 1 ligne dans un manuel de 458 pages qui pourtant traite de thèmes où l'épigénétique contribue largement aux mécanismes³⁰⁸ (Pierce, 2011).

1.2 Apport de l'épigénétique à la science existante

Nous avons déjà vu précédemment, l'apport de la génétique au nouveau paradigme proposé de l'hérédité inclusive qui comprend l'hérédité génétique et l'hérédité non génétique, dont fait partie l'hérédité épigénétique.

L'avènement de l'épigénétique permet également de répondre au moins en partie à la question du mystère du phénotype³⁰⁹ (E. Jablonka, Lamb M. J., 2005). Notre hypothèse quant à nous est que l'adaptabilité du phénotype à l'environnement vient de la plasticité des modes de régulation des gènes et que l'épigénétique nous donne la meilleure occasion actuellement d'étudier de façon expérimentale et conceptuelle cette plasticité et cette adaptabilité (de Montera, 2014).

³⁰⁷ *Idem*, p. 71

³⁰⁸ Benjamin A. Pierce, *L'essentiel de la génétique*, trad. R. Cunin, De Boeck, Bruxelles, 2012 / *Genetics Essentials. Concepts and Connections*, New York, W.H Freeman and Company, 2011

³⁰⁹ E. Jablonka et M. J. Lamb, *op. cit.*, 2014, p. 268-269

Les caractéristiques des processus épigénétiques sont la métastabilité, la plasticité, et la réversibilité (Moshe Szyf, 2008). Ainsi, au moment du changement de paradigme de l'hérédité, deux questions se posent d'un point de vue épistémologique : 1) pourquoi expliquer la plasticité du phénotype par des processus épigénétiques héréditaires et potentiellement réversibles plutôt que par la variabilité génétique ? et 2) comment établir le lien conceptuel entre la diversification des phénotypes et l'adaptabilité qu'elle est supposée induire ?

Pour expliquer la genèse des phénotypes au cours de l'évolution, Conrad Hal Waddington a proposé le concept de canalisation. Dans son modèle sous la forme imagée d'un « paysage épigénétique », on y voit l'embryon symbolisé par une bille et les différentes trajectoires des destins cellulaires possibles au cours de la différenciation, sous l'influence de réseaux de gènes potentiellement modifiables et réversibles (C. Waddington, 1957). La canalisation peut contribuer à déterminer un phénotype donné ou des phénotypes très proches, y compris pour des individus ayant des génotypes différents dans des environnements différents. Il s'agit de modes d'intégration d'une synthèse entre génome et environnement qui est réactualisée en fonction des contraintes développementales. Cela a pour conséquence l'hypothèse de l'existence d'une variabilité génétique phénotypiquement silencieuse impliquée dans la création possible de nouveaux phénotypes et qu'un stress pourrait réveiller (Sgro, Wegener, & Hoffmann, 2010) ; (de Montera, 2014).

Mais l'hypothèse de variabilité génétique cachée n'est pas satisfaisante pour expliquer la variabilité phénotypique chez des animaux au génotype censé être identique comme les clones SCNT. Selon Andràs Paldi en effet, si les nouveaux phénotypes étaient la conséquence d'une ou plusieurs mutations silencieuses, ils devraient au moins être similaires chez des animaux génétiquement identiques³¹⁰ (Paldi, 2009) ; or ce n'est pas le cas par exemple entre clone dits normaux et clones pathologiques, comme nous l'avons vu chez le bovin dans notre première partie.

L'épigénétique a permis de revoir également la question de l'identité biologique. Comme nous l'avons vu avec l'exemple des clones SCNT dans notre première partie, à l'ère de la génomique, il n'y a pas d'animaux biologiquement identiques, pas même les vrais jumeaux (Dupré, 2012).

³¹⁰ Andràs Paldi, *op. cit.*, 2009, p.170

L'épigénétique fait également tomber le dogme de l'irréversibilité de la différenciation cellulaire. Mais attention, les modifications épigénétiques sont en général réversibles mais ne seront peut-être pas réversées effectivement³¹¹. En effet, même si les modifications épigénétiques sont considérées comme réversibles car elles peuvent être effacées par une action enzymatique, selon Andràs Paldi, « l'épigénétique introduit la variable du temps »³¹². Le fonctionnement d'un organisme ou d'une cellule à un moment donné va dépendre de son état actuel, mais aussi de son passé, car il existe une capacité de mémorisation des événements antérieurs et de pérennisation de la réponse apportée par la cellule ou l'organisme. Selon Andràs Paldi, « ce mécanisme de mémoire n'est pas dû à la transmission d'une structure, moléculaire ou autre, stable ; c'est une propriété émergente de tous les composants de systèmes épigénétiques qui, pris individuellement, sont extrêmement instables et réversibles. Mais dans l'ensemble, l'effet collectif de ces mécanismes fait qu'une stabilité peut s'établir »³¹³.

Un apport important de l'épigénétique dans le domaine de la santé, est la perspective nouvelle de la DOHaD ou Origine développementale de la santé et des maladies qui repose sur les effets à long terme de la programmation épigénétique fœtale (Junien, 2016). Cette thèse établie au départ par David Barker (Barker, Lampl, Roseboom, & Winder, 2012), relie des pathologies au poids de naissance – et notamment à la sous-nutrition – et montre que les maladies cardiovasculaires, l'hypertension, le diabète, prennent leur origine, non pas dans le mode de vie de l'individu adulte, mais au cours du développement précoce. Vont s'ensuivre par la suite, d'autres corrélations avec le cancer, le stress, la santé mentale et même le niveau socio-économique et le niveau éducatif. Il est postulé que les réponses individuelles à l'environnement varient en fonction des fenêtres de développement et de la plasticité des épigénomes tissulaires, que l'on qualifie maintenant non plus de « programmation », mais de « conditionnement »³¹⁴. Une opération des « 1000 jours »³¹⁵ a donc été lancée par l'OMS pour la prévention de mauvais conditionnements (Junien, 2015).

Enfin, comme un aboutissement à tous les apports précédents, l'épigénétique a catalysé en quelque sorte le renversement de dominance entre les gènes et l'environnement avec l'arrivée

³¹¹ Andràs Paldi, *op. cit.*, 2015, p.28

³¹² *Idem*, p.69

³¹³ *Ibidem*, p. 28

³¹⁴ Claudine Junien, Journée sur *L'épigénétique : une nouvelle logique du vivant ?* Compte-rendu de l'Audition publique de l'OPECST du 16 juin 2015, p.12

³¹⁵ C'est-à-dire la fenêtre de programmation épigénétique –détermination fonctionnelle– des 1000 premiers jours après la naissance.

des notions d'« évolutivité³¹⁶ » et de gènes « suiveurs » (West-Eberhard, 2003) ; (C. L. Richards, Bossdorf, & Pigliucci, 2010) ; (Skinner & Nilsson, 2021).

En conclusion, certains auteurs ont proposé que l'épigénétique avait un apport conceptuel fort qui permettait de « sortir de l'inné et de l'acquis » (Pontarotti, 2014). Mais plutôt que d'en sortir, l'épigénétique ne peut-elle remplir ces deux notions autrement ? Il n'y a en effet pas d'équivalence entre génétique/inné et épigénétique/acquis ; nous proposerions plutôt qu'à présent, grâce à la signification biologique apportée par les travaux en épigénétique, on se rend compte qu'il y a de l'acquis toujours déjà en train de se constituer par la réponse sans cesse réactualisée de l'organisme à son milieu.

2 L'épigénétique, une discipline scientifique ?

2.1 Statut de l'épigénétique

Nous reprenons ici le propos de partie finale de notre conférence lors de l'audition publique du 16 juin 2015 de l'OPECST sur *L'épigénétique : une nouvelle logique du vivant ?* et qui avait pour titre, « L'épigénétique, une discipline scientifique ? ». Nous y abordons un certain nombre de points plutôt convergents avec ceux abordés par Andràs Paldi.

Il s'agit de rappeler quelques points instructifs sur la manière dont Thomas Kuhn parle des paradigmes et des disciplines afin de voir si nous sommes dans une période de changement de paradigme concernant l'épigénétique (Kuhn, 1962). Thomas Kuhn a proposé le terme de « matrice disciplinaire » pour dénommer ce qui fait l'objet d'une adhésion du groupe scientifique, alors que celui de paradigme désignerait plutôt la fonction sociale de cette matrice. Le paradigme constitue alors le rôle joué par les solutions et les méthodes de travail déjà trouvées, considérées comme valides et qui servent de modèle pour la suite. La période qui précède la formation d'un paradigme est régulièrement marquée par des discussions fréquentes et profondes sur les méthodes légitimes, les problèmes, les résultats acceptables. Ce faisant, on peaufine surtout la définition des écoles ou des disciplines. Et cela correspond à ce que nous avons fait collectivement lors de la journée d'audition publique sur l'épigénétique. En effet, les discussions, parfois véhémentes, ne disparaissent pas pour toujours avec l'apparition du nouveau paradigme : elles réapparaissent juste avant et pendant les révolutions scientifiques, au moment où les paradigmes sont attaqués et pourraient éventuellement être changés. Si les règles scientifiques

³¹⁶ Nous traduisons ici la notion « evolvability ».

sont habituellement communes à un groupe scientifique très large, ce n'est pas forcément le cas des paradigmes. Et par ailleurs, des groupes scientifiques peuvent accepter un même paradigme et en faire des applications différentes. Ce sont les effets de la spécialisation.

Par conséquent, je proposerai l'analyse suivante : que l'épigénétique est bien une discipline avec une définition, un objet propre et ses revues propres, mais elle comporte en son sein plusieurs processus de spécialisation en cours. En 2015, nous en étions à un période de discussions qui, intensifiées, pouvaient selon nous mener à un changement de paradigme, mais nous ne pouvions pas encore le savoir. Le choix entre deux paradigmes pose des questions qui ne peuvent pas forcément être résolues par les critères de la science car les valeurs des scientifiques entrent en jeu : ce n'est pas uniquement une question de logique ou d'expérimentation.

En 2022, il semble que les valeurs des scientifiques deviennent de plus en plus compatibles avec l'acceptation d'un nouveau paradigme correspondant au moins à une dimension de l'épigénétique : sa dimension relationnelle avec le milieu de vie – ou environnement local – et sa participation au devenir biologique des individus le temps de leur vie. C'est ce que nous nous attacherons à montrer dans la suite de ce travail.

2.2 Les questions en attente d'un changement d'idéologie scientifique

2.2.1 Questions épistémologiques en suspend

Voici selon nous, quelques questions épistémologiques qui semblent susciter un besoin de changement de perspective :

- Nos caractères individuels sont-ils en partie déterminés par nos variations épigénétiques ?
- Nos variations épigénétiques peuvent-elles devenir indispensables pour notre bien-être ou notre survie ?
- Aurions-nous besoin d'un discours sur l'être (ontologie) qui soit flexible de manière à pouvoir intégrer le caractère dynamique et en partie réversible des variations épigénétiques ?
- La reconnaissance grandissante du rôle de l'épigénétique dans la construction et l'adaptabilité de l'individu³¹⁷, n'est-elle pas le symptôme d'une métaphysique du devenir sous-jacente qui comprend une vision de la réalité où l'être est toujours en train de se faire et donc jamais fixé ?

³¹⁷ ce qui suppose une vision développementale de l'individu y compris adulte.

2.2.2 Commentaire sur les freins encore existants

Ce qui peut contribuer à expliquer les freins existants au moment où l'épigénétique suscite un engouement certain, c'est que l'on ne parle pas assez de ce pensent ceux qui font de la recherche en épigénétique. On cite souvent un discours (publications, communications, presse) extérieur au laboratoire où on utilise l'épigénétique de manière encore approximative et en tout cas plurielle. Mon hypothèse est qu'il y a une métaphysique sous-jacente qui peut expliquer les attentes des citoyens vis-à-vis de l'épigénétique et que les scientifiques, même s'ils ne le disent pas publiquement, ont aussi une métaphysique sous-jacente. Il est probable que la métaphysique des biologistes moléculaires des années 80 et le discours qui en dérive, ne soit pas les mêmes que la métaphysique et le discours de qui font de l'épigénétique aujourd'hui. Il paraît légitime de rendre raison de ce changement et d'estimer si ce n'est pas une question de perte de rigueur. Nous avons fait l'hypothèse en 2015 que le changement de paradigme qui pourrait survenir serait un changement de métaphysique, même s'il est implicite dans le discours des chercheurs³¹⁸ (de Montera, 2015) et nous le pensons toujours. Pour contribuer à le révéler, il nous faut à présent analyser ce que dit l'épigénétique sur l'être et son devenir grâce au modèle clone.

B – Que dit l'épigénétique sur l'être grâce au modèle clone ?

En quoi l'apport des résultats expérimentaux pour étayer l'analyse épistémologique constitue-t-il un plus pour une recherche transdisciplinaire telle que la nôtre ? La science épigénétique peut sécréter une normativité pendant les expériences, comme par exemple lors de l'émergence de « normes de réaction » (Flatscher, et al., 2012) qui traduisent la réponse de l'organisme à un changement soudain d'environnement. Ces changements de normativité biologique ne pourront être analysés en profondeur que par un point de vue philosophique, ce que s'est déjà attaché à

³¹⁸ Nous avons fait une petite enquête préliminaire par questionnaire sur la délimitation du domaine d'application de la génétique et les liens entre génétique et épigénétique auprès des participants à l'École chercheur CNRS du réseau 3^E sur l'épigénétique à La Rochelle en mai 2015. À la question de savoir quels domaines sont compris dans le champ d'application de l'épigénétique, nous avons proposé : Théorie de l'évolution, Ecologie, Psychologie, Biologie du développement, Protéomique, Maladies mentales, Transcriptomique, Nutrition, Cancer, Biochimie de l'ADN, Physiologie, Génétique, Reproduction. La plupart des chercheurs n'ont enlevé qu'un ou deux items à cette liste (12 réponses sur une quarantaine de participants), montrant en cela l'étendue du champ de l'épigénétique.

faire Canguilhem. Le principal rôle de l'épistémologie sera d'analyser cette normativité et de définir de nouveaux domaines d'objets scientifiques. Au cours du processus de redéfinition des objets ou thématiques scientifiques, ces objets ou thématiques deviennent un assemblage entre science et épistémologie et on peut ainsi travailler, en suivant Bachelard, à la délimitation de la (nouvelle) rationalité scientifique à l'œuvre. Il s'agira pour nous ici de redéfinir les clones à l'aune de l'épigénétique et de caractériser ce que l'épigénétique apporte à la question de l'identité biologique de l'individu.

I- Identité biologique et épigénétique

1 Les clones comme variants épigénétiques

Comme nous l'avons vu dans la première partie, pour Simondon, on ne peut considérer l'individu à part de l'ensemble dans lequel s'opère sa genèse. La conception simondonienne dépasse donc la notion d'identité individuelle caractérisée par la permanence face au changement, en incluant dans l'identité biologique, le mode de venue à l'être et le devenir de l'individu. De ce point de vue, on peut proposer que les clones seraient des êtres nouveaux déterminés en partie par le mode par lequel ils ont été produits (impact du milieu d'individuation : technique, maternel, environnemental), ce qui permettrait de les regrouper sous une identité ontogénétiquement différente. L'épigénétique peut-elle nous aider à définir cette identité biologique différente que nous laissent entrevoir les clones ?

1.2 Variants épigénétiques – définition

La considération de la possibilité d'une réversibilité des marques épigénétiques positionnées au début du développement ainsi que l'identification croissante des cibles possibles des mécanismes épigénétiques ont contribué à l'émergence des nouveaux concepts de « flexibilité » (Reik, 2007) et de « dynamique » épigénétiques (Johannes, et al., 2008) qui ont remplacé la notion plus vague d'« instabilité épigénétique » (Humpherys, et al., 2001). Les notions de flexibilité et de dynamique épigénétiques permettent d'inclure les interactions entre la séquence de l'ADN et la structure de la chromatine et leurs rôles dans la génération de phénomènes de variation ou de stabilisation à prendre en compte dans la construction du phénotype de l'individu et dans l'héritabilité des caractères ainsi établis (Johannes, et al., 2008) ; (Mohn & Schübeler, 2009).

Grâce au modèle du clonage chez le bovin, on peut contribuer à l'estimation de la flexibilité d'un génotype et d'un épigénotype à l'issue du développement et à l'âge adulte. Nous présentons ici le résultat de nos travaux de doctorat à l'INRA sur les clones bovins sous la direction de Jean-Paul Renard. Les principaux résultats de notre travail en 2009 ont été : la mise en évidence d'une instabilité de certains microsatellites chez les clones bovins étudiés et la mise en évidence d'une variabilité accrue de la méthylation globale et d'une augmentation de son niveau en lien avec les contraintes exercées par la procédure de clonage (de Montera, 2009b).

La variabilité épigénétique observée entre clones bovins adultes est, de façon inattendue, élevée par rapport à la vache donneuse et elle est élevée entre des animaux de même génotype et vivant dans les mêmes conditions. L'importance de cette variabilité épigénétique et sa déviation par rapport à la moyenne au sein d'un génotype, prouve que des séquences sont différenciellement méthylées en nombre important dans le génome des clones bovins adultes. Cela signifie que les séquences ne sont pas méthylées avec la même amplitude et ce ne sont pas forcément les mêmes séquences entre clones du même génotype (de Montera, 2009b).

Cette variabilité spécifique de la méthylation globale du génome des clones SCNT, nous a fait conclure que « ces variants de l'épigénome montrent clairement que les clones sont seulement des copies génomiques et pas des copies épigénomiques d'animaux adultes »³¹⁹. Cette variabilité épigénétique spécifique aux clones SCNT révèle également un « effet clonage » qui perdure à l'âge adulte (B. de Montera, et al., 2010).

1.3 Plasticité épigénétique

Nous avons défini scientifiquement la « plasticité épigénétique » comme : « l'étude de la possibilité de processus dynamiques héréditaires dans une certaine fenêtre de tolérance pour le fonctionnement du génome et la physiologie associée, avec des impacts possibles à long terme sur le phénotype³²⁰ ».

Pour caractériser la plasticité épigénétique, nous pouvons donc nous référer au cadre épistémologique utilisé antérieurement pour caractériser la variabilité génétique cachée, et proposer le principe qu'à génotype égal comme chez les clones, les individus ont une marge de

³¹⁹ (traduction personnelle): "These epigenome variants clearly show that clones are only genomic copies, but not epigenomic copies, of adult animals.", B. de Montera et al., "Quantification of leukocyte genomic 5-methylcytosine levels reveals epigenetic plasticity in healthy adult cloned cattle", *Cell Rerogram*, 12(2), 2010, p.178

³²⁰ B. de Montera, *op. cit.*, 2009, p.152

flexibilité et d'adaptation non visible mais qui se révèle lors de l'application de contraintes nouvelles dans le microenvironnement. On peut également analyser de plus près l'opposition entre une certaine rigidité de la transmission générationnelle génétique et la plasticité de l'ontogenèse issue des découvertes en épigénétique. En effet, le déterminisme épigénétique s'avère posséder des caractéristiques qui, à la fois génèrent de la flexibilité –puisque les processus sont plastiques, c'est-à-dire variables dans une fenêtre définie– et possède également de la détermination spatio-temporelle puisque les profils de régulation ne sont pas aléatoires mais spécifiques des tissus et du stade de différenciation des cellules. Avec la plasticité épigénétique, nous sommes donc face au paradoxe d'une flexibilité à la fois déterminante et adaptable d'un point de vue évolutif (de Montera, 2014).

Mais quelle serait l'origine de cette plasticité épigénétique spécifique des clones ? Eva Jablonka et Marion L. Lamb expliquent que la plasticité épigénétique en général est due, soit à un héritage biologique, soit aux conditions de stress ou encore au processus de *canalisation*³²¹. L'émergence de nouveaux caractères phénotypiques qu'ils soient canalisés ou non, a été expliquée dans les années 2000, par l'action conjointe de protéines chaperonnes³²² (Hsp90 notamment), du génotype, des conditions environnementales et de la variabilité génétique masquée (Rutherford & Lindquist, 1998) ; (McGuigan & Sgro, 2009). Pourtant, un certain nombre de conclusions d'études menées sur le rôle de Hsp90 dans la diversification des phénotypes, relativise le rôle de la variabilité génétique et laisse la place à d'autres processus pouvant expliquer la canalisation ou la décanalisation, tels que des variations épigénétiques ou une mutagenèse liée aux transposons (Jarosz & Lindquist, 2010). Une autre étude importante montre que ce serait notamment lorsque des individus vraiment génétiquement identiques expriment des caractères phénotypiques différents et héréditaires que l'on peut considérer qu'il y a des épi-variations et que la sélection sur ces épi-variations peut être adaptative {Heard, 2014}. Sollars et collègues plaident par exemple, pour une réévaluation du concept de canalisation en proposant un modèle de canalisation épigénétique où la réduction des niveaux de Hsp90 en réponse à un stress environnemental, induit un « effet chromatine immédiat » et ne nécessite pas de recours à la sélection évolutive de variations génétiques sous-jacentes (Sollars et al., 2003).

³²¹ E. Jablonka, M. L. Lamb, *Evolution in four dimensions, op. cit.*, 2014, p.401

³²² la protéine Hsp90 notamment.

Suite aux résultats de Sollars et son équipe et aux nôtres, nous faisons donc l'hypothèse que suite au développement *in utero*, le phénotype initial des clones va continuer d'être influencé par les contraintes liées à l'environnement par le biais de mécanismes épigénétiques. Les épiallèles dits métastables sont des allèles exprimés de façon variable chez des individus identiques génétiquement en raison de modifications épigénétiques au cours du développement. Ces épiallèles métastables induiraient une sensibilité accrue aux influences environnementales (Dolinoy, Das, Weidman, & Jirtle, 2007). Ce pourrait être justement le cas chez les clones. Précisons que lors de l'étude des variations épigénétiques héritables, on ne pourra parler de réponse *adaptative* que si l'expression d'un gène est modifiée de façon spécifique dans un tissu, en réponse à un changement de l'environnement.

1.4 Hypothèse d'un processus d'adaptation

Bergson avait déjà noté l'ambiguïté du mot adaptation dans *L'Évolution créatrice* en montrant que le discours passe insensiblement d'une conception de l'adaptation passive, par exemple lorsqu'on dit que la matière « reçoit une empreinte », à une conception de l'adaptation active lorsqu'on dit que la matière « réagit activement »³²³. Cette flexibilité des processus épigénétiques et la marge d'adaptation qui lui est corrélative, nous l'appellerons donc *adaptabilité épigénétique*.

Cette adaptabilité épigénétique ne correspond pas à un processus d'adaptation continu, linéaire et passif ; elle est la manifestation d'une potentialité qui se révèle en fonction de certaines modifications épigénétiques –on parle d'ailleurs de « marques épigénétiques » ou d'« empreinte génomique»– et à la faveur de certaines conditions environnementales. Il nous semble que l'on peut dire que l'adaptabilité épigénétique n'est ni une réception, ni une réaction, mais plutôt une réponse qui peut devenir adaptative. En effet, J. Bateson parle de l'adaptabilité comme un guide pour l'évolution par l'intermédiaire de l'impact des organismes sur leur descendance (Bateson & Gluckman, 2012).

Nous ne pouvons pas présenter de définition plus précise de la plasticité épigénétique à ce stade. Je suis consciente qu'elle reste une notion floue, mais je pense que la science du génome a besoin de concepts fluides comme le disait Bergson, pour permettre l'avancée de la compréhension

³²³ Henri Bergson, *L'Évolution créatrice*, Édition électronique (ePub, PDF) v.: 1,0, Les Échos du Maquis, avril 2013, p.55.

scientifique. Ces concepts fluides s'avèrent féconds pour engendrer une suite qui est en général différente dans le cours des idées scientifiques.

2 L'effet clonage

Cette variabilité des niveaux de méthylation au sein des génotypes de clones est significativement différente de celle mesurée entre paires de jumelles pour la même race (Simmental). De plus, pour chaque génotype, les niveaux de méthylation des clones de Holstein sont également éloignés des valeurs des vaches donneuses dont ils sont issus et leur déviation par rapport à la moyenne du génotype est très importante³²⁴ en comparaison à celle d'animaux non clonés.

Cette variabilité touchant de manière significativement plus importante le groupe des clones par rapport aux groupes des animaux non clonés, il est possible de mettre en évidence ce qu'on a appelé un « effet clonage ». Cette variabilité est malgré tout compatible avec une apparence physiologique normale de ces clones³²⁵. On assiste donc à une perturbation de la méthylation globale du génome due aux conditions techniques du clonage SCNT, qui est résiliente, à la fois à la reprogrammation embryonnaire et à l'influence régulatrice du nouvel environnement après la naissance. Cette résilience de la réponse par un mode épigénétique à des contraintes importantes de l'environnement ainsi que sa permanence dans le temps, nous permettent de progresser dans la compréhension de l'individuation de ces nouveaux animaux et notamment au niveau de sa temporalité.

3 Conception d'une identité biologique de temps court : l'évolution le temps de la vie

Il nous faut à présent thématiser la temporalité à l'œuvre dans l'épigénétique et dont a déjà vu qu'elle est la marque d'une spécificité de l'épigénétique par rapport à la génétique (Paldi, 2009). Il s'agit pour nous d'esquisser ce que représente la temporalité épigénétique. Celle-ci correspond à une échelle de temps de réaction très rapide et en même temps d'une échelle de temps d'hérédité qui est de durée intermédiaire, c'est-à-dire de quelques générations. En effet, la temporalité de l'épigénétique est *intermédiaire*, située entre celle courte des réactions

³²⁴ plus de 5 fois supérieure.

³²⁵ B. de Montera, *op. cit.*, 2009, p.205-206

transitoires ou non transmissibles, et celle longue, de l'hérédité génétique que l'on analyse à l'échelle des temps géologiques (Rando, 2007) ; (de Montera, 2014).

L'épigénétique³²⁶ apparaît aujourd'hui comme l'approche la plus à même de dire quelque chose de l'individuation des êtres biologiques le temps de leur vie ; cette approche scientifique relationnelle capte des états qui sont des internalisations des contraintes environnementales de vie et qui peuvent jouer un rôle évolutif. Ce qui permet donc de distinguer les individus même très semblables, c'est bien le parcours de l'individuation tout au long de la vie. Ce n'est donc pas une étude de l'évolution des espèces qui est visée ici, mais bien l'étude du parcours d'individuation d'une vie, qui doit comporter dans son environnement et en son sein, de l'altérité et coévoluer avec elle.

En conclusion, on peut se demander à quelle question épistémologique nous avons répondu à travers l'étude de l'identité des clones. Il nous semble que les clones permettent de révéler que l'épigénétique capte la dimension adaptative de l'identité individuelle. D'un point de vue scientifique et prospectif, on peut alors se poser la question de savoir si le clone ne pourrait pas être une « quasi-espèce », c'est-à-dire un modèle dans le cadre de la biotechnologie évolutionniste pour tester l'adaptation des variants dans une population (Debru, 2003) ; (Rebollo, Horard, Hubert, & Vieira, 2010). D'un point de vue philosophique, l'individuation particulière que connaît le clone bovin peut nous servir de modèle pour penser l'individuation biologique en général pour un individu chez les Mammifères.

4 L'individuation épigénétique des clones comme modèle pour penser l'individuation biologique

4.1 Hypothèse du modèle clone de l'individuation épigénétique

Notre hypothèse a été la suivante : Le fait de définir en partie les individus biologiques le long de leur vie par des caractéristiques dynamiques et relationnelles basées sur des modifications épigénétiques, permet de mieux suivre ce qu'ils sont devenus au cours de leur développement (aspect, physiologie, comportement, pathologie...). C'est une vision développementale qui est compatible avec l'individuation. Dans ce cadre, nous avons choisi les clones SCNT comme modèle pour l'étude de la contribution de la génétique et de l'épigénétique au phénotype.

³²⁶ Nous ajouterons par la suite l'étude de la symbiose organisme-microbes, voir la partie perspectives.

Le clonage sous-entend un "écrasement"³²⁷ des marques épigénétiques somatiques adultes et une reprogrammation de type embryonnaire mais le clonage induit des perturbations épigénétiques au cours des différentes phases de reprogrammation. Donc le clone SCNT est plutôt un modèle d'individuation épigénétique dans des conditions *contraintes*.

A la lumière de nos résultats (de Montera, 2009b) ; (B. de Montera, et al., 2010), nous pouvons affirmer que les clones bovins étudiés sont très semblables génétiquement et très différents épigénétiquement, ce qui met en évidence leur *individuation épigénétique*.

4.2 La non détermination épigénétique

Cette variabilité inattendue des clones SCNT chez le bovin est l'illustration d'un échappement des clones à la volonté qui voulait les déterminer biologiquement. Voici les caractéristiques de cet échappement à la détermination de départ :

i) le clone qui est en partie artificiel, échappe au chercheur et même à la technique. Son mode d'existence pour reprendre une terminologie simondonienne, est individualisée par l'intentionnalité des techniciens qui singularise les clones pourtant considérés au départ comme des objets hybrides indiscernables ;

ii) le clone indéterminé, c'est le clone qui a une existence concrète, qui est très semblable génétiquement et très différent épigénétiquement ; dont on ne sait pas comment les caractéristiques génétiques et épigénétiques vont s'exprimer dans le phénotype et comment il va *être*. Le clone sera indéterminé dans son aspect, son comportement, sa performance ;

iii) être déterminé génétiquement n'induit aucune restriction pour l'adaptabilité épigénétique : les clones sont des variants épigénétiques et ce changement de définition n'est pas dû à la volonté humaine mais aux résultats expérimentaux, c'est-à-dire au choc entre la volonté humaine et l'environnement au sens large, y compris contenant les techniques que l'humain lui-même a mises au point.

La non détermination de départ est une des caractéristiques du processus d'individuation vitale et la capacité à s'individualiser, y compris dans un milieu associé qui est en partie technique, est

³²⁷ Je reprends ici une expression propre à la manière de parler du laboratoire car elle a une dimension métaphorique qui véhicule un pouvoir heuristique. Voir pour plus de précisions sur la question des analogies en biologie : P. Gagnon, M. Guillermin, O. Georgeon, J. R. Vidal, B. de Montera, "Acquisition of Autonomy in Biotechnology and Artificial Intelligence", *Proceedings of IDREC Conference*, Orlando, 2020 (Gagnon, Guillermin, Georgeon, Vidal, & de Montera, 2020)

partagée par tous les êtres humains qui sont en contact avec les sociétés humaines industrialisées. On peut de ce fait, utiliser le modèle du clone pour penser l'individuation de tout être vivant en milieu contraint, en ayant de plus, un scénario du cas extrême où les contraintes sur cet être vivant vont de sa venue à l'être jusqu'à l'âge de vieillesse. Vu les conditions anthropisées de vie sur terre, et étant donné les résultats de Belyaev (Belyaev, 1979) sur l'impact de la domestication sur l'animal³²⁸, il nous semble alors que le clone peut servir de paradigme de l'individu vivant contemporain domestiqué ou sous l'emprise de l'humain ; le clone pouvant également servir par extension de modèle pour l'humain qui a un mode de vie en rupture avec la nature et vit en grande partie sous l'emprise des techniques numériques.

4.3 Adaptabilité singulière au niveau épigénétique :

A partir du modèle des clones, nous proposons donc la définition fonctionnelle suivante : les modifications épigénétiques sont des capacités naturelles –même si l'intervention technique peut provoquer des modifications épigénétiques– à déclencher en un temps court, des réponses qui sont des mises en relation constructives, c'est-à-dire qui permettent la construction de l'individu ou autrement dit, l'individuation.

Cette adaptabilité singulière des clones SCNT est la marque d'une individualité en cours de construction, d'une individuation que l'on perçoit par l'étude des modifications épigénétiques au cours du temps (embryogenèse, vie fœtale, naissance âge adulte, fertilité, vieillissement). Voici comment Jean-Paul Renard présentait cette individuation épigénétique des clones :

« Tout l'intérêt scientifique réside dans le fait que le clonage permet d'étudier le développement d'organismes qui ont tous le *même génome nucléaire*, mais qui ont cependant des cytoplasmes différents et peuvent être implantés dans des utérus différents. On observe alors leur *capacité à s'adapter à leur environnement*. Il deviendra possible de mieux comprendre pourquoi certains animaux sont plus robustes que d'autres face à des perturbations environnementales »³²⁹.

A un colloque à l'Académie de l'Agriculture en 2011, Jean-Paul Renard parlait du clone comme modèle d'adaptation des animaux agronomiques au réchauffement climatique. Nous allons plus loin et pensons que le clone peut servir de modèle pour tout être vivant, y compris l'humain,

³²⁸ Voir E. Jablonka et Marion J. Lamb, *op. cit.*, 2005, p.256-257 et nous allons revenir sur les recherches de D. Belyaev sur l'héritabilité épigénétique de contraintes environnementales dans la partie II-C.

³²⁹ Jean-Paul Renard, *Les Lauriers de l'INRA*, 2010, <http://jobs.inra.fr/Nos-metiers/Portraits/Jean-Paul-Renard>

pour étudier la robustesse ou l'adaptabilité dans une période de changement climatique ou dans tout autre environnement particulièrement changeant ou contraint.

Finalement et pour répondre à Mark Hunyadi, le risque du clonage n'était pas celui-ci que l'on a cru. Hunyadi identifiait surtout le risque de standardisation associé au clonage (Hunyadi, 2004) ; or le risque est dans l'intention, le vouloir cloner mais pas dans les vivants qui en résultent. C'est un résultat des « sécrétions » du clonage que de comprendre que le clonage induit de la variabilité, de la créativité individuelle.

Le modèle clone peut devenir le modèle de l'individuation épigénétique de l'être vivant en milieu contraint. Mais cela n'explique pas la question de l'effet clonage identifié. Pour rendre raison de cet effet clonage et de son impact, il nous faut examiner si du point de vue ontologique, les clones forment une catégorie à part dans la biologie.

II- Vers une nouvelle ontologie pour parler des modifications épigénétiques ?

Alors que les clones issus de la technique du transfert nucléaire chez les Mammifères s'avèrent bien différents de ce que l'on pensait obtenir, on peut se demander si l'ontologie scientifique de la biologie moléculaire ou de la génétique va suffire pour rendre raison des évolutions apportées par les modifications épigénétiques. Deux niveaux de questionnement apparaissent alors : tout d'abord, quel statut vont avoir les modifications épigénétiques elles-mêmes ? Et dans un second temps, les individus clonés caractérisés par leur plasticité épigénétique doivent-ils être regroupés dans une catégorie nouvelle ? Pour mieux rendre compte des évolutions apportées par l'épigénétique, on peut essayer d'intégrer les clones dans une catégorie d'être naturels plus flexible et réfléchir au pouvoir des modifications épigénétiques sur les clones et par extension, sur tout autre individu. On se demandera notamment, ce que les modifications épigénétiques en réponse à une intervention technique ou à un stress, peuvent apporter à la question de l'individu : doit-on considérer que cela induit ou révèle une autre dimension de l'être individuel ? Et à quel niveau le discours de l'épigénétique se situe-t-il et que dit-il sur nous, les individus ?

1 Les individus clonés comme « variants épigénétiques »

impliquent-ils une catégorie ontologique ou natural kind à part ?

Les processus épigénétiques ont été caractérisés à la fois, en partant de la comparaison avec les caractéristiques génétiques et grâce à la découverte progressive des partenaires impliqués et des effets qui en découlent. Il s'ensuit une liste de caractéristiques des processus ou modifications épigénétiques plutôt qu'une définition. Avant d'aborder la question de ce disent les caractéristiques épigénétiques sur les individus naturels, rappelons quelles sont les caractéristiques épigénétiques telles qu'elles ont été analysées à partir du modèle des clones et à quelles catégories ontologiques elles renvoient.

2 Catégories possibles pour les modifications épigénétiques individuelles

2.1 Description de caractéristiques épigénétiques grâce au modèle clone

Par comparaison avec les caractéristiques des modifications génétiques, les caractéristiques épigénétiques sont d'abord établies comme ne touchant pas à l'ADN, à la nature des bases nucléotidiques ou à leur nombre, et donc comme ne touchant pas au code génétique. De plus, à la différence des modifications génétiques, elles sont réversibles, du fait de la réversibilité des marques épigénétiques liées à l'ADN ou aux histones, sans pour autant que cela nécessite un autre événement rare comme une réversion de mutation. Enfin, leur échelle de temps et d'espace est en rupture avec celle des variations génétiques puisque les modifications épigénétiques peuvent survenir à tout moment de manière stochastique ou sous l'influence de facteurs d'origine multiple et à plusieurs *loci* en même temps, proches ou distants, voire en se propageant le long d'un chromosome entier. Nous avons fait l'exercice d'analyser ce que la description de ces caractéristiques épigénétiques implique vis-à-vis de notions épistémologiques comme l'homéostasie, la stabilité, le déterminisme causal, le caractère extrinsèque ou intrinsèque. Voici ce que nous avons obtenu à propos des caractéristiques épigénétiques :

1) elles ne garantissent pas un équilibre homéostatique pour la physiologie ; en effet, nous avons vu que des clones dit « pathologiques » ou porteurs du Syndrome du gros veau ont des anomalies qui les placent loin de l'équilibre physiologique ou morphologique ;

2) elles ne répondent pas à un déterminisme causal classique où il est possible d'identifier de manière claire une cause et un effet ; il y a plutôt une réponse à un signal (que l'on peut

éventuellement considérer être une cause déclenchante) et des effets observables au niveau du phénotype ou non ;

3) elles sont réversibles, toujours sous influence de stimuli de l'environnement local cellulaire, ou de l'environnement extérieur proche (milieu ambiant) ou de l'environnement de vie au sens large (incluant l'environnement social) ;

4) en revanche, ce sont des caractéristiques qui ont une certaine « fixité » puisqu'elles sont spécifiques des espèces biologiques (cinétique spécifique au cours du développement embryonnaire par exemple), et spécifiques des tissus (signature tissulaire de la différenciation qui demeure) ;

5) pour certaines, elles peuvent se transmettre d'une manière que l'on peut appeler « stable » ; cela concerne notamment la méthylation qui se transmet d'une cellule à ses cellules filles lors de la division cellulaire et qui peut parfois se transmettre de manière transgénérationnelle d'un organisme à l'autre si elles touchent les gamètes ;

6) elles ne sont pas des propriétés extrinsèques, ni à proprement parler des propriétés intrinsèques car une modification épigénétique au niveau cellulaire, intervient comme une réponse à un signal de l'environnement de la cellule.

2.2 La question de la compatibilité des Natural Kinds avec l'épigénétique³³⁰

Depuis les années soixante-dix, une conception ontologique des Natural kinds (NKs) comme classes « sculptées »³³¹ par la nature a été développée pour promouvoir le réalisme des classifications que nous utilisons pour décrire la réalité (Kripke, 1980). Depuis, une multitude de sortes de Natural Kinds ont vu le jour, basées sur des propriétés sémantiques, structurelles ou encore fonctionnelles, ce qui nous pousse à questionner l'engagement ontologique de ces catégories du discours. Face au constat que les résultats des vingt dernières années en épigénétique ne permettent plus d'utiliser des concepts assurant une « stabilité » ou encore une « rigidité » des Natural Kinds (Walker, 2007), (Bird, 2010), la problématique que nous suivons est celle de savoir si les Natural Kinds ne devraient pas être des catégories ou classes d'entités flexibles à co-construire avec la science, y compris dans son aspect tâtonnant et flou.

³³⁰ Cette sous-partie est le résumé d'un article en anglais qui doit être soumis à la revue philosophique de Louvain suite à la thèse.

³³¹ S. Kripke, *Namely and Necessity*, Blackwell, 1980, p.134

L'importance du rôle des modifications épigénétiques pour le phénotype et également dans l'évolution est à présent reconnu. Les caractéristiques de ces processus épigénétiques sont la métastabilité, la plasticité, et la réversibilité (Moshe Szyf, 2008). La question sera alors celle de l'impact de la métastabilité, de la plasticité et de la réversibilité épigénétiques sur le concept de Natural Kind en biologie. Pour l'analyser plus avant, nous discuterons l'utilisation de la notion de Homeostatic Property Cluster of kinds (HPC) proposée par Richard Boyd (Boyd, 1991) et la notion de Stable Property Cluster of kinds (SPC) proposée par Mathew H. Slater (Slater, 2015). Nous nous demanderons si ces Natural Kinds existantes pour parler de biologie doivent changer ou être rendues plus flexibles lorsque l'on tient compte des résultats récents en épigénétique. Il s'agit donc d'examiner si on peut se passer d'essentialisme dans nos catégories pour aller vers une définition plus flexible des espèces naturelles (NK) compatible avec l'existence des clones issus du transfert nucléaire définis comme des variants épigénétiques (B. de Montera, et al., 2010) et plus généralement compatibles avec la contribution de l'épigénétique au phénotype et à l'héritabilité (Johannes, et al., 2008).

Une interprétation possible de la notion de HPC repose sur la définition des propriétés homéostatiques. La référence classique à l'équilibre homéostatique est celle d'un équilibre dynamique qui assure le maintien en vie. Elle suppose une certaine stabilité du milieu intérieur comme condition d'une vie libre et indépendante par rapport à un extérieur trop changeant. Ainsi, Alexander Bird prône la nécessité d'une similarité (similarity) importante pour que les propriétés d'individus biologiques soient transmises et assurent la pérennité de l'appartenance à un HPC (Bird, 2010). Et en même temps, il explique que la notion de HPC paraît suffisamment souple pour que les propriétés qui sont regroupées en réseau pour former les espèces biologiques puissent changer au cours du temps. D'autre part, Mathew H. Slater propose quant à lui, de ne pas se concentrer sur le mécanisme sous-jacent au maintien des HPC et qui est un mécanisme de type causal. Il propose plutôt d'examiner ce que le mécanisme offre en termes de « stabilité » (stability) ou « cohésion » (cohesiveness) en utilisant la notion de Stable Property Cluster of kinds (SPC). Avec un seuil de complexité plus bas, la notion de SPC aurait pour avantage de rendre compte de manière plus générale de la diversité existante des espèces naturelles.

L'existence de propriétés épigénétiques métastables et réversibles qui peuvent avoir un impact important dans la genèse du phénotype d'un individu biologique et qui en même temps sont spécifiques des espèces biologiques, pose problème par rapport aux catégories de HPC et SPC

pour trois raisons principales: *i)* parce qu'on n'a pas recours à ce que l'on appelle des lois naturelles ou à des causes biologiques uniquement pour expliquer le fait que ces caractéristiques épigénétiques participent au phénotype de manière incontournable (exemple des clones et des bactéries synthétiques dont le devenir n'est pas attribuable seulement à des lois naturelles), *ii)* parce que l'on ne peut pas parler de stabilité de ces caractéristiques sur la même échelle de temps que les caractéristiques génétiques (on parle de métastabilité) mais que certaines modifications épigénétiques peuvent être suffisamment stables pour être transmissibles, et ainsi participer au phénotype de la descendance, *iii)* parce que l'on ne peut pas définir les caractéristiques épigénétiques ni comme étant intrinsèques, ni comme étant extrinsèques, ce qui ne les empêche pas d'être « constructives » vis-à-vis du processus d'individuation (G. Simondon, 2013).

A la lumière des résultats en épigénétique, notre analyse critique des catégories HPC et SPC se fonde sur l'absence de l'intégration du microenvironnement ou du milieu dans la définition de l'homéostasie ou de la stabilité. Le degré de généralité que les notions de HPC ou SPC sont censées atteindre peut directement pâtir de cette absence d'intégration du rôle de l'environnement, même si la démonstration ici a été faite uniquement pour le domaine de la biologie. Notre analyse a fourni deux propositions concernant la flexibilité des espèces naturelles (NK): *i)* l'utilisation dans le domaine de la biologie, d'un « concept fluide »³³² d'espèce naturelle qui a plus de chance de refléter la complexité changeante des phénomènes de la vie (H. Bergson, 1902-1903) ; *ii)* et la possibilité d'une conception intégrable d'espèces naturelles qui puisse être à un premier niveau, compatible avec les intérêts épistémiques d'une discipline de recherche et à un deuxième niveau compatible avec le croisement des disciplines lors d'une démarche interdisciplinaire ou transdisciplinaire.

2.3 Comment dire jusqu'où les caractéristiques épigénétiques définissent l'individu ?

Si la recherche de propriétés naturelles est un postulat de principe pour l'activité de recherche scientifique liée à la nature, on peut néanmoins assister à l'émergence d'entités et de données qui feront que nos classifications naturelles ne suffiront plus. Mais la question est alors : à quel but ne suffiront-elles plus au juste ? S'il s'agit de produire des classifications naturelles des êtres et de leurs caractéristiques utiles à l'homme, la biologie moléculaire et la génétique suffisent

³³² Je reprends ici cette expression à Bergson dans *Histoire du temps*, Cours du Collège de France, 1902-1903

pour dresser un paysage adéquat dans les grandes lignes. Le degré de précision qu'apportent les caractéristiques épigénétiques n'apparaît pas alors comme primordial en ce qui concerne le critère de l'utilité. Pour autant, cela n'est vrai qu'à un temps t qui est le nôtre aujourd'hui en 2022. La question de la contribution de l'épigénétique à la définition du phénotype est un champ de recherche assez récent³³³ et qui est en plein essor à la fois en agronomie et pour la recherche biomédicale. La réponse scientifique à la question dépend donc de l'issue des recherches actuellement en cours, et il faut savoir le reconnaître, celles-ci montrent une importance croissante de l'implication de processus épigénétiques dans la définition du phénotype qui apparaît comme adaptable sur un temps court tout le long de la vie.

La réponse philosophique à la question de la contribution épigénétique à la définition de l'identité individuelle ne dépend pas seulement des recherches scientifiques en cours, même si celles-ci auront toujours un effet régulateur sur ce qui sera dit, à la manière d'une boucle de rétrocontrôle. Nous venons de voir que nous avons besoin en métaphysique des sciences d'une ontologie qui soit flexible de manière à pouvoir intégrer le caractère dynamique des caractéristiques biologiques des individus ainsi que leur caractère en partie métastable, s'agissant des caractéristiques épigénétiques. La question qui demeure et à laquelle nous nous devons de répondre philosophiquement, est celle de savoir si le fait de définir les individus naturels en partie par des caractéristiques dynamiques et relationnelles permet de définir leur nature. Cela implique par exemple de se demander jusqu'où le fait d'être des variants épigénétiques définit la nature des animaux clonés, si les caractéristiques épigénétiques peuvent se rapprocher dans leurs effets des propriétés intrinsèques, si elles peuvent devenir essentielles et est-ce que cela leur donne un pouvoir ontologique. Avoir une réflexion sur l'ontologie qui se dégage de ces questions de recherche est le défi que nous voulons relever dans ce travail. Pour y arriver, nous allons partir de ce qui se passe au niveau cellulaire pour essayer de qualifier les modifications épigénétiques et le pouvoir qu'elles ont.

³³³ Un champ de recherche que nous avons contribué à initier en agronomie avec nos recherches sur les caractéristiques génétiques et épigénétiques des clones bovins et qui se poursuit, notamment pour montrer le rôle de l'épigénétique dans la fertilité (Kiefer et al., 2021), ou encore dans un tout autre domaine, pour faire de la thérapie épigénétique contre le cancer (Zheng et al., 2022).

3 Est-ce que les modifications épigénétiques sont dispositionnelles ?

3.1 Les propriétés possibles à envisager

Les modifications épigénétiques traduisent nous l'avons vu la capacité à répondre à un signal de l'environnement cellulaire, soit de manière transitoire, soit de manière durable. Mais comment peut-on accéder à ces modifications ? comment se déclenchent-elles ? sont-elles prévisibles et quel impact ont-elles ? Répondre à ces questions, revient à se demander si la capacité à faire des modifications épigénétiques ne relève pas d'une propriété catégoriale, systémique, dispositionnelle ou relationnelle³³⁴ (L. Laplane, 2018) ; (L. Laplane, Solary, E., 2019).

Si l'on se réfère à la définition des catégories formellement objectives chez Husserl, dans la *VI^{ème} Recherche logique*, on peut lire que ces catégories ne trouvent pas leur fondement dans les données (*Gegebenheiten*) de l'intuition sensible³³⁵. Or la capacité d'une cellule à répondre d'un point de vue épigénétique à un signal de l'environnement, n'est pas une propriété abstraite mais réactionnelle et qui peut être approchée par l'intuition sensible, par analogie avec la réaction d'un organisme à son environnement. Cela pourrait être une propriété relationnelle, car la réponse n'existe pas sans la relation avec l'environnement cellulaire, mais il peut n'y avoir également aucune réponse, donc cette capacité de réponse ou non réponse n'est peut-être pas toujours relationnelle. La capacité de réponse épigénétique n'est pas systémique car la réponse ne concerne pas forcément tout le système ; il peut y avoir en effet des modifications épigénétiques isolées ou des « vagues » de modifications épigénétiques dans le génome. Enfin, dire que la capacité de réponse épigénétique est une disposition serait lui reconnaître un pouvoir qui peut s'exprimer ou pas, et cela nous paraît le plus à même de correspondre à la réalité empirique. Nous allons donc nous demander si les modifications épigénétiques sont dispositionnelles.

³³⁴ Nous reprenons ici la typologie qu'a utilisée Lucie Laplane pour considérer la propriété d'être souche pour une cellule, cf Lucie Laplane, "What kind of property is stemness?", 1^{er} colloque PhilinBioMed, Bordeaux, 23-24 novembre 2018 ; L. Laplane & E. Solary, "Towards a classification of stem cells", *Elife*, 2019, 8. doi: 10.7554/eLife.46563

³³⁵ DEWALQUE, Arnaud (dir.) ; LECLERCQ, Bruno (dir.) ; et SERON, Denis (dir.). La théorie des catégories : Entre logique et ontologie. Nouvelle édition [en ligne]. Liège : Presses universitaires de Liège, 2011 (généré le 27 octobre 2022). Disponible sur Internet : <<http://books.openedition.org/pulg/6946>>. ISBN : 9791036547768. DOI : <https://doi.org/10.4000/books.pulg.6946>.

3.2 Pourquoi la recherche de propriétés dispositionnelles ?

Au cours de la recherche scientifique, on peut dire qu'il y a deux phases : l'identification des natures par leurs pouvoirs causaux et l'explication des pouvoirs causaux de ces natures par des mécanismes sous-jacents. La question est de savoir comment l'épigénétique rentre dans cette démarche. Pour commencer, nous reformulerons la première phase en ces termes : que disent les caractéristiques épigénétiques connues à ce jour de la nature des individus ?

Pour remplacer l'ancienne conception de l'essence et les propriétés essentielles et accidentelles, on a eu recours depuis Hume, aux notions de natures et de pouvoirs ou *propriétés dispositionnelles* (Gnassounou, 2005). Si l'on essaie de comprendre ce qui a été ciblé par cette évolution terminologique, on s'aperçoit que cela tient à la conception du changement qui est véhiculée dans l'explication du pouvoir possédé par un être naturel. En effet, la conception aristotélicienne du changement induit par la cause formelle par exemple, permet d'expliquer le type d'action qu'un agent est susceptible d'accomplir, mais non le type de capacités qu'il possède. Et c'est là une différence qui est particulièrement importante au regard des processus épigénétiques³³⁶.

3.3 Analyse phénoménologique de la méthylation

Dans cette analyse, nous étudierons donc si la perspective épigénétique permet d'identifier des capacités particulières en dehors des mécanismes eux-mêmes. Je veux dire par là, la capacité à créer des relations ou des effets à distance –ou multi *loci*–, plutôt que simplement l'ajout d'un groupe méthyl (-CH₃) par une enzyme méthyltransférase sur les bases C (cytosine) de l'ADN. On pourrait se demander d'abord si l'objet de la recherche en épigénétique est d'identifier une capacité potentielle ou bien effective. Ce questionnement émane des deux conceptions qu'utilise Aristote pour caractériser le changement : la potentialité (*dunamis*) et l'effectivité (*énergeia*)³³⁷. Nous nous attacherons à montrer que c'est l'*énergeia* qui fait l'objet de la recherche en épigénétique, c'est-à-dire une réalité bien actuelle et accessible à la mesure et à l'analyse.

Or, on peut défendre le fait que la *dunamis* peut être appréhendée de manière phénoménologique en examinant les conditions de possibilité d'un objet à la manière de la phénoménologie empirique de Bachelard ou bien encore qu'elle pourrait être saisie dans sa

³³⁶ Nous reviendrons sur l'intuition intellectuelle qui est un des apports majeurs de Bergson pour penser le vivant dans notre partie suivante sur la présentation d'une philosophie de l'individuation épigénétique.

³³⁷ Métaphysique Θ

dynamique –justement-, par l’intuition intellectuelle comme l’a proposé Bergson. Il s’agit bien pour nous ici de suivre au plus près ce qui se passe dans les cellules et au cours des expérimentations menées au laboratoire. Comment justifier une approche phénoménologique d’un processus moléculaire ? Nous nous inspirons de la philosophie d’Etienne Souriau et pensons que pour parler d’une réalité qui toujours nous échappe en partie, on peut chercher à l’instaurer en étant au plus près de l’objet en train de se faire ou d’agir³³⁸. A ce titre, je témoigne ici d’un apprentissage que j’ai reçu de la part de Jean-François Oudin³³⁹ en biologie moléculaire, qui me disait qu’il fallait *penser comme si on était dans le tube*, avec les molécules, pour comprendre pourquoi par exemple, une digestion enzymatique n’a pas fonctionné ou pourquoi l’ADN n’est pas lu correctement par densité optique.

J’emprunte l’expression de mon collègue Olivier Georgeon³⁴⁰ lorsqu’il parle d’intelligence artificielle qui n’existe pas encore, et dit « rien n’interdit de penser qu’un système artificiel non supervisé peut se comporter ainsi », pour dire de même et alors que les modifications épigénétiques existent, que « rien n’interdit de penser que » nous pouvons avoir l’intuition intellectuelle du processus de méthylation dans la cellule, même si nous n’en avons pas l’expérience directe. C’est sur les bases de ce postulat que j’entreprends donc l’analyse phénoménologique de la méthylation.

Notre questionnement dans se fera donc en deux temps : au-delà d’un discours explicatif théorique, est-ce que les expériences d’épigénétique permettent de mettre en évidence : 1) des capacités ou, si c’est le cas, des dispositions effectives ? 2) si oui, que disent ces capacités des êtres naturels qui les possèdent ou qui les exercent ?

3.3.1 Les modifications épigénétiques : des capacités effectives ?

Distinguons tout d’abord les marques épigénétiques (état), des modifications épigénétiques (action moléculaire), de leurs effets (régulation). On appelle les marques épigénétiques des états caractérisant soit des bases nucléotidiques, soit des acides aminés, selon que l’on se place au niveau de l’ADN (code épigénétique de l’ADN) ou au niveau des protéines histones (code épigénétique des histones). Ainsi, on parlera de l’état méthylé d’une cytosine, ou plus directement de « cytosine méthylée ». La cytosine méthylée sur le carbone 5 de son ribose

³³⁸ Voir l’analyse sur Etienne Souriau , Introduction, p.57-59

³³⁹ Jean-François Oudin est technicien en biologie moléculaire à l’INRAE.

³⁴⁰ Olivier Georgeon est enseignant-chercheur en sciences cognitives et intelligence artificielle à l’Université catholique de Lyon.

lorsque celle-ci est appariée à une guanine (dinucléotide C-G) est notée la 5-méthylcytosine (5mC) et est considérée comme une nouvelle base de l'ADN. Dans cette conception, l'individu aurait, chez les Mammifères en tout cas³⁴¹, un code génétique en 5 lettres : A, C, 5mC, G, T, le code génétique ici incluant le marquage épigénétique (Materese, 2011). On peut remarquer à ce stade que cette dénomination n'est pas anodine et renvoie à l'importance de la 5mC sinon pour l'identité biologique de l'individu, du moins pour le fonctionnement de sa physiologie. Ce que l'on appelle donc l'« état méthylé » est devenu une « marque épigénétique », ce qui dans le cas de la cytosine méthylée (5mC), en fait la « 5ème base du génome » des Mammifères (Lister & Ecker, 2009). L'état épigénétique n'est donc en fait pas un état, mais a plutôt la signification d'un critère suffisamment stable pour dire quelque chose du fonctionnement biologique de l'individu à un temps donné. Durant le temps où cet état épigénétique persiste, on peut même dire qu'il caractérise une partie de la physiologie de l'individu via les régulations qui sont en jeu et qui peuvent, soit être considérées comme bénéfiques, soit comme engendrant des déséquilibres pathologiques, comme par exemple, l'hypométhylation le long des chromosomes, associée à certains cancers (Matsuzaki et al., 2005; Tanioka et al., 2022).

On peut voir donc que l'état épigénétique ne véhicule par les mêmes implications que les modifications épigénétiques au niveau moléculaire. En effet, l'action de méthyler –ou méthylation–, fait référence à l'action par laquelle un enzyme méthyltransférase va ajouter un groupe méthyl sur un carbone de la cytosine de l'ADN –ou bien au niveau de l'acide aminé d'une histone. Mais lorsque l'on parle de méthylation de façon plus générale, on fait alors plutôt référence à un processus qui intervient à un certain temps donné, mais sans cible parfaitement identifiée. La métaphore utilisée est celle d'une « vague de méthylation » au cours du développement ou de façon préalable à des déclenchements de cancers par exemple (Li, Fan, Meng, Liu, & Zhan, 2022). Ce qui est ciblé dans le vocable *méthylation*, est alors bien un type d'action possible, mais il n'y a pas d'indication que cette action est effective. La méthylation est donc une action qui n'est pas forcément actuelle alors que l'état méthylé lui est bien effectif et actuel. Si l'on reprend la distinction aristotélicienne, on pourrait dire que la méthylation est de l'ordre de la *dunamis*, et l'état méthylé représenté par la marque épigénétique, est de l'ordre de l'*énergeia*.

³⁴¹ En effet chez les plantes par exemple, d'autres dinucléotides sont méthylés (mC-H) et chez certaines algues, l'adénine est méthylée (6mA) (Ratel, 2006)

Mais alors de quel ordre sont les effets épigénétiques ? et de quoi sont-ils les effets ? L'effet d'une méthylation dépend de sa détermination spatio-temporelle, ce qui confirme que la méthylation au sens large est un processus non véritablement situé. Lorsque le processus devient effectif, que la méthylation concerne donc une ou des cytosines données, il s'ensuit des effets potentiels en termes de régulation de l'expression génique. Là encore, les effets sont potentiels car tout dépend de la localisation de la méthylation et du moment où elle s'actualise. Ainsi une méthylation touchant un certain nombre de C-G dans un promoteur aura souvent un effet inhibant pour l'expression du gène correspondant, mais parfois ce sera un effet activateur. Cela dépend du gène, de la position du promoteur et de son type (promoteur proximal ou enhancer), de l'environnement moléculaire local, de l'environnement cellulaire, de la physiologie de l'individu, des contraintes de son milieu ambiant, de l'influence des interactions sociales. Si l'on considère à présent une méthylation dans une région intergénique, si celle-ci ne tombe pas sur des éléments régulateurs à distance des gènes (dits enhancers), elle sera *a priori* silencieuse en termes de régulation génique. En revanche, cela ne veut pas dire qu'elle n'aura pas d'effet, mais elle n'aura pas l'effet le plus connu, - ou le plus attendu- de la méthylation : celui de réguler l'expression génique. La méthylation en revanche, en raison de la gêne stérique³⁴² qu'elle occasionne par l'ajout du groupe méthyl sur la cytosine, aura pour effet direct par exemple d'empêcher la coupure d'un certain nombre d'enzymes, de manière partielle ou totale à ces sites précis. Si on associe donc les effets épigénétiques avec leur dimension régulatrice –et c'est ce qui est le plus souvent fait dans la littérature–, alors les effets épigénétiques sont seulement *potentiels* et leur marge d'effet est très variable. Si par contre, on se contente de décrire des effets qui sont des conséquences directes et locales de l'ajout d'un groupe méthyl sur une ou des cytosines, alors ce seront des effets actuels et prédictibles statistiquement, c'est-à-dire évalués par des expériences répétées. Les effets varieront en fonction du type d'enzyme et de la gêne occasionnée sur un site de restriction adjacent. Mieux encore, les effets d'une même vague de méthylation à de multiples *loci* peuvent être hétérogènes, sans qu'il soit possible d'y repérer une cohérence et par conséquent, sans qu'il soit possible de les regrouper en effets d'un certain type (inhibition, activation, régulation). Enfin, et c'est là l'originalité majeure des effets épigénétiques, ils sont *réversibles*.

³⁴² Gêne occasionnée par l'encombrement spatial au niveau d'une position de l'ADN.

Arrêtons-nous un instant sur cette réversibilité. La question est de savoir si les effets épigénétiques de régulation sont réversibles en eux-mêmes ou sont réversibles parce qu'ils sont les effets d'un pouvoir causal qui tient à l'état épigénétique –l'état méthylé par exemple. En fait, les deux cas sont possibles : la régulation peut être soumise à l'effet stimulant ou inhibant de facteurs, eux-mêmes sous influence environnementale, et la régulation peut simplement être stoppée –par exemple, l'effet inhibiteur de l'état méthylé d'un promoteur proximal de gène– du fait de la réversibilité de l'état épigénétique –la marque est déméthylée par exemple. S'il est donc possible d'observer localement, en un temps donné, des états épigénétiques (méthylés) consécutifs à des actions (méthylation) qui exercent un pouvoir effectif (observation d'une régulation), il s'ensuit néanmoins un problème pour l'identification d'une chaîne causale avec d'un côté, une cause, et de l'autre, un effet, mais nous reviendrons sur ce point précis dans le chapitre suivant.

Après cette première analyse, nous pouvons déjà essayer de répondre à la première question de ce chapitre : peut-on mettre en évidence des dispositions ou capacités épigénétiques effectives ?

Il peut y avoir deux réponses à cette question. Notre réponse est en première analyse, oui. Mais on peut considérer que la disposition est celle d'être méthylé (ou déméthylé), et l'on peut aussi considérer que la disposition est celle de réguler l'expression génique. Dans le premier cas, on considère que le « sujet » de l'action³⁴³ si l'on peut dire, sont les bases sous-jacentes aux marques épigénétiques, c'est-à-dire la cytosine dans le cas de la 5mC. On distinguera donc ici entre la base, sujet de la disposition à être méthylé et l'état épigénétique, qui comme son nom l'indique est un état : méthylé ou non méthylé. Dans le cas de la disposition à réguler l'expression génique, ce sont les cytosines méthylées qui ont cette disposition, donc la marque épigénétique elle-même. On peut dire que les cytosines ont la disposition d'être méthylées et que les cytosines une fois méthylées ont la disposition de réguler l'expression génique.

Or, on pourrait aussi concevoir la possibilité que la disposition serait celle de méthyler, mais dans ce cas ce serait la méthyltransférase qui serait le sujet de l'action et l'effet réalisé serait l'état méthylé, et on ne voit pas alors ce qui distinguerait ce type de capacité enzymatique de n'importe qu'elle autre action enzymatique³⁴⁴. Ce qui est particulier dans le fait d'avoir la capacité d'être

³⁴³ Puisqu'il faut bien qu'il y ait un agent et un patient également dans l'action épigénétique, nous sommes d'accord sur ce point avec Bruno Gnassounou, *op. cit.*, 2005, p.71-114

³⁴⁴ Comme par exemple, la capacité de l'enzyme β galactosidase à digérer le lactose.

méthylé ou la capacité de réguler l'expression génique, c'est que c'est une capacité dont on ne sait si et où elle va être réalisée et combien de temps elle le sera. En revanche, ce que l'on sait de la capacité d'être méthylé, c'est que si elle est réalisée, alors cela constitue une des conditions déclenchantes d'un effet de régulation de l'expression génique. Tout cela, on ne peut pas le dire de l'action enzymatique en général.

On peut observer la manifestation de l'exercice d'une disposition mais on ne peut observer un pouvoir. Il faut donc se rappeler qu'il faut distinguer entre ce que l'on dit à propos des processus épigénétiques et ce que l'on observe effectivement (capacités effectives). En effet, le rapport entre une possibilité et la réalisation de cette possibilité n'est pas causal mais simplement logique, comme cela a été rappelé par Bruno Gnassounou³⁴⁵. Dans notre analyse de la méthylation, il ne faut pas confondre le pouvoir (possibilité) et sa base catégorique qui est réelle (appelée véhicule ou structure). Le pouvoir serait par exemple celui d'être méthylé, et la structure ou véhicule, la cytosine ; le pouvoir est bien attribué à quelque chose qui a une structure mais on ne sait pas pourquoi (la cause) de cette attribution. Ainsi la disposition à être méthylé est celle d'une cytosine, mais n'est pas liée causalement à la cytosine³⁴⁶. La disposition à réguler l'expression d'un gène, n'est pas non plus liée causalement à la cytosine méthylée du promoteur du gène, mais le serait plutôt à l'effet de gêne stérique ou d'obstacle que cela produit pour les facteurs de transcription devant se lier au promoteur. Et d'ailleurs, la disposition à réguler l'expression génique est une disposition aussi de certains acides aminés méthylés ou acétylés –état épigénétique au niveau des histones. Nous ne voulons pas dire ici qu'il ne peut pas y avoir de relation causale en jeu dans les processus épigénétiques et leurs effets, mais nous n'y avons pas souvent accès ou bien cela pose les difficultés évoquées rapidement au paragraphe précédent et sur lesquelles nous reviendrons.

Mais est-ce que la disposition à être méthylé et la disposition à déclencher une régulation seraient alors du registre de la tendance à se réaliser mais dont on ne peut pas prédire qu'elle se réalisera ? Répondre à cette question suppose de répondre d'abord à deux autres questions : *i)* qu'est-ce qui est réversible et métastable dans le processus épigénétique ? et *ii)* est-ce que le fait

³⁴⁵ *op. cit.*, 2005, p.103

³⁴⁶ Comme on ne peut réduire le « pouvoir héréditaire » à une structure moléculaire de l'ADN comme le rappelle Max Kistler, *op. cit.*, 2005, p. 115-154

qu'être méthylé (pour une cytosine) est considéré comme une tendance à se réaliser, a un rapport avec justement le caractère dispositionnel ?

3.3.2 Réversibilité des pouvoirs potentiels de la méthylation ou de son effectivité ?

Pour savoir ce qui est réversible, il faut savoir d'abord ce qui change et à quel niveau, et ce qui demeure le temps de la réversibilité. En effet, si un processus épigénétique est réversible, ce n'est pas le cas des autres variations comme par exemple, les variations génétiques³⁴⁷. Ce qui est réversible, c'est la liaison d'une marque épigénétique –groupe méthyl par exemple dans le cas de la méthylation– avec son site de liaison (la cytosine). Ainsi, le résultat lui-même, l'état méthylé de la cytosine, est réversible. En revanche, il paraît plus difficile de dire que le déclenchement d'une régulation est réversible, car soit elle se déclenche, soit elle ne se déclenche pas. On peut penser bien sûr qu'une déméthylation de la cytosine, changera la régulation qui avait été déclenchée, mais celle-ci ne sera pas réversée *stricto sensu* – c'est-à-dire ne s'effectuera pas en sens inverse, une inhibition pour une activation par exemple- car l'effet de régulation est un effet complexe qui n'est pas réductible à la présence ou non d'une méthylation puisque d'autres acteurs à d'autres niveaux peuvent être déclencheurs également de cette régulation³⁴⁸. Ainsi, comme vu précédemment, c'est l'état méthylé (*énergeia*) et non la méthylation non située (*dunamis*) qui est réversible. Et en toute rigueur, ce n'est pas non plus la conséquence de l'état méthylé, c'est-à-dire le déclenchement d'une régulation qui est réversible. Nous avons donc ici un moyen de distinguer ce que jusqu'à présent nous avons tenu pour deux dispositions : la disposition à être méthylé et la disposition à déclencher une régulation. Il semblerait que la première soit de l'ordre d'une capacité dont on ne sait jamais si, quand et où elle surviendra et combien de temps elle restera sans être réversée, et que la seconde soit une disposition conditionnelle, c'est-à-dire dont l'effectivité est dépendante d'un ensemble de conditions. Nous dirons donc que la disposition à être méthylé est métastable, selon les caractéristiques que nous venons de donner, et que la disposition à déclencher une régulation est conditionnelle.

Comme le rappelle Cyrille Michon, à l'inverse du raisonnement de pure logique ou de calcul mathématique, où l'ajout d'une ou plusieurs prémisses ne change pas la validité de la conséquence ni sa vérité –si les prémisses sont elles-mêmes vraies–, le raisonnement causal est

³⁴⁷ La probabilité d'une réversion par une autre mutation au même site est très peu probable car inférieure à 10^{-9} .

³⁴⁸ Une acétylation au niveau des histones peut ainsi induire un type de régulation similaire à une méthylation de l'ADN.

« défaisable »³⁴⁹ ; il obéit à une logique non monotone où l'ajout d'une prémisse peut invalider la conséquence. Ainsi, même si l'identification d'une cause et d'un effet est difficile, la disposition à déclencher une régulation nous semble correspondre à ce type de raisonnement causal, qui est défaisable par l'ajout d'une condition ou d'un niveau d'intervention³⁵⁰. Cela n'en fait pas un phénomène métastable pour autant. La disposition conditionnelle et défaisable serait donc plutôt de l'ordre du potentiel et cela confirme plutôt qu'elle est donc de la *dunamis*. L'effectivité n'est pas ici le passage d'un pouvoir à un pouvoir réalisé mais bien le signe d'une réalité, d'une actualité. Or que son état soit méthylé ou non méthylé, la disposition métastable de la cytosine est bien réelle. Mais peut-on alors parler de l'effectivité d'un pouvoir ou d'une disposition qui ne se produira peut-être pas ? la cytosine à tel endroit du génome ne sera peut-être jamais méthylée ? On ne peut plus parler dans ce cas de disposition, ni statistique –dont la fréquence serait évaluée par des expériences répétées–, ni probabiliste –car sa loi de probabilité n'existerait peut-être pas. Si une caractéristique épigénétique peut changer à tout moment ou jamais, en raison du hasard, d'interactions locales ou en raison de facteurs régulateurs à distance, il nous semble qu'il s'agit plutôt d'une disposition métastable dont l'effectivité n'a pas de caractère nécessaire. C'est un peu comme si nous prêtons à l'exemple aristotélicien du manteau usé qui ne se déchirera peut-être jamais³⁵¹, un caractère épigénétique.

3.3.3 La tendance à se réaliser fait-elle partie du caractère dispositionnel de la méthylation ?

Il s'agit à ce stade, de vérifier si le type de tendance à la réalisation à laquelle nous aboutissons dans notre analyse des caractéristiques épigénétiques est bien lié au caractère dispositionnel et pas à autre chose. Pour cela, il nous faut recourir à la distinction que l'on a faite des dispositions. Markus Schrenk distingue des dispositions se manifestant, présentes-sans-se-manifester, et absentes³⁵² (Schrenk, 2006). A première vue, cela pourrait sembler correspondre à la disposition à être méthylé pour une cytosine : celle-ci peut être méthylée, avoir cette disposition sans jamais être finalement méthylée ou ne pas avoir cette disposition –si elle n'est pas dans un dinucléotide C-G chez un Mammifère par exemple. Mais afin d'être tout-à-fait précis, il nous faut encore distinguer entre l'occurrence de la disposition et sa manifestation, selon le critère de dualité que

³⁴⁹ *op. cit.*, 2005, PUF, p. 45

³⁵⁰ Attention ici, comme le précise Cyrille Michon, *op. cit.*, p. 51, c'est l'efficacité causale qui est observable et non la relation causale entre deux événements ou deux choses.

³⁵¹ *De l'interprétation*, ch. 9

³⁵² Markus Schrenk, *Les dispositions*, 2006, CNRS, p. 170

rappelle Nancy Cartwright³⁵³. Plutôt que l'état méthylé, c'est la marque épigénétique, la 5mC elle-même, qui est la manifestation de la disposition à être méthylé de la cytosine, car c'est la 5mC que l'on détecte –par un pic supplémentaire en chromatographie par électrophorèse capillaire par exemple. Donc on pourra dire que la cytosine peut être méthylée, d'où sa manifestation la 5mC, ou qu'elle a la disposition à être méthylée (dinucléotide C-G) sans manifestation (sans 5mC détectée), ou qu'elle n'a pas cette disposition (pas de cytosine dans un dinucléotide C-G). D'un point de vue « effectif » ou actualisé, cela donne alors : soit une 5mC, soit une C dans un C-G, soit une C dans un C-H où H n'est pas un G guanine. La distinction des dispositions proposée fonctionne donc pour notre disposition à être méthylé.

En revanche, le fait que les dispositions soient considérées comme conditionnelles, c'est-à-dire qu'il existe un ensemble de conditions qui lient la disposition à sa manifestation ne nous apparaît pas comme nécessaire, comme nous l'avons vu pour la disposition à être méthylé qui est de nature métastable. Nancy Cartwright introduit la notion de « capacité » plutôt que celle de disposition pour marquer le caractère non nécessaire de la conditionnalité³⁵⁴. Nous avons établi précédemment que la disposition à déclencher une régulation était conditionnelle, mais pas la disposition à être méthylé qui était plutôt métastable. Or, il nous semble que c'est une distinction comparable que Nancy Cartwright introduit lorsqu'elle parle de capacités qui sont « objets d'interférences » dont l'étendue des réalisations peut être ouverte à l'infini³⁵⁵. Dans ce cas, on n'applique plus le raisonnement nomologique qui se réfère à des lois de type *ceteri paribus*, c'est-à-dire que toute choses égales par ailleurs, si les conditions sont appropriées alors le comportement attendu est observé. A la différence d'avec les lois *ceteris paribus*, les capacités peuvent entraîner d'autres manifestations ou n'en produire aucune si rien n'interfère avec elles. Est-ce le cas de la disposition à être méthylée pour la cytosine ? Il nous semble que oui, pour ce que cette disposition entraîne si elle se manifeste, c'est-à-dire plutôt pour la disposition à déclencher une régulation. Ainsi, la cytosine méthylée entraînera une régulation de différents types, selon le fonctionnement du promoteur où elle est située ou selon les interactions à distance avec d'autres éléments régulateurs. Mais est-ce que la disposition à être méthylé est elle-même soumise à interférence ? Oui, s'il y a une gêne stérique par exemple, la méthyltransférase ne pourra pas méthyliser la cytosine même si celle-ci est dans un C-G. Il nous

³⁵³ *op. cit.*, 2006, p.140

³⁵⁴ *op. cit.*, 2006, p. 142

³⁵⁵ *Idem*, p. 146

semble donc que toutes les dispositions, y compris conditionnelles, peuvent être soumises à interférence, mais que par contre, certaines dispositions ne sont que soumises à interférence et pas conditionnelles. C'est le cas de notre disposition à être méthylé.

3.3.4 Proposition d'une définition des caractéristiques épigénétiques individuelles en prenant le cas de la méthylation

En conclusion, de quel ordre sont donc les pouvoirs ou dispositions épigénétiques ? Est-ce que ce sont des capacités naturelles ou des propriétés accidentelles fréquemment réalisées ? Nous reprendrons le terme de capacité qui ouvre la porte aux interférences et donc à un caractère relationnel qui correspond à la dimension régulatrice des processus épigénétiques. Nous pouvons donc répondre à présent à la première question de ce chapitre, en disant que les caractéristiques épigénétiques telles que la méthylation sont *dispositionnelles* et *font référence à des capacités naturelles métastables*, dont on ne sait si, quand, et pour combien de temps elles vont de manifester, mais que leur manifestation est objet d'interférence et *productrice de relations*.

Passons à présent à la dernière question, liée au statut ontologique de capacités épigénétiques pour l'individu qui les possède.

4 Que disent ces capacités des êtres naturels qui les possèdent ou les exercent ?

S'il peut y avoir une réalité d'une potentialité, au sens où, même si son effet est caché une disposition peut influencer le cours des choses au sein d'un ensemble de facteurs, on peut s'interroger sur le mode d'existence de capacités métastables qui engendrent des simples possibilités d'interactions. Nous avons jusqu'à présent pu analyser les caractéristiques épigénétiques en partant des données connues expérimentalement et sans avoir besoin de mentionner un substrat ou une forme substantielle pour expliquer qu'il y a permanence d'une identité malgré les processus épigénétiques. Mais est-ce qu'opposer la permanence d'une identité et les processus épigénétiques n'est pas déjà une erreur classique entre philosophie du processus et fixisme ? Si les dispositions sont conditionnelles ou pour certaines métastables, elles peuvent être également relationnelles et de ce fait participer à la construction de l'individu, voire à la transmission de certaines modifications à sa descendance. On peut donc parler du caractère dispositionnel des caractéristiques épigénétiques sans se préoccuper du véhicule ou

de la structure avec laquelle ou le quel, elles interagissent, mais pas sans que l'on se place du point de vue de l'individu lui-même. Dès lors que l'on parle d'identité individuelle et d'héritabilité des caractères individuels, on ne peut plus guère dissocier l'épigénétique et la génétique, dans l'effectivité de leurs pouvoirs sur le phénotype.

Pour autant, il s'agit de ne pas confondre le pouvoir et son effectivité pour une substance et pour une qualité. Dans l'exemple classique du changement du vin, on dit que le vin acquiert de nouvelles qualités même si la même substance perdure et que par contre, le changement en vinaigre est un changement substantiel. Cela nous oblige à essayer de déterminer un critère d'identité et un critère d'individualité. Si pour Aristote, c'est la matière qui est capable de changement substantiel, pour des philosophes contemporains comme D. Wiggins³⁵⁶ et E. J. Lowe³⁵⁷, le critère d'identité est fourni par la forme substantielle –c'est le même vin, même s'il vieillit. Mais si l'on essaie d'accorder les processus épigénétiques à cet exemple, ce qui en ressort n'est pas forcément ce qui est attendu. Ainsi, on dira que malgré les processus épigénétiques à l'œuvre, il y a permanence d'une spatio-temporalité de cette dynamique au cours du développement et que c'est cela qui constitue la marque d'une espèce : une vache, un lapin, un humain.

A travers le changement épigénétique, l'espèce demeure, mais est-ce le même individu qui demeure ? Si l'on interprète la dynamique épigénétique qui permet une adaptabilité de temps court non seulement chez l'embryon mais également chez l'individu adulte, cela offre une perspective développementale de l'individu. L'individu en toute rigueur ne reste pas le même, il évolue dans une dynamique continuée de synthèse à partir de structures et de fonctions³⁵⁸. Il n'y a donc pas de permanence de l'individu mais une même matière qui poursuit un processus d'individuation. Ce qui fournit le critère de l'identité serait donc l'espèce, et ce qui fournit un critère d'individualité –au sens d'une unicité–, serait la matière individuelle en train de s'individuer. Or justement, il est intéressant de voir que chez Aristote déjà, le *génos* ou espèce, comprenait un espace de variation lors de la transmission de l'identité à travers le processus de génération (Pellegrin, 1988). Il peut y avoir changement substantiel sans que la matière se voie appliquer un même prédicat substantiel avant, pendant et après le changement³⁵⁹. Ceci est

³⁵⁶ Dans son livre *Sameness and Substance*, (Wiggins, 1980)

³⁵⁷ Dans son livre *A Survey of Metaphysics*, (Lowe, 2002)

³⁵⁸ Voir Simondon, op. cit, 1964

³⁵⁹ *De la génération et la corruption*, livre I, ch4, 320a1 et livre II, ch1, 329a32

important pour l'épigénétique : puisqu'un changement peut être *multiloci* et réversible, et pourtant modifier fortement le phénotype de l'individu et aussi participer à la construction du phénotype du descendant.

Mais si plutôt que de considérer ce qui change, on considère ce qui garde une capacité fixe malgré les conditions changeantes, ne peut-on alors mettre en évidence une propriété que l'on pourrait dire *essentielle* ? « L'existence de dispositions constitue la meilleure explication de l'explication de certains aspects de notre démarche scientifique » rappelle Andreas Hüttemann³⁶⁰. Et en effet, on peut expliquer de la même manière ce qui se manifeste dans un système non-idéal et idéal. Nancy Cartwright décrit cette permanence en disant que c'est comme s'il y avait « un facteur qui a une capacité fixe, qu'il préserve de situation en situation »³⁶¹. C'est en fait là encore supposer un critère d'identité qui renvoie à ce qu'il y a de préservé entre le contexte idéal et le contexte moins idéal.

La question devient donc : que devons-nous présupposer à propos des dispositions épigénétiques pour qu'elles jouent le rôle qu'elles jouent –ou qu'on leur attribue au vu des données scientifiques actuelles– dans l'identité d'espèce et l'individuation ? Suite à l'analyse que nous avons menée dans ce chapitre, notre réponse est que les dispositions épigénétiques doivent respecter : le critère de dualité ; éventuellement celui de conditionnalité ; qu'elles doivent rester des objets à interférences ; et présenter une forme de malléabilité que j'ai appelé la *flexibilité* et l'*adaptabilité* épigénétiques (de Montera, et al., 2013).

Le critère de ce qui est préservé malgré le changement, peut aussi donner une réponse différente selon ce sur quoi on choisit de mettre l'accent. Préserver une identité, n'est-ce pas ce qui est fait dans le cas des arbres généalogiques basés sur les mutations génétiques et qui prédisent une maladie avec succès sans pouvoir l'expliquer complètement car il manque dans le paysage, les modifications épigénétiques ? Ou n'est-ce pas l'identification d'une dynamique spatio-temporelle de déméthylation-reméthylation caractéristique de l'espèce dans le cas du clonage par transfert nucléaire ? Dans le premier cas, il y a une robustesse épistémologique du cadre de la génétique quantitative, qui reflète donc la permanence d'une certaine forme d'identité. Dans le deuxième cas, on regarde les caractéristiques du vivant dans des conditions de contrainte qui révèlent quelque chose que l'on pourrait croire anodin sinon. Si l'on croise les deux perspectives,

³⁶⁰ *op. cit.*, 2005, p. 158

³⁶¹ *op. cit.*, 1989, p.191

en arrive-t-on à un paysage du réel plus riche ? « Plus précis » répond Vincent Colot³⁶². Plus vrai, on ne sait pas car la vérité serait relative au cadre épistémologique existant. On pourrait proposer alors la réponse suivante : que les caractéristiques épigénétiques dans le paysage, nous rendent plus à même d'appréhender le mouvement-même du réel, dans sa fluidité.

L'épigénétique ne fournit donc pas de critère d'identité pour l'individu, mais plutôt des traces d'une dynamique de l'être que l'on ne peut plus ne pas prendre en compte dans la science et dans la philosophie aujourd'hui. Le statut ontologique de ces traces épigénétiques restait à examiner. De dispositionnelles, elles pourraient éventuellement devenir des critères essentiels pour la survie d'une espèce, ou en tout cas pour la survie d'une *natural kind* épigénétique. A partir du modèle des clones, nous proposons donc l'extension suivante : les *dispositions épigénétiques* d'une cellule ou d'un organisme, sont des capacités naturelles (même si la technique peut intervenir dans l'individuation) à déclencher des relations constructives pour l'individuation en cours qui permettent de s'adapter en un temps court. Le cas du cancer viendrait ici comme un contre-exemple, puisqu'il y aurait alors création d'un autre courant d'individuation au niveau d'une population de cellules au sein de l'individuation de l'organisme et que cette coexistence n'est pas tenable sans être résolue ; il faudrait alors résoudre le problème par une inflexion dans l'individuation³⁶³. Ce qui apparaît comme nécessaire est donc la régulation. Dit autrement, la *dunamis* et l'*énergeia* apparaissent comme deux aspects du même mouvement, l'*individuation*, dont une des manifestations est le processus de *régulation épigénétique*.

Ce qu'il y a donc de particulier chez les clones SCNT, c'est qu'ils ont plus que les autres animaux, besoin de produire des normes de réaction en raison des contraintes exercées dès le processus de leur venue à l'être. Cette disposition à répondre épigénétiquement pourrait bien être la clef de leur survie ou du moins de leur adaptabilité. Les clones SCNT forment donc une *natural kind* épigénétique de ce point de vue, mais cette *natural kind* est une catégorie fluide, amenée à être modifiée, voire à disparaître dans le temps en fonction de l'adaptation du clone. En tant que d'individus en construction perpétuellement métastables, les clones SCNT sont un modèle de

³⁶² Propos recueillis lorsque j'ai été la répondante de Vincent Colot lors de sa conférence : "Demystifying transgenerational epigenetic inheritance", Workshop "How can we redefine inheritance beyond the gene-centered approach ?" 2 et 3 octobre 2014, IHPST, Paris

³⁶³ Comme par exemple dans la thérapie épigénétique citée précédemment.

l'individuation vitale. Quelle philosophie, au sens d'enseignement et de visée, peut-on tirer de cette analyse sur l'individuation des clones ?

C- Description d'une philosophie de l'individuation épigénétique

Plotin disait que l'être ne supporte pas de rester lui-même et qu'il faut « qu'il engendre » ; ce faisant, il y a donc chez le vivant « une volonté illusoire ou réelle de continuer à être en devenant autre »³⁶⁴ (Plotin, 2002). Mais le fait de continuer à être en devenant autre n'est pas réservé uniquement à la reproduction ; dans une perspective comme celle que nous adoptons où il y a individuation de l'être, il est possible de dire que l'être *devient* en se différenciant et en changeant. Si l'on quitte la doctrine de la substance, il n'y a pas de raison d'opposer être et devenir et Simondon nous l'explique : « il est possible aussi de supposer que le devenir est une dimension de l'être, correspond à une capacité que l'être a de se déphaser par rapport à lui-même, de se résoudre en se déphasant »³⁶⁵. Nous avons vu que le modèle du clone permet de démontrer qu'il y a une individuation biologique qui ne se joue pas au niveau de la structure des gènes – qui quant à elle, ne change *a priori* pas au cours de la vie, sauf en cas de mutation ce qui est très rare – et que cette individuation est possible à capter et à mesurer au niveau des marques épigénétiques qui changent en réponse à des stimuli environnementaux et provoquent, de ce fait, des changements dans le phénotype de l'individu. Pouvons-nous à partir de ce modèle clone, développer une philosophie de l'individuation dans sa dimension épigénétique ? Dire cela suppose, soit que l'individuation tout en étant ontogénèse comprend de l'épigénèse au sein du processus de devenir de l'être, soit qu'ontogénèse et épigénèse agissent en synergie et qu'il faut expliquer ce que cela implique philosophiquement.

L'épigénèse intervient dans l'évolution biologique à différents niveaux, que ce soit l'évolution de l'individu le temps de sa vie –par la régulation de l'expression des gènes à certaines périodes clés de l'existence–, la reprogrammation de l'expression des caractères à travers la reproduction ou le clonage, ou encore l'évolution des espèces vivantes en lien avec leur environnement par des

³⁶⁴ *Ennéades*, I, 5, 7 ; cité par Anne Fagot-Largeault, dans *Ontologie du devenir. L'évolution, l'univers et le temps*, O. Jacob, Paris, 2021, p. 49-50

³⁶⁵ Gilbert Simondon, *L'individuation à la lumière des notions de forme et d'information (ILFI)*, Million, Grenoble, 2013, Introduction, p. 25

épimutations. Mais est-ce que toute évolution est épigénétique, au sens minimal où elle comporte au moins en partie une dimension épigénétique ?

Pour Simondon, l'objet technique, peut devenir « un paradigme pour la philosophie »³⁶⁶. L'idée ici est de montrer comment le modèle du clone comme variant épigénétique peut devenir un paradigme pour une philosophie de l'individuation étendue à l'épigénétique. Avant de décrire ce qu'une telle philosophie emprunte à la philosophie de Simondon, nous allons chercher les références de la notion du devenir par ontogenèse et épigénèse qui peuvent contribuer à caractériser cette philosophie de l'individuation étendue à l'épigénétique, que nous appellerons ici *individuation épigénétique*.

I- Le devenir par ontogenèse et épigénèse

Au cours de l'ontogenèse, il y a la venue à l'être et la différenciation. Simondon, a appelé la genèse générale de l'être, *individuation*, et *individualisation*, l'individuation singulière de l'individu au sein du processus de genèse vitale³⁶⁷ (Barthélémy, 2014) ; Mais qu'en est-il du rapport entre notre manière de raisonner et le monde ? A-t-on un accord *a priori* entre nos catégories et le monde qui puisse se développer au moment où l'on déploie son individuation biologique singulière ?

1 Le modèle de l'épigénèse pour l'individuation de la raison

L'évolution biologique de l'individu en train de se construire, pourrait-elle se faire à l'interface entre l'individu et le monde, au niveau de sa pensée ? Avec Catherine Malabou dans son livre *Avant demain. Epigénèse et rationalité* (Malabou, 2014), on commence par essayer de comprendre si chez Kant, le transcendantal –ou autrement dit, la possibilité *a priori* de la connaissance rationnelle–, a quelque chose d'inné ou bien est acquis. La réponse est que les catégories de l'entendement pur –avant toute expérience–, ainsi que la capacité à former des concepts, n'ont rien d'inné ; elles sont acquises et plus précisément « originairement acquises » comme l'écrit Kant³⁶⁸ (Kant, 1985). Cette acquisition originaire de l'*a priori* de la raison renvoie

³⁶⁶ Jean-Hugues Barthélémy, *Simondon*, Les Belles Lettres, Paris, 2014, p.30

³⁶⁷ *Idem*, p.38-39

³⁶⁸ Emmanuel Kant, "Réponse à Eberhard", in *Œuvres philosophiques*, Paris, Gallimard, « Bibliothèque de la Pléiade, tome II, 1985, p.1351-1353 ; cité par C. Malabou, *op. cit.*, 2014, p.9

selon Catherine Malabou, « à l'entre-deux de l'expérience et de la donnée de naissance »³⁶⁹. Et c'est l'épigénèse qui va pouvoir nommer cet entre-deux³⁷⁰.

Un nouveau sens de l'épigénèse apparaît en effet : celui d'une évolution à la « surface ». Catherine Malabou prend justement l'image de la modification épigénétique qui selon elle, se fait « à la surface des molécules d'ADN lors de sa transcription »³⁷¹. L'épigénèse n'est « pas une genèse » et n'est pas « superficielle » explique Catherine Malabou; il s'agit de la suivre « là où ça arrive » dit-elle, « au point de contact entre le sous-sol et le sol »³⁷². On peut confirmer ici qu'en effet, les modifications épigénétiques arrivent localement sur certains sites de l'ADN et sont à étudier donc localement et dans un tissu donné. Dire qu'il y a un accord épigénétique qui s'établit entre notre pensée et les objets c'est aussi une façon pour Catherine Malabou de tenir compte des résultats de la neurobiologie qui démontrent l'épigénèse neuronale en cours, notamment chez l'embryon et l'enfant mais aussi, on le sait à présent, chez l'adulte³⁷³.

Mais cet accord épigénétique qui s'établit entre notre pensée et le monde fragilise en retour la structure de *l'a priori* de la raison –le transcendantal. Catherine Malabou tranche en défendant un « paradigme épigénétique de la rationalité »³⁷⁴ non pas contre Kant mais avec Kant ; paradigme auquel elle donne « la valeur d'un instrument de lecture et d'interprétation qui s'impose à un moment donné »³⁷⁵. La résolution de l'ambiguïté du transcendantal se fait au moment où l'on comprend que c'est le transcendantal lui-même qui est « sujet à épigénèse »³⁷⁶ et éclaire par ce processus créatif, le sens qu'il avait antérieurement. L'épigénèse de la raison pure procède par « autodifférenciation », en puisant dans « les forces de son propre dehors »³⁷⁷. Cela n'est pas sans rappeler la définition par Simondon de l'individuation comme opération de construction avec le milieu associé à partir de l'intégration différenciante des états antérieurs qui disparaissent³⁷⁸. On peut donc tout-à-fait rapprocher ce que décrit Catherine Malabou sur l'épigénèse de la rationalité, de l'individuation de la pensée qui fait partie de la philosophie de

³⁶⁹ C. Malabou, *Idem*, p. 9

³⁷⁰ C'est une manière de répondre ici que l'épigénétique dépasse l'opposition de l'innée et de l'acquis.

³⁷¹ C. Malabou, *op. cit.*, 2014, p.60; nous pensons qu'elle désigne ici plutôt les mécanismes de régulation épigénétique de la transcription qui viennent après l'apposition proprement dite des marques épigénétiques sur l'ADN, comme la méthylation de l'ADN.

³⁷² *Idem*, p. 61

³⁷³ Elle cite notamment Jean-Pierre Changeux, *L'homme neuronal*, Fayard, Paris, 1983

³⁷⁴ *Ibidem*, p.267

³⁷⁵ *Ibid.*, p. 269

³⁷⁶ *Ibid.*, p.271

³⁷⁷ *Ibid.*, p. 275

³⁷⁸ G. Simondon, *ILFI, op. cit.*, 2013 ed., 1958, p.204-205

l'individuation de Simondon. L'individuation est une pensée de la genèse qui se construit dans l'idée que « l'objet pensé participe au sujet pensant »³⁷⁹ et c'est bien ce que Catherine Malabou décrit quand elle dit qu'il y a un retour de la pensée de l'objet effectuée sur la raison *a priori*³⁸⁰. Nous en concluons qu'il y a donc dans ce qu'elle décrit, une *individuation de la pensée* rationnelle à l'œuvre.

Si l'épigenèse de la raison est un entre-deux mais permet de comprendre la dynamique de construction du lien entre catégories et la vie, cela montre que l'*individuation épi-génétique*, va *au-delà* de l'individu et concerne le monde autour de tout individu vivant. On pourrait parler donc parler d'une individuation épigénétique comme une ontogenèse et une épigenèse sans que l'on puisse dire, à ce stade, comment elles rentrent en synergie³⁸¹. C'est-à-dire à la fois une genèse de l'être et une différenciation ; une différenciation³⁸² de l'être et à la surface de l'être, c'est-à-dire notamment dans les zones d'interface avec l'environnement et sous l'influence de l'environnement, ce qui a un effet en retour sur tout l'organisme.

Catherine Malabou appelle de ses vœux une « philosophie épigénétique » qui n'existe pas encore³⁸³, et c'est justement les fondations d'une telle approche que nous présentons ici grâce à la notion d'*individuation épigénétique*.

2 L'intuition de l'individuation épigénétique

En définissant l'individuation comme une « tendance » avec différents degrés d'individualité, Bergson a établi une rupture avec la notion d'individualité pensée avant lui (Matsui, 2014). Avant Simondon, Bergson va établir que l'individualité est une tendance qui ne concerne pas que les organismes mais la vie en général. Le « courant de vie » qui parcourt les êtres qui se développent doit être étudiée de façon pluridisciplinaire ou transdisciplinaire, en établissant des lignes de faits qui puissent converger³⁸⁴ (de Montera, 2014). Mais en examinant comment la science procède,

³⁷⁹ J.-H. Barthélémy, *op. cit.*, 2009, p.27

³⁸⁰ C. Malabou, *op. cit.*, 2014, p.271

³⁸¹ Ce n'est peut-être pas par une "ontoépigenèse", car le fait que l'épigenèse puisse être liée à l'ontogenèse et comment, reste encore à examiner.

³⁸² La différenciation, comme nous l'avons vu dans notre 1^{ère} partie, est un processus épigénétique par lequel le programme des gènes est régulé épigénétiquement pour que les cellules et le tissu qu'elles forment se spécialisent dans une fonction. Le clonage SCNT a permis de montrer qu'il est possible de dédifférencier des cellules différenciées également par un processus épigénétique de reprogrammation. C'est aussi une autodifférenciation car c'est l'être qui se développe et se différencie en relation avec le milieu associé.

³⁸³ C. Malabou, *op.cit.*, 2014, p.263

³⁸⁴ Henri Bergson, *L'évolution créatrice*, Édition électronique (ePub, PDF) v.: 1,0, Les Échos du Maquis, avril 2013, p.13

Bergson se rend compte que c'est la dimension temporelle qui pose problème pour comprendre l'individuation. En effet, le scientifique est pressé d'arriver aux résultats pour établir la connaissance du moment. Bergson réalise que « le temps scientifique ne dure pas »³⁸⁵. Ainsi, si la réalité évolue et que les êtres vivants évoluent, la seule approche à pouvoir essayer de capter l'individuation en cours, c'est la philosophie, car elle prend le temps de « sympathiser »³⁸⁶ avec la réalité (H. Bergson, 1934) ;(Fagot-Largeault, 2021).

C'est le philosophe qui va pouvoir capter le mouvement des choses en train de se faire, de se développer. Il y arrive grâce à l'intuition intellectuelle que Bergson établit contre Kant –qui ne reconnaît que l'intuition sensible (Fagot-Largeault, 2021). Or c'est selon nous grâce à cette intuition intellectuelle qui peut être aussi une intuition métaphysique, que les philosophes arrivent à « suivre le mouvement-même de la vie intérieure des choses »³⁸⁷ (H. Bergson, 1902-1903). Et c'est par cette intuition intellectuelle, que mon collègue pouvait penser à ce qui se passe dans le tube et que j'ai pu décrire la méthylation de l'ADN dans le chapitre précédent.

Lorsque Bergson décrit la causalité, il a selon moi, sans pouvoir la nommer ainsi à l'époque, l'intuition de *l'individuation épigénétique*. Les variations épigénétiques ont des effets divers nous l'avons vu : elles peuvent être silencieuses du point de vue du phénotype ou bien participer à une modification du phénotype en cas d'influence environnementale ; ou encore arriver brusquement parce qu'elles sont liées à un évènement de transposition qui va perturber localement la région d'insertion ; enfin, elles peuvent avoir dans certains cas un impact majeur sur le phénotype³⁸⁸. Dans tous ces cas, il ne s'agit pas d'un rapport de causalité ni génétique comme lorsque l'on parle d'une maladie génétique, ni de causalité classique au sens d'une cause qui provoque de façon vérifiable, un effet ou des effets (de Montera, 2014). J'ai proposé qu'il s'agit plutôt « d'une corrélation entre une empreinte épigénétique et une occasion environnementale »³⁸⁹. Bergson parle lui-même d'une causalité qui n'en est pas une à proprement parler au sujet de l'hérédité. Il voit plutôt l'expression d'une « occasion », « entre

³⁸⁵ Lettre à William James du 9 mai 1908 ; cité par A. Fagot-Largeault, *Ontologie du devenir, op. cit.*, 2021, p.99

³⁸⁶ Henri Bergson, *La Pensée et le mouvant. Essais et conférences*, PUF, Paris, 1993 ed., 1934, p.139

³⁸⁷ Henri Bergson, *Histoire de L'idée de temps*, Cours au Collège de France, 1902-1903, PUF, Paris, 2016, p.213 ; cité par A. Fagot-Largeault, *op. cit.*, 2021, p.83

³⁸⁸ par exemple dans le cas du Syndrome du gros veau chez les clones

³⁸⁹ Béatrice de Montera, "L'hérédité épigénétique, un changement de paradigme ?", *Implications philosophiques, Dossier Bergson ou la Science ?* ISSN 2105-0864, 2014, p.43

déclenchement et déroulement », qui « n'explique pas l'effet »³⁹⁰. En cela, il a déjà, selon nous, l'intuition du processus par lequel se font les modifications épigénétiques.

Bergson rappelle « l'obligation de suivre les savants » et de discuter des résultats avec eux³⁹¹, avec pour objectif non pas de former des concepts philosophiques abstraits, trop souvent inadaptés à la réalité biologique, mais de former des « concepts fluides »³⁹², à même de donner l'intuition de ce qui se passe dans la vie-même. Ce sont des concepts fluides qui ont une capacité transdisciplinaire comme la plasticité épigénétique et l'adaptabilité épigénétique (de Montera, 2014), qui nous permettent de saisir le processus adaptatif de temps court que constitue l'individuation épigénétique.

3 Vers une philosophie du processus ouverte à l'épigénétique

Alfred North Whitehead est le philosophe qui le premier renoue au 20^{ème} siècle avec la métaphysique du devenir avec son livre paru en 1929, *Process and Reality*³⁹³ (Whitehead, 1929). Le schème cosmologique proposé par Whitehead est une métaphysique du devenir en réseau qui vise à expliquer l'émergence, au sein du devenir, d'entités durables, de réseaux, de sociétés. Selon lui, la réalité est un processus et ce qui est, ne se forme pas en choses mais en évènements, qu'il appelle *entités actuelles*, car elles s'actualisent dans le flux de la réalité en procès. En effet pour Whitehead, l'entité actuelle est processus de concrescence et Simondon parlera lui plus tard de « processus de concrétisation » aussi des objets techniques lorsqu'ils s'individuent et deviennent concrets suivant une intention humaine³⁹⁴ (Simondon, 1958). La réalité se passe et se noue aussi. D'un certain point de vue, l'entité actuelle résulte des influences multiples qui s'objectivent en elle. Les influences des autres entités ne disparaissent pas mais survivent dans l'entité actuelle. Chez Simondon également, le transindividuel est une manière de survivre dans la pensée des autres êtres en individuation lorsque vous êtes mort. L'entité actuelle, d'un autre point de vue, fait passer ces influences multiples de leur pluralité disjonctive à une unité conjonctive, tout en les modulant en référence à des idéaux ou des potentialités auxquelles elle aspire (Fagot-Largeault, 2007).

³⁹⁰ Henri Bergson, *op. cit.*, 2013, p.57.

³⁹¹ *Idem*, p.60

³⁹² Henri Bergson, *op. cit.*, 1903, p.83

³⁹³ *Process and Reality. An Essay in Cosmology*, New York, Free Press Macmillan & Cambridge, CUP, 1929

³⁹⁴ Gilbert Simondon, *Du mode d'existence des objets techniques*, ch. 1 Genèse de l'objet technique. Le processus de concrétisation, Aubier, Paris, 2012, p.21-60

Whitehead propose également un modèle de création de la nouveauté par l'interaction avec le nexus, le réseau des entités actuelles. Le monde est interconnecté et « tout est lié »³⁹⁵ (Whitehead, 1938), phrase qui a une résonance particulière à notre époque puisqu'elle a été réemployée par le Pape François dans son Encyclique *Laudato si. Pour le soin de la maison commune* du 24 mai 2015 pour parler du lien écologique, métaphysique et spirituel unissant les vivants sur la planète (François, 2015). L'entité actuelle se crée comme être nouveau, dans les limites de ce que permet le réseau (nexus) où elle s'insère et grâce aux interactions entre entités actuelles. Whitehead a posé les principes d'une ontologie du processus qui est relationnelle.

Dans son livre *Processes of life, essays in the philosophy of biology*, en 2012, John Dupré illustre une façon d'appliquer la philosophie du processus à la biologie de l'ère génomique (Dupré, 2012). S'intéresser aux processus de la vie, c'est comprendre que l'on ne va pas expliquer le comportement et le phénotype d'une cellule à partir du programme génétique de son ADN, mais qu'il faut adjoindre tout un réseau, justement, d'informations venant des molécules et structures intracellulaires, qui elles-mêmes sont sous influence de l'environnement extracellulaire³⁹⁶. Viser les processus permet de gérer la complexité : l'idée est qu'il ne faut plus s'arrêter à une couche donnée d'information mais viser les processus à l'œuvre dans les vivants, sans tri ni discrimination de la couche d'où provient l'information. Dans les banques qui répertorient les génomes séquencés par exemple, on ne se contente pas de stocker des séquences d'ADN ou d'ARN, mais on inclut à présent, les modifications épigénétiques qui régulent la transcription de l'ADN³⁹⁷.

Selon John Dupré, l'ère de la génétique a laissé la place à l'ère de la génomique, dont fait partie l'épigénétique³⁹⁸. Cette nouvelle ère génomique permet de prendre en compte notamment, l'importance du rôle de la couche extra-cellulaire qui est aussi riche d'information que l'ADN nucléaire³⁹⁹. La biologie devient donc si l'on peut dire, moins nucléocentrée. Or c'est ce que le clonage SCNT avait justement contribué à montrer avec la révélation du rôle du cytoplasme dans la reprogrammation épigénétique du noyau donneur. Ce qui avait cours avant la génomique, était l'idée communément admise de la relation « one-to-one » entre le génome et

³⁹⁵ Anne Fagot-Largeault, *Ontologie du devenir, op. cit.*, 2021, p.129-130, se référant à ce qui dit A. N. Whitehead dans *Modes of Thought*, New York, Mac Millan, Cambridge, Harvard University Press, 1938, p.12-13

³⁹⁶ John Dupré, *Processes of life. Essays in the philosophy of biology*, Oxford University press, New York, 2012, Introduction, p.1

³⁹⁷ *Idem*

³⁹⁸ *Idem*

³⁹⁹ *Ibid.*, p.114

l'organisme⁴⁰⁰. Or c'est aussi ce que remet en cause le clonage SCNT, en théorie tout au moins : il y a possibilité de cloner un génome qui sera alors dans un autre individu, ce qui fait que le génome ne sera plus unique, numériquement. Si l'épigénétique fait partie du génome en revanche, alors, le résultat réel nous dit que le one-to-one est préservé car l'on n'arrive pas à cloner la dimension épigénétique du génome – que l'on appelle l'épigénome – et par conséquent, seul l'original a un génome, compris comme la somme du génotype et de l'épigénotype. Le revers de cette médaille, est que l'on ne peut plus dire que l'identité génomique est requise pour obtenir le même individu biologique⁴⁰¹. Mais il y a une autre façon de comprendre l'idée « one-to-one » ou autrement dit, un génome-un organisme, c'est de croire que l'on peut réduire l'identité biologique d'un organisme à l'information issue du séquençage d'un génome, fût-il accompagné de son épigénome. Ce serait une erreur au regard de l'incroyable diversité génomique au sein d'un organisme multicellulaire et en raison des différences entre tissus au niveau de leur capacité à muter et de leur signature épigénétique différente. Mais John Dupré nous dit que ce serait une « idée erronée » également en raison du rôle épigénétique de l'environnement cellulaire : savoir « quelle influence aura un génome dans un contexte cellulaire particulier requiert une description incroyablement plus détaillée et nuancée du génome que ce que peut apporter la séquence seule »⁴⁰².

En conclusion, John Dupré en s'inspirant de Whitehead, propose une philosophie du devenir basée sur l'étude des processus vitaux en incluant l'épigénétique pour augmenter la résolution de notre compréhension du paysage du réel à différentes échelles ; cette philosophie peut notamment aider la biologie théorique à mieux saisir les processus vitaux dans leur mouvement-même à la condition que la biologie ne soit plus nucléocentrée, géocentrée, ni même "séquencecentrée". Cette philosophie du processus, à ces conditions, ouvre la porte à la philosophie de l'individuation épigénétique, y compris et notamment, au niveau cellulaire et également au niveau de l'organisme entier⁴⁰³.

⁴⁰⁰ (traduction personnelle) : un à un, John Dupré, *op. cit.*, 2012, p.177

⁴⁰¹ *Idem*, p.119

⁴⁰² *Ibid.*, p.122

⁴⁰³ Dans cette perspective certains auteurs optent pour une révision du rôle de l'organisme pour comprendre la genèse du phénotype et sortir ainsi du lien génotype-phénotype (Pontarotti, Mossio, & Pocheville, 2022).

4 L'approche relationnelle épigénétique et la réponse développementale adaptative

En 2005, Eva Jablonka et Marion J. Lamb publient un ouvrage majeur pour la compréhension de l'élargissement nécessaire de l'héritabilité à des variations qui ne sont pas d'origine génétique : leur livre *Evolution in Four Dimensions* (E. Jablonka, Lamb M. J., 2005), présente les quatre sources de variation qui jouent dans ce que nous devenons et qui sont soumises à la sélection naturelle : génétique, épigénétique, comportementale et symbolique. En 2014, elles vont proposer une version révisée de leur livre avec l'ajout de références de publications récentes et de nouvelles théories comme celle des « gènes suiveurs » (E. Jablonka, Lamb M. J., 2014). L'objectif principal du livre est d'assumer contre la théorie néodarwinisme de l'évolution génocentrée, l'idée d'un ou plusieurs systèmes d'héritabilité non génétiques aux côtés du système d'héritabilité génétique. Nous avons déjà abordé au début de cette 2^{ème} partie, la question du changement de paradigme que constitue l'hérédité épigénétique pour rendre compte des phénotypes et de leur évolution.

Nous nous arrêterons ici sur le rôle de l'épigénétique dans l'évolution de l'individu sur un temps court à partir d'un stimulus externe, la domestication, avec le cas des renards argentés de Belyaev rapporté par Eva Jablonka et Marion L. Lamb⁴⁰⁴. Dmitry Belyaev de l'Académie des Sciences de Novosibirsk, a entamé des recherches dans les années 1950 sur l'induction de la docilité chez l'animal en expérimentant sur des renards sauvages. L'expérience qui dura plusieurs dizaines d'années prouva qu'il était en effet possible de rendre dociles ces animaux suite à une domestication forcée mais ce qui était inattendu, c'est que cela s'accompagna de changements morphologiques (Belyaev, 1979). Les renards argentés domestiqués, en moins de vingt générations, dans une faible proportion de l'ordre d'1%, avaient les oreilles qui devenaient pendantes, la queue également et parfois plus courte et présentant même des changements dans la morphologie crânienne qui devenait plus fine (Belyaev, Ruvinsky, & Trut, 1981). Ces modifications étaient donc rares mais revenaient de manière répétée, ce qui était incompatible avec une explication basée sur des mutations génétiques. Une étude plus poussée montra que des variations épigénétiques induites par le stress de la domestication, de manière répétée,

⁴⁰⁴ E. Jablonka, M. J. Lamb, *op. cit.*, 2005, p.254-256

avaient fini par provoquer un phénotype qui a été ensuite « fixé » par une modification génétique (Trut, Oskina, & Kharlamova, 2009).

Ce que l'on peut tirer de cet exemple des renards argentés, comme de celui des pinsons de Darwin, c'est qu'il y a toujours déjà de l'épigénèse au cours de l'individuation lors d'une réponse développementale adaptative. Dans ces cas, si l'exposition à cette pression de l'environnement est répétée sur des générations, la plasticité épigénétique va agir d'abord, puis des modifications génétiques vont apparaître, confirmant là encore en cela, l'hypothèse des gènes « suiveurs » de West-Eberhard (West-Eberhard, 2003) ; (E. Jablonka, Lamb M. J., 2014). Comme pour les clones donc, cela montre que c'est l'adaptabilité épigénétique qui va servir de première réponse de l'organisme et qui va donc, guider en quelque sorte, l'adaptation évolutive. Ce que l'on peut retenir aussi, c'est que cela apporte la preuve que la domestication a un impact majeur sur les êtres vivants concernés, le temps de leur vie et aussi sur un plus long terme, et que cela peut faire évoluer leur identité biologique. On peut donc élargir la perspective et considérer que cela nous concerne également en tant qu'humains, qui sommes "domestiqués" par nos propres contraintes techniques, par nos modes de vie et le stress qui leur est associé.

Les normes de réaction secrétées par un organisme, notamment dans un environnement contraint, sont des objets d'étude pour l'épistémologue afin qu'il puisse ainsi redéfinir des objets de recherche au cours d'un assemblage entre science et épistémologie et également proposer une nouvelle délimitation de la rationalité scientifique à l'œuvre. C'est ce que nous avons fait avec l'analyse des clones et de la science épigénétique. C'est ce que nous continuons à faire ici pour montrer que la rationalité à l'œuvre est aussi de l'ordre d'une métaphysique de la vie en devenir.

Nous tirons de ces analyses que les organismes font face à une succession de défis environnementaux à mesure qu'ils grandissent et se développent et sont équipés d'une plasticité adaptative lorsque le phénotype se développe en réponse aux conditions imposées. La différence entre le processus adaptatif et l'adaptation étant que le premier doit assurer la survie (Sober, 1984) et qu'il fait donc partie de ce que j'ai appelé *l'évolution le temps de la vie*⁴⁰⁵, avec une temporalité intermédiaire, à l'échelle d'une vie de Mammifère. Par la suite, la réponse individuelle épigénétique à ces contraintes de l'environnement peut laisser des traces

⁴⁰⁵ Voir partie B I- et B. de Montera, *op. cit.*, 2014

moléculaires stables et potentiellement transmissibles, devenant alors la cible potentielle de la sélection naturelle. L'individuation épigénétique fait ainsi un lien entre les différentes dimensions évolutives. Dans la typologie des relations entre l'être vivant et l'environnement, on peut alors selon nous, distinguer les relations logique, fonctionnelle, ontologique, écologique, symbolique, développementale et ainsi faire un schéma représentant les différentes dimensions qui font l'individuation biologique (voir **Figure 3**).

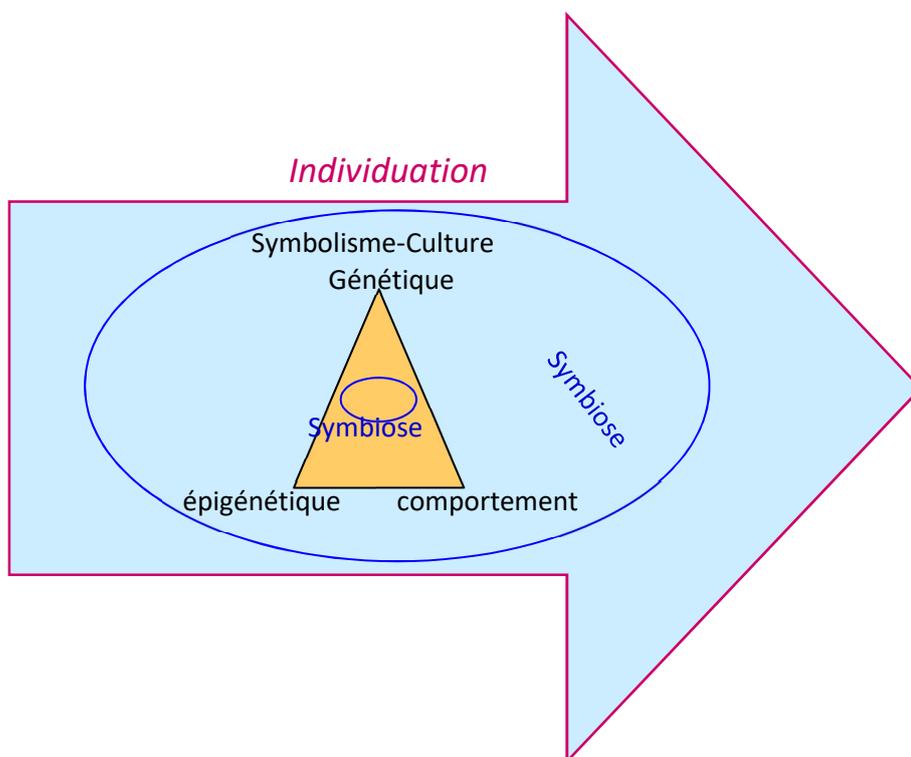


Figure 3 : Les différentes dimensions de l'individuation biologique.

Dans la philosophie de l'individuation épigénétique que nous développons ici, nous en déduisons que nous avons affaire à une ontologie relationnelle épigénétique qui est une synthèse entre la relation ontologique, la relation développementale et la relation écologique au milieu. Certes, l'individuation biologique prend fin avec la mort de l'individu⁴⁰⁶. Mais si l'individuation épigénétique laisse des « empreintes dans le génome », certaines peuvent être héritées par les descendants. Mais ce qui est hérité, ce n'est pas l'individuation du parent qui reste singulière et non reproductible, mais les traces moléculaires qu'elle a laissées et dont certaines sont devenues de la mémoire cellulaire (Sani, et al., 2013). L'individuation épigénétique dans un être

⁴⁰⁶ En revanche pas l'individuation de la pensée humaine, qui selon Simondon, peut continuer dans la pensée d'autres individus humains.

pluricellulaire ne se fait pas que *de novo*, elle se développe en relation à un milieu associé et aussi à partir d'une mémoire au niveau *préindividuel* des cellules –pour emprunter une terminologie simondonienne.

En conclusion, nous avons vu que rajouter l'épigénèse dans l'individuation permet de sortir d'une approche génocentrée et d'englober les modifications épigénétiques dans le devenir de l'individu. Mais surtout, rajouter la dimension épigénétique de l'individuation, permet de s'ouvrir à la contribution de ce qui intervient à l'interface de l'organisme et du milieu associé. La requalification de la relation individuation–environnement, nous permet d'ouvrir l'individuation épigénétique aux dimensions développementale et écologique.

II- Individuation simondonienne et épigénétique

1 Pourquoi et comment les articuler ?

1.1 Le lien entre épigénétique et individuation

Le lien entre épigénétique et individuation biologique n'a pas pu être fait par Simondon lui-même puisqu'il disparaît en 1989. En effet, ce n'est qu'en 1975 que les premiers articles parlent d'un profil de méthylation héritable d'une cellule à l'autre (Riggs, 1975) et de modifications de méthylation pendant le développement (Holliday & Pugh, 1975) ; et le premier cas d'épimutation responsable d'une variation phénotypique –dans la symétrie florale– paraît en 1999 (Cubas, Vincent, & Coen, 1999). Gilbert Simondon, malade depuis les années 1970, n'a pas lu cette bibliographie et ne mentionne pas le principe de l'épigénétique, ni celui de variations qui soient transmises en dehors du déterminisme génétique.

A l'inverse, celui que l'on appelle le père de l'épigénétique en science, Conrad Hal Waddington, utilise quant à lui le concept d'individuation dès 1940 (C. H. Waddington, 1940), dans son analyse des « organizers » suite à l'article de Spemann et Mangold en 1923 (Spemann & Mangold, 2001). Les « organiseurs » sont ces zones identifiées dans des tissus prélevés chez l'amphibien comme étant capables de transmettre un signal de différenciation lorsqu'ils sont greffés dans un autre tissu ou un autre individu ; signal qui aboutit à la différenciation d'un nouvel axe de développement du corps⁴⁰⁷. Waddington n'a pas pu lire Simondon, mais il s'inspire probablement d'un autre tenant de la philosophie du devenir au 20^{ème} siècle, Alfred North Whitehead.

⁴⁰⁷ Slack, J. M., "Conrad Hal Waddington: the last Renaissance biologist?", *Nat Rev Genet*, 3(11), 2002, p.891

Waddington emprunte à Whitehead le concept de « concrescence » pour expliquer le fonctionnement des gènes en réseau en vue de la formation de caractères phénotypiques complexes⁴⁰⁸ (Slack, 2002). Qu'est-ce que Waddington entendait par individuation ? Il distingue en fait l'« évocation » et l'« individuation » ; la première concerne la libération de voies de développement suite à l'application d'une substance et la seconde concerne la production d'un profil complexe par l'induction d'un signal⁴⁰⁹. L'*individuation* pour Waddington concernait donc le fait de provoquer la formation d'un développement d'une entité dans son entièreté : on est dans le registre de l'information ; alors que l'*évocation*, est dans le registre de l'effet induit par le signal, c'est-à-dire, la sélection d'une voie de différenciation cellulaire et tissulaire.

L'individuation chez Simondon quant à elle, comprend le signal d'*in-formation*, au cours de la genèse vitale, mais aussi la réponse au signal qui vient de l'environnement– qui correspond à la compétence chez Waddington– et l'effet concret de formation d'un nouvel être complexe par un processus de différenciation et intégration par rapport au milieu associé. Selon Simondon en effet, l'individuation en lien avec le milieu apparaît comme « les inventions successives de fonctions et de structures qui résolvent, étapes par étapes, la problématique interne portée comme un message par l'individu⁴¹⁰ ». Le concept d'individuation est donc plus global chez Simondon, mais la correspondance avec l'épigénétique de Waddington fonctionne et permet, en théorie, de l'englober dans la théorie simondonienne.

Dans son interview sur la philosophie de Simondon par Thierry Bardini (Bardini, 2014), Anne Fagot-Largeault répond à une question sur le programme génétique en disant que chez Simondon, le programme c'est le résultat de la prise de forme, de l'individuation⁴¹¹. La différenciation du système nerveux qui va structurer et rendre possible en se propageant la transformation de l'embryon en un nouveau-né viable pourrait être considérée comme une individuation⁴¹² ; or cette différenciation du système nerveux est bien sous l'impulsion de la programmation épigénétique du génome suite à la fécondation dans l'embryon. A une autre question sur le lien entre individuation et environnement, Anne Fagot-Largeault ne refuse pas

⁴⁰⁸ *Idem*, p.892

⁴⁰⁹ *Ibidem*, p.893

⁴¹⁰ Gilbert Simondon, *ILFI, op. cit.*, 2013, p.204

⁴¹¹ T. Bardini, "Simondon, individuation and the life sciences: Interview with Anne fagot-Largeault", *Theory, Culture & Society*, 31(4),2014, p.156

⁴¹² *Idem*

l'idée d'une dimension écologique dans la philosophie de l'individuation de Simondon, même s'il ne l'a pas écrit dans ses textes⁴¹³.

Nous venons de voir donc que la correspondance entre l'individuation simondonienne et l'épigénétique est possible. Voyons à présent, comment on pourrait l'articuler plus précisément.

1.2 Cinq articulations possibles entre l'épigénétique et l'individuation simondonienne

Nous voudrions aller un cran plus loin et proposer ici des perspectives pour appliquer le principe d'individuation simondonien à l'épigénétique, afin que, comme la différenciation de tissus se propage, l'individuation puisse se concevoir comme se propageant via les mécanismes épigénétiques. Voici donc cinq réflexions qui peuvent donner lieu à des pistes de recherche.

1) Dire que les individus sont des individuations, cela signifie deux choses au plan philosophique d'après Simondon⁴¹⁴ :

- l'une que les êtres vivants se développent dans un processus global d'individuation biologique qui est une genèse,
- l'autre, qu'au cours de cette genèse, au sein de l'individuation biologique, on assiste à une individualisation du processus qui permet à chaque être vivant séparé d'avoir un parcours de vie singulier, unique.

Or, on peut trouver une analogie avec l'épigénétique qui intervient à un niveau plus général en étant spécifique de l'espèce, et en même temps, elle donne une signature individuelle à l'être vivant singulier.

2) Dans son chapitre « Information et ontogenèse » chez les êtres vivants dans *l'Individuation à la lumière des notions de forme et d'information*, Simondon analyse la transmission de l'information biologique au cours de la genèse de l'individu vivant (G. Simondon, 2013). C'est là qu'il donne les critères de l'individuation biologique. L'individuation est un problème à résoudre pour l'organisme et l'individu stabilisé, en est la solution. L'organisme ne va pas atteindre l'individu mais se construire tout au long de son existence grâce à sa relation avec le milieu associé. Il procède par différenciation et intégration par et avec le milieu associé dans une

⁴¹³ *Ibidem*, p. 157

⁴¹⁴ J-H. Barthélémy, *Simondon, op. cit.*, 2012, p.37-38

synthèse sans cesse réactualisée de lui-même, qui dépasse l'état antérieur. La description simondonienne correspond donc tout-à-fait à la vision développementale de la biologie du développement et de la reproduction. Lorsqu'il mentionne la transmission des caractères à travers la reproduction dans un autre chapitre « Forme spécifique et substance vivante », il utilise des explications de type génétique. Il parle de « continuité » entre l'individu de départ et les deux individus issus d'une scissiparité par exemple⁴¹⁵ ; et pour parler de l'individuation du vivant, il parle d'un même processus d'« amplification » à partir d'un « schème génétique »⁴¹⁶. Le pouvoir différenciant vient bien à la fois de l'organisme et du milieu associé, mais Simondon l'explique sans utiliser les mécanismes moléculaires qu'implique l'épigénétique⁴¹⁷ (Fagot-Largeault, 1994). La philosophie de l'individuation simondonienne pour pouvoir éclairer de son pouvoir heuristique la biologie d'aujourd'hui, gagnerait à être mise à jour, grâce à l'adjonction de deux disciplines scientifiques qui ont émergé dans la deuxième partie du 20^{ème} siècle : la physique quantique⁴¹⁸ et l'épigénétique.

3) L'individuation est également un concept fécond pour travailler au-delà des frontières des disciplines comme nous le faisons ici, afin d'analyser des concepts pluridisciplinaires, parce que l'individuation est une genèse globale de tout ce qui vit, y compris la pensée humaine. Simondon appelle transduction, l'opération par laquelle la pensée opère pour faire des analogies et capter les processus d'individuation en cours⁴¹⁹. Ainsi par exemple, l'individuation de la raison peut être pensée comme nous l'avons vu avec Catherine Malabou en termes épigénétiques. La plasticité épigénétique neuronale qui continue tout au long de la vie, est bien un exemple d'évolution par l'épigénétique qui montre le succès du concept d'individuation au niveau de la pensée rationnelle et également sa fécondité pour comprendre le processus éducatif chez l'humain, qui ne peut se développer que par la rencontre de l'altérité dans un milieu social.

4) Nous faisons également l'hypothèse que la métastabilité qui caractérise les processus à l'œuvre dans le vivant viendrait des processus épigénétiques. En effet, les processus épigénétiques eux-mêmes sont décrits à partir du modèle clone comme étant flexibles, plastiques et donc instables (Peaston & Whitelaw, 2006). Simondon dit clairement que l'équilibre

⁴¹⁵ Gilbert Simondon, *ILFI, op. cit.*, 2013 ed., 1958, p. 175

⁴¹⁶ *Idem*, p.189

⁴¹⁷ Comme l'explique Anne Fagot-Largeault dans son article, "L'individuation en biologie", in *Gilbert Simondon. Une pensée de l'individuation et de la technique*, Paris, Albin Michel, p.19-54

⁴¹⁸ *Idem*, p. 215, Jean-Hugues Barthélémy mentionne pour sa part la physique quantique.

⁴¹⁹ J-H. Barthélémy, *op. cit.*, 2012, p.39-45

du vivant n'est pas la stabilité mais la métastabilité⁴²⁰. Nous nous sommes donc demandé si l'épigénétique ne serait pas métastable car le symptôme de la régulation de processus vitaux en cours d'individuation.

La notion de métastabilité est issue de la thermodynamique qui distingue ce qui est dynamique (toujours en évolution), de ce qui est métastable (passage d'un niveau d'énergie à un autre). La référence à la métastabilité est utilisée par Gilbert Simondon pour l'individuation physique d'abord et pour l'individuation du vivant ensuite (G. Simondon, 2013). Selon Simondon, pour une entité physique, les limites du domaine de stabilité sont déterminées, et donc possiblement étendues par des considérations énergétiques. Autrement dit, il y a un impact de la modification d'énergie sur la modification de structure d'un système. Mais il ne suffit pas d'expliquer le devenir de l'individu vivant par l'homéostasie ou « autorégulations d'un équilibre métastable perpétué »⁴²¹. Pour le vivant donc, l'équilibre n'est pas un équilibre de stabilité mais bien un équilibre métastable et parfois loin de l'équilibre, et l'état caractéristique du l'évolution de l'individu vivant passe bien par une destruction de l'état antérieur pour construire l'état nouveau. Or l'individuation n'est constructive que si la forme qui émerge « incorpore véritablement les fondements de la disparition antérieure dans une unité systématique de structures et de fonctions » :

L'individuation résolutive est celle qui conserve les tensions dans l'équilibre de métastabilité au lieu de les anéantir dans l'équilibre de stabilité. L'individuation rend les tensions compatibles mais ne les relâche pas ; elle découvre un système de structures et de fonctions à l'intérieur duquel les tensions sont compatibles.⁴²²

Or, l'épigénétique est comme nous l'avons montré, la seule approche à s'intéresser à la relation constructive au niveau cellulaire et moléculaire entre l'individu biologique et l'environnement et à pouvoir capter la métastabilité en acte dans l'organisme en étudiant la dynamique des marques épigénétiques. Selon les données d'aujourd'hui, on peut dire que cette métastabilité perdure grâce à l'action et à la réversibilité des marques épigénétiques et à leur imprévisibilité. Ainsi,

⁴²⁰ Gilbert Simondon, *ILFI, op. cit.*, 2013, II^{ème} partie ch. 1, IV, p.204

⁴²¹ *Idem*

⁴²² *Ibidem*

Bonasio et Collègues, parlent « d'états épigénétiques métastables » compatibles avec la survie⁴²³ (Bonasio, Tu, & Reinberg, 2010).

5) Simondon a amorcé une critique de l'adaptation telle qu'elle est comprise dans la théorie de l'évolution darwinienne qui présuppose l'existence de termes précédant la relation constructive de l'être au milieu. Il reconnaît l'apport de Lamarck avec sa notion d' « adaptation active », en ce qu'elle laisse une place à l'impact de l'action de l'individu dans le processus d'adaptation⁴²⁴ :

C'est un des plus grands mérites de Lamarck d'avoir considéré l'évolution comme une incorporation à l'individu d'effets aléatoires apportés par le milieu (comme la nourriture apportée par les courants d'eau, puis ingérée grâce à des cils vibratiles), ce qui réalise une amplification de l'aire du vivant.⁴²⁵

L'épigénétique, par son objet d'étude qui est la régulation de l'expression génique a une sensibilité particulière pour capter un processus de réactualisation de la prise en compte des signaux environnementaux et l'intégration de l'information apportée de manière potentiellement structurante. Selon Jablonka et Lamb, l'épigénétique permet de réhabiliter un néolamarckisme qui justement, avait le mérite d'accepter l'héritabilité de caractères acquis⁴²⁶, au sens de l'empreinte laissée par la relation active de l'individu à son milieu associé.

2 Individuation et émergence

L'individuation biologique en tant que genèse, création continuée par et avec le milieu associé, permet de penser également l'émergence de capacités nouvelles : les dispositions épigénétiques, qui peuvent jouer sur tout le système ou pas, et en même temps lui échappent puisqu'elles le renouvellent. L'individuation biologique est métastable parce que les dispositions épigénétiques peuvent devenir effectives ou non en fonction des conditions du milieu associé correspondant aux conditions environnementales – au sens large comprenant l'environnement biotique et abiotique, y compris technique.

Dans l'action de se reproduire, même à partir d'un même génotype, que reproduit-on alors exactement ? Quel degré de différence et de nouveauté va contenir le descendant à la naissance ? Cette différence ou cette nouveauté à la naissance a-t-elle un impact sur l'individuation de cet

⁴²³ On parle également d'états « multistables » pour les neurones {Helen, 2017}, pour le métabolisme, {Geib, 2022} et d'états « bistables » pour les bactéries (Ni et al., 2012).

⁴²⁴ Gilbert Simondon, *ILFI, op. cit.*, 2013, p. 211

⁴²⁵ *Idem*, p. 212, note de bas de page n°23

⁴²⁶ E. Jablonka, M. J. Lamb, *op. cit.*, 2014, p. 269

être ? Le recours au modèle du clone animal nous permet de vérifier, si dans ce modèle contraint d'identité génétique et donc à génotype égal, de la nouveauté apparaît quand même au cours du développement. Cela nous permet également d'analyser ce qui pourrait constituer l'émergence de propriétés nouvelles ou de modes d'être nouveaux⁴²⁷.

Les mécanismes épigénétiques apportent un niveau supplémentaire de compréhension de la régulation génétique en expliquant des phénotypes que l'héritabilité génétique seule ne pouvait expliquer. Pour ce qui concerne l'émergence, les trois critères selon Olivier Sartenaer sont : la survenance, la dimension systémique et l'existence d'une causalité relationnelle descendante (Sartenaer, 2010). La plasticité épigénétique peut être considérée, selon nous, comme une propriété émergente chez les êtres clonés. Elle ne correspond, en effet, à rien de connu chez les êtres vivants en bonne santé. La plasticité épigénétique des clones est donc non seulement inédite chez des animaux sains, mais reste aussi silencieuse au niveau du phénotype des clones : car chez eux, malgré ces caractéristiques épigénétiques extrêmes, pas de signes de différences dans l'aspect, la physiologie, le métabolisme (B. de Montera, et al., 2010). Cette plasticité épigénétique apparaît comme une nouvelle norme biologique apparue suite aux contraintes du clonage, sur des organismes qui sont en construction. Cette nouvelle norme s'éloigne de l'équilibre antérieurement défini comme la santé et s'approche de la limite de ce que l'on avait défini comme la maladie. La plasticité épigénétique des clones est donc survenante. Elle est systémique car la hausse de méthylation et sa variabilité concerne le génome des clones de manière globale. Et elle a une causalité descendante relationnelle, puisque qu'elle peut permettre le maintien de la vie de l'organisme vivant malgré des déphasages de la cinétique des modifications épigénétiques ; des déphasages connus antérieurement comme incompatibles avec la survie. Ainsi, la plasticité épigénétique singulière des clones apparaît comme une propriété émergente du système hybride naturel-artificiel que sont les clones.

Or si les clones sont caractérisés au moins par une propriété émergente, la plasticité épigénétique au niveau du génome, alors cela suffit pour les qualifier de système émergent d'après Olivier Sartenaer⁴²⁸. Comme le système évolue de manière dynamique, nous pouvons faire l'hypothèse que l'individuation du système continuera à partir de cette propriété émergente. Si c'est le cas, alors le processus d'individuation touchera de manière systémique l'organisme entier et il aura

⁴²⁷ Nous reprenons dans la suite, une partie du raisonnement de notre article, "Individuation et émergence : la venue à la vie des clones", *Théophilyon*, XXVII, 2, novembre 2022, [accepté]

⁴²⁸ O. Sartenaer, *op. cit.*, 2010, p. 383

aussi un impact sur le milieu associé des clones qui est constitué par le laboratoire et les personnes qui y travaillent. En revanche, savoir s'il y aura une causalité descendante relationnelle (ou réflexive) paraît plus difficile à déterminer. En effet, les modifications épigénétiques ne sont pas toutes liées au phénotype de l'individu. On peut penser toutefois que si la plasticité épigénétique perdure, elle aura acquis le statut de norme de réaction lors d'apparition de contraintes dans l'environnement. On sait par ailleurs, qu'il existe un impact épigénétique sur l'évolution du génome lui-même (Yi & Goodisman, 2021) et également un impact possible de l'environnement sur la transmission transgénérationnelle de variations épigénétiques (Skinner & Nilsson, 2021) ; {Heard, 2014}. La plasticité épigénétique pourrait donc être considérée comme l'émergence d'une capacité qui se maintient en raison de son avantage adaptatif.

L'émergence, dans le cadre de l'épigénétique, se dit aussi du devenir, du processus, et pas seulement de la forme ou de l'organisation de l'être vivant qu'est le clone. Cette individuation processuelle est une individuation continuée, balisée certes par des discontinuités et des écarts, des déphasages et des seuils, mais qui n'en sont aucunement des termes ou des arrêts, et qui en assurent plutôt la construction, le développement et la singularité (B. de Montera, 2022).

Conclusion et Perspectives

Conclusion

Nous avons dans ce travail analysé par une approche transdisciplinaire mêlant notamment biologie, philosophie, anthropologie et éthique, l'identité biologique des êtres complexes que sont les Mammifères en nous appuyant sur le modèle des clones de Mammifères produits à l'Institut national de la recherche agronomique dans les années 2000-2010. A l'issue de ce travail, il apparaît que l'identité biologique des individus vivants est intimement liée aux modes d'existence de ces êtres au moins autant qu'à leurs caractéristiques génétiques et que ce qui fait leur singularité a trait à leur individuation biologique dont le mode d'action est épigénétique. Alors que la question de l'identité biologique a été longtemps dominée par une perspective génétique, nous avons assisté avec l'avènement du clonage par transfert nucléaire chez les Mammifères en 1997, à une évolution idéologique et conceptuelle en biologie avec l'arrivée d'une nouvelle discipline, l'épigénétique. L'épigénétique montre l'influence de l'environnement local sur la régulation de l'expression des gènes, sans modifier la structure de l'ADN et en induisant une réponse rapide qui peut devenir adaptative. A travers l'étude des caractéristiques épigénétiques particulières des animaux clonés, a émergé l'occasion de tester expérimentalement des questions fondamentales comme la part de l'épigénèse dans la construction du phénotype ou dans la transmission de l'information biologique à la descendance et d'en tirer, grâce à une analyse épistémologique de nouveaux concepts pour comprendre l'évolution d'un individu vivant le long de sa vie.

Voici les réponses que nous avons obtenues aux questions posées en introduction.

Nous voulions rendre raison des différences individuelles entre clones afin de savoir ce qu'elles révèlent de l'individualité biologique. Malgré l'identité biologique recherchée, les clones issus du transfert nucléaire présentent au mieux une identité génétique avec l'individu donneur de noyau pour le clonage, mais ne sont pas indiscernables puisqu'ils développent des différences phénotypiques importantes, voire des anomalies. L'existence de différences individuelles importantes chez les clones dans leur morphologie, leur aspect ou leur physiologie, démontre, la non détermination biologique d'un être vivant qui reste en construction toute sa vie. Même à

génotype égal donc –à quelques mutations près–, on ne peut pas prévoir ni garantir le phénotype d'un clone : c'est-à-dire ni son aspect, ni sa performance. Ce qui varie est dû à des réactions aux contraintes de l'environnement dans un temps court : c'est la réponse épigénétique de l'individu aux contraintes environnementales. L'identité biologique des clones reste donc imprévisible en raison de l'individuation particulière que développent des embryons clonés en réponse à la contrainte du clonage SCNT et qui laisse une trace à long terme dans le génome.

Quel devient alors le statut de ces clones *variables* ? Les clones de Mammifères à l'âge adulte sont plus variables entre eux et par rapport à l'individu donneur de noyau que des vrais jumeaux. Les clones ne sont donc pas des clones mais en revanche ce sont des variants épigénétiques (Béatrice de Montera, et al., 2010). Cette variabilité épigénétique importante est caractéristique d'un effet clonage et l'on appelle cette réponse adaptative aux contraintes exercées sur le génome des clones au cours de la procédure de clonage : *la plasticité épigénétique*. Les clones sont donc non pas le modèle de l'identité biologique ou génétique, mais le modèle de *l'individuation épigénétique* dans des conditions environnementales contraintes, où la technique fait partie des contraintes environnementales.

La réalité des clones, comme résultats du laboratoire variables et incertains et aussi comme êtres vivants à part entière constitutivement plus fragiles mais aussi aussi plus adaptables, s'impose donc à la volonté humaine. La réalité émergente du clonage est venue percuter un imaginaire et des représentations qui conduisait certains paradoxalement à ériger le clone plutôt comme une figure paradigmatique du double voire de l'immortalité. Certains croyaient pouvoir persévérer –*per-severe* faire exactement jusqu'au bout– dans l'être, se conserver –*con-servare*, se sauver avec soi– et en fait de clone, ironie du sort ou de la vie, jaillit un autre type d'être, ou devrait-on dire plutôt, un autre type d'individuation. Ce que l'on apprend ici, c'est que probablement à travers la naissance d'un clone, l'unicité perpétuelle rêvée n'est ni celle de la génétique, ni celle de l'apparence physique de l'individu, mais celle de l'histoire qu'en fait celui qui s'individue (B. de Montera, 2022).

On peut de ce fait, utiliser le modèle du clone pour penser l'individuation de tout être vivant en milieu contraint. Le clone devient alors le modèle de l'individuation épigénétique dans un milieu associé qui est en partie technique par exemple, ce qui est le cas pour tous les êtres humains dans les sociétés industrialisées. Quelque soit le génotype, l'individu vivant va tracer le sillon d'un parcours de vie singulier grâce à son *adaptabilité épigénétique*. L'épigénétique est en ce sens, la

science qui aujourd'hui, nous permet de capter quelque chose de l'individuation en cours chez les êtres vivants étudiés.

L'épigénétique ne fournit donc pas de critère d'identité pour l'individu, mais plutôt des traces d'une dynamique de l'être que l'on ne peut plus ne pas prendre en compte dans la science et dans la philosophie aujourd'hui. Le statut ontologique de ces traces épigénétiques restait à examiner. Grâce au modèle clone, on a proposé une *ontologie du mode de venue à l'être* où l'on inclut le mode d'individuation dans le statut des êtres.

Nous avons également analysé que ces modifications épigénétiques individuelles sont *dispositionnelles* ; elles pourraient devenir des critères essentiels pour la survie d'une espèce dans certaines conditions environnementales changeantes, comme c'est le cas sur notre planète en ce moment. A partir du modèle des clones, nous proposons la définition suivante : les dispositions épigénétiques sont des capacités naturelles à déclencher des relations constructives pour l'individuation et à s'adapter en un temps court.

Nous avons donc posé les fondations d'une philosophie de l'individuation épigénétique inspirée de la philosophie de Gilbert Simondon et qui propose de l'élargir à cette perspective épigénétique. Cette philosophie de l'individuation épigénétique n'est pas géocentrée, nucléocentrée, ni même séquence-centrée, mais suit les processus biologiques grâce à l'intuition de l'adaptation active qui est en cours. Dans cette philosophie du devenir, dans sa dimension épigénétique, l'action de l'individu joue un rôle dans le devenir biologique de l'individu et de son milieu associé. *L'individuation épi-génétique*, va *au-delà* de l'individu et concerne le monde autour de tout individu vivant. On pourrait donc parler d'une individuation épigénétique comme une ontogenèse et une épigenèse, c'est-à-dire à la fois une genèse de l'être et une différenciation de l'être notamment dans les zones d'interface avec l'environnement et sous l'influence de l'environnement, ce qui a un effet sur l'individu en construction et en retour sur l'environnement local.

Considérer non l'individu mais son parcours d'individuation le temps de sa vie a également une conséquence importante pour la pensée de l'évolution biologique ; on ne doit pas se contenter de définir biologiquement les êtres vivants par une approche génétique, car cela mène à deux écueils : le premier, de suivre uniquement une origine et une lignée humaines, alors que nous pouvons nous individuer à partir par exemple, de l'action de nos microbes endosymbiotiques ; le second, d'avoir une perspective trop fixiste et qui ne tient pas compte du processus de

construction et d'adaptation tout au long de la vie qu'est l'individuation et qui laisse des signatures de type épigénétique.

Le cas des clones comme variants épigénétiques nous montre que la question n'est finalement pas de savoir si l'on est différent d'un autre individu et d'autres individus, mais si l'on est différent à soi-même le long de notre vie, si l'on est métastable ; ce qui ouvre à d'autres questions : comment on peut « capter » cette évolution en cours et comment on peut dire en biologie, cette identité en construction avec de nouveaux *concepts fluides* comme ceux que nous avons proposés.

Pour conclure, ce que l'individuation apporte de plus par rapport aux notions de développement et de processus, c'est que l'individuation est un mode d'être émergent continué par et avec le milieu associé. Avec l'individuation épigénétique, on cumule la dimension ontogénétique, la dimension épigénétique et la dimension écologique. Nous retenons trois enseignements à tirer à ce stade de cette philosophie de l'individuation épigénétique :

i) il n'y a pas de destin biologique au sens d'un programme d'expression pour nos gènes déjà déterminé ; tout n'est pas réversible, mais tout n'est pas prédictible ; et Simondon l'explique ainsi : « l'individu n'est pas enfermé en lui-même et il n'a pas de destin contenu en lui, car c'est le monde qu'il résout en même temps que lui-même : c'est le système du monde et de lui-même. »⁴²⁹ ;

ii) la philosophie de l'individuation épigénétique peut aider la pensée des biologistes à s'individuer et plus précisément à utiliser l'individuation dans un sens analogique plus large qui permet d'englober ce que disait l'épigénétique de Waddington et ce qu'elle dit encore aujourd'hui sur la construction de l'identité biologique ;

iii) la philosophie de l'individuation épigénétique montre à la philosophie, selon nous, la fécondité de catégories de pensée plus flexibles et la créativité d'une pensée transdisciplinaire ; Hasok Chang reconnaissait lui-même qu'une « frontière fluide » (fluid boundary) entre philosophie et science est plus utile et qu'il peut y avoir plusieurs paradigmes en même temps⁴³⁰, ce qui évite éventuellement le temps de la crise du changement de paradigme (Hasok, 2018);

⁴²⁹ Gilbert Simondon, *ILFI ; op. cit.*, 2013 ed., 1958, p.214

⁴³⁰ Hasok Chang, "To generate scientific knowledge where science itself falls to do so", 1er colloque PhilinBioMed, 23 et 24 novembre 2018, Bordeaux

c'est selon nous ce à quoi nous avons assisté ces dernières années en biologie avec l'arrivée de l'épigénétique.

Perspectives : vers une approche de l'individuation épigénétique étendue à la symbiose

Les perspectives de ce travail se déclinent en deux pistes de recherches principales : 1) la question de la mémoire somatique et d'une possible autonomie cellulaire au sein d'un organisme qui pose le défi de la symbiose à construire au sein des organismes avec des enjeux de communication cellulaire ; 2) l'étude de l'individuation toujours déjà en relation avec l'écosystème intérieur du corps et l'écosystème extérieur composé du vivant, du non vivant, du culturel, de la technique, avec notamment la question de l'existence d'une causalité relationnelle écosystémique. Ces deux questionnements de recherche dérivent de l'hypothèse que l'individuation épigénétique peut être étendue à la relation symbiotique, notamment celle de l'organisme avec ses microbes endosymbiotiques.

Nous présentons ici quelques perspectives de recherche actuellement travaillées dans le cadre de ma contribution à la plateforme SOCA du projet MetaGenoPolis⁴³¹.

I - Qu'est-ce qu'une individuation épigénétique étendue dont le mode de relation est symbiotique ?

Si l'émergence peut être au niveau du processus-même de l'individuation biologique plus encore qu'au niveau de l'organisation ou de la structure, alors l'individuation épigénétique, prise au sens

⁴³¹ Le projet MetaGenoPolis (MGP) (2011-2019 et renouvellement 2020-2024) est un projet ANR-Investissement d'avenir sur la recherche en métagénomique sur le microbiote intestinal impliquant trois membres fondateurs : l'INRAE, l'ICAN (Institut des maladies cardiométaboliques et nutrition, Hôpital La Pitié-Salpêtrière) et l'UCLy : www.mgps.eu. La mission de MGP est d'aider à démontrer le rôle du microbiote dans la santé et les maladies, en donnant accès aux approches métagénomiques les plus efficaces aux communautés académiques, médicales et industrielles. La plateforme SOCA (UCLy - B. de Montera, S. Allouche, J. Vidal, M. Raquet, C. Brun, L. Terzan, C. Bouchot) forme les personnes, guide, selon la méthode de l'éthique et épistémologie embarquées au laboratoire, les décisions et les recherches des plateformes opérationnelles, permet la co-construction des questions de recherche, fournit l'analyse des enjeux éthiques et propose aussi du conseil en temps réel : <https://www.ucl.fr/la-recherche/institut-chaire-projets-recherche/programmes-de-recherche/plateforme-soca-anr-metagenopolis/>

large comme émergence sans cesse réactualisée de l'individu, a probablement une causalité relationnelle horizontale interne et externe à la fois et un de ses modes est la relation symbiotique.

La prise de conscience de la symbiose et sa définition a été lente. A la fin du 19^{ème} siècle, Heinrich Anton de Bary découvre le lichen issu de l'association intime d'une algue et d'un champignon et propose le mot de symbiose en 1879 pour rendre compte de cette « association vivante entre espèces différentes ». Heinrich Anton de Bary et Albert-Bernhardt Frank vont étendre le mot symbiose au règne animal et en préciser la définition, en utilisant les notions de Vivre ensemble et association durable. Karl Brandt réoriente la symbiose en se posant la question de l'avantage obtenu et introduit la notion de bénéfice mutuel en 1881. Oscar Hertwig quant à lui montre que c'est une interrelation en 1883 (Perru, 2006).

S'intéresser aux interactions moléculaires et cellulaires qui régulent les processus des vivants sur la planète, élargit la notion de symbiose (Baptiste, 2022). Nous souhaitons étudier aujourd'hui la délimitation de l'application de la notion pluridisciplinaire de symbiose⁴³², à la fois sur les temps longs de l'évolution des espèces et sur les temps courts des vies individuelles à partir notamment de deux questions :

- 1) dans quels cas peut-on parler d'une « communauté de vie » et dans quels cas pourra-t-on dire que les entités considérées « font société » ?
- 2) peut-on étendre la symbiose aux relations entre individus, y compris entre cellules d'individus ?

La symbiose implique l'idée d'une convergence et d'une association des individuations biologiques pour permettre la construction d'un véhicule commun à l'individuation étendue. On pourra se demander quelles sont les contraintes d'une approche épigénétique et symbiotique ; est-on toujours déjà en relation symbiotique ? et comment transmettre quelque chose de cette relation symbiotique ? On pourra notamment appliquer ces questionnements à la relation écologique que nous avons avec la biodiversité des sols et à la transmission maternelle du microbiote.

⁴³² La symbiose est aujourd'hui utilisée en astronomie et en économie par exemple (Zonca, 2022).

II- Perspectives épistémologiques et éthiques de l'individuation épigénétique incluant la relation symbiotique

Perspectives épistémologiques sur l'usage des concepts utilisés

Le concept de symbiose : pourquoi utilise-t-on ce mot ? quelle est sa fécondité scientifique et philosophique ? Si on peut expliquer le besoin de nouveaux mots avec l'avènement de nouvelles méthodes qui permettent d'identifier les espèces du microbiote et de recenser la diversité et la richesse en gènes⁴³³, comment expliquer la diversité de mots nouveaux (microbiote, holobionte, hologénome) et pourtant la permanence d'un mot ancien comme celui de symbiose, utilisé dans les publications scientifiques répertoriées sur les bases de données depuis plus d'un siècle ?⁴³⁴

Perspectives métaphysiques (vulnérabilité et interdépendance adaptative, écophilosophie)

La relation symbiotique humain-microbes est émergente en ce qu'elle est imprédictible si l'on prend seulement en compte à ce stade les paramètres issus des partenaires de la relation que sont les constituants humains et microbiens ; elle est systémique car elle concerne le supra organisme constitué par la symbiose "humain-microbes" ; elle contribue à instaurer une nouvelle physiologie au niveau du supra organisme et aussi à moduler la capacité de celui-ci à répondre à certains traitements thérapeutiques (Faucher et al., 2022).

La symbiose, comme concept transdisciplinaire permet de mettre l'accent sur la relation et la communication avec d'autres vivants, essentielles à l'individuation épigénétique de l'humain avec ce qui est biotique, abiotique, technique et social. Face à la crise écologique, face à la crise de la covid, il semble souhaitable de prendre conscience de nos vulnérabilités de vivants et de chercher à composer les individuations biologiques sur terre⁴³⁵ ; comme le dit Bernadette

⁴³³ Grâce au séquençage 16S en 1996 puis ensuite au séquençage NGS (Next Generation Sequencing) dans les années 2007.

⁴³⁴ Ce travail fait l'objet d'un article en cours de rédaction par B. de Montera et Joël Doré.

⁴³⁵ B. de Montera, "Ethique et symbiose au temps du covid: considérer les vulnérables entre prudence et solidarité adaptatives", in Journée d'étude Covid et Vulnérabilité. Regards croisés, 21 janvier 2021, Unité de recherche Confluence Sciences & Humanités, Université Catholique de Lyon

Bensaude-Vincent, en composant « avec les diverses temporalités en jeu dans les paysages de technonature qui constituent la terre où nous habitons⁴³⁶ » (Bensaude-Vincent, 2021).

Perspectives éthiques sur les êtres biotechnologiques

Avec le cas des animaux clonés, nous avons un modèle d'individuation épigénétique dans un environnement contraint, mais également un modèle d'êtres constitutivement plus fragiles pendant au moins un temps au cours de leur développement embryonnaire et pendant la période périnatale. Pour penser le devenir des êtres biotechnologiques, nous pouvons utiliser une *phénoménologie situationnelle* qui part de l'état et des *relations* de l'invention biotechnologique (épigénétique, écologie). La fragilité induite par l'intervention humaine dans la venue à l'être engage pose la question d'une responsabilité accrue de notre impact technologique sur le vivant dès son mode de conception. Cette fragilité constitutive est à étudier en lien avec l'hypothèse d'une perturbation de la symbiose avec les microbes⁴³⁷. Plus que la prédétermination du génotype chez les clones, c'est cet impact du clonage sur la symbiose qu'il conviendrait d'analyser.

Perspectives éthiques sur la maladie et le malade

Nous proposons d'utiliser une *perspective méta-éthique*, au sens de percevoir de la valeur au-delà de la perception courante de l'humanité, pour analyser la capacité de l'organisme à composer avec l'altérité en son sein. On peut analyser les normes de réaction du supra organisme humain-microbes dans la réponse au traitement thérapeutique, comme le fait notamment Laurence Terzan dans sa thèse sur symbiose et médecine⁴³⁸. On peut également poser la question de la gestion de la communication avec les cellules cancéreuses dans ce qui constitue une sorte de rupture de symbiose entre cellules. Dans tous les cas, la philosophie de l'individuation épigénétique étendue à la symbiose propose de prendre en compte, dans l'approche biologique et médicale, la réponse du malade à la maladie, afin de veiller à ne pas s'opposer au parcours d'individuation du malade, mais plutôt de lui permettre de le réaliser en produisant de nouvelles normes biologiques.

⁴³⁶ Bernadette Bensaude-Vincent, *Temps-paysage. Pour une écologie des crises*, Le Pommier, Paris, 2021, p.268

⁴³⁷ Cette hypothèse a été formulée par Joël Doré, Directeur de recherche exceptionnel à l'INRAE, lors de nos discussions sur les clones

⁴³⁸ Laurence Terzan, *Symbiose et médecine*, dir. C. Brun et B. de Montera, thèse de doctorat en cours à l'Ecole pratique des hautes études, échéance prévue en 2024

Bibliographie

- Anway, M. D., Cupp, A. S., Uzumcu, M., & Skinner, M. K. (2005). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science*, 308(5727), 1466-1469. doi: 10.1126/science.1108190
- Ariès, P. (1977). *L'homme devant la mort*. Paris: Ed. du Seuil.
- Aristote. (1974). *Métaphysique* (J. Tricot, Trans. Vol. tome I). Paris: Vrin.
- Aristote. (1995). *Parties des animaux* (J.-M. Le Blond, Trans. Vol. Livre I). Paris: Flammarion.
- Atlan, H. (1999a). *La fin du "tout génétique"? Vers de nouveaux paradigmes en biologie*. Paris: INRA Editions.
- Atlan, H. (1999b). *La fin du "tout génétique"? Vers de nouveaux paradigmes en biologie*. Paris: INRA.
- Bachelard, G. (2000). [1949] *Le rationalisme appliqué*. Paris: PUF.
- Bachelard, G. (2013). [1934] *Le nouvel esprit scientifique*. Paris: PUF.
- Badyaev, A. V. (2014). Epigenetic resolution of the 'curse of complexity' in adaptive evolution of complex traits. *J Physiol*, 592(11), 2251-2260. doi: 10.1113/jphysiol.2014.272625
- Baguisi, A., Behboodi, E., Melican, D. T., Pollock, J. S., Destremes, M. M., Cammuso, C., . . . Echelard, Y. (1999). Production of goats by somatic cell nuclear transfer. *Nat Biotech*, 17(5), 456-461.
- Bapteste, E. (2022). Nous sommes entrelacés avec des collectifs. *La Recherche*, 569, 24-27.
- Bardini, T. (2014). Simondon, individuation and the life sciences: Interview with Anne fagot-Largeault. *Theory, Culture & Society*, 31(4), 141-161.
- Barker, D. J., Lampl, M., Roseboom, T., & Winder, N. (2012). Resource allocation in utero and health in later life. *Placenta*, 33 Suppl 2, e30-34. doi: 10.1016/j.placenta.2012.06.009
- Barthélémy, J. H. (2014). *Simondon*. Paris: Les Belles Lettres.
- Bateson, P., & Gluckman, P. (2012). Plasticity and robustness in development and evolution. *Int J Epidemiol*, 41(1), 219-223. doi: 10.1093/ije/dyr240
- Bazile, D., Caquet, T., & Vigouroux, Y. (2021). La biodiversité. Enjeux et leviers pour la durabilité des agricultures et des systèmes alimentaires face au changement climatique. Cultiver la biodiversité - cultiver la résilience (F. R. A. Cirad-Es-Umr Sens, F. R. A. Inrae & F. R. A. Ird, Trans.) (pp. 4). Montpellier, France: CIRAD.
- Bellefontaine, R. (1997). *Synthèse des espèces des domaines sahélien et soudanien qui se multiplient naturellement par voie végétative*.
- Belyaev, D. K. (1979). The Wilhelmine E. Key 1978 invitational lecture. Destabilizing selection as a factor in domestication. *J Hered*, 70(5), 301-308. doi: 10.1093/oxfordjournals.jhered.a109263
- Belyaev, D. K., Ruvinsky, A. O., & Trut, L. N. (1981). Inherited activation-inactivation of the star gene in foxes: its bearing on the problem of domestication. *J Hered*, 72(4), 267-274. doi: 10.1093/oxfordjournals.jhered.a109494
- Bensaude-Vincent, B. (2021). *Temps-paysage. Pour une écologie des crises*. Paris: Le Pommier.
- Berg, D. K., Li, C., Asher, G., Wells, D. N., & Oback, B. (2007). Red deer cloned from antler stem cells and their differentiated progeny. *Biol Reprod*, 77(3), 384-394. doi: 10.1095/biolreprod.106.058172
- Bergson, H. (1902-1903). *Histoire de L'idée de temps*. Paper presented at the Cours au Collège de France, Paris.
- Bergson, H. (1934). *La pensée et le mouvant. Essais et Conférences* (1993 ed.). Paris: PUF.
- Bergson, H. (2013). [1907] *L'évolution créatrice*. Paris: PUF.
- Bibikova, M., & Fan, J.-B. (2010). Genome-wide DNA methylation profiling. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 2(2), 210-223. doi: 10.1002/wsbm.35
- Bird, A. (2010). Discovering the Essences of Natural Kinds, in *The Semantics and Metaphysics of Natural Kinds*. Helen Beebe and Nigel Sabbarton-Leary (eds.), Routledge.
- Bonasio, R., Tu, S., & Reinberg, D. (2010). Molecular Signals of Epigenetic States. *Science*, 330(6004), 612-616. doi: doi:10.1126/science.1191078

- Bonneuil, C. (2013). Pure lines as industrial simulacra. A history of genetics from Darwin to Johanssen. *in press*.
- Bossdorf, O., Richards, C. L., & Pigliucci, M. (2008). Epigenetics for ecologists. *Ecol Lett*, *11*(2), 106-115. doi: ELE1130 [pii]
- Bossdorf, O., & Zhang, Y. (2011). A truly ecological epigenetics study. *Mol Ecol*, *20*(8), 1572-1574. doi: 10.1111/j.1365-294x.2011.05044.x
- Bouveresse, J. (2004). [1976] Essentialisme, réduction et explication ultime. In S. Laugier, Wagner, P. (Ed.), *Philosophie des sciences. Naturalismes et réalismes*. (pp. 173-201). Paris: Vrin.
- Boyd, R. (1991). Realism, anti-foundationalism, and the enthusiasm for natural kinds. *Philosophical Studies*, *61*(1-2), 127-148.
- Boyrie, L. (2020). *Détection de gènes coadaptés par analyse pangénomique de signatures de sélection épistatique : application chez la légumineuse modèle Medicago truncatula*. Doctorat, Université Paul Sabatier - Toulouse III.
- Briggs, R., & King, T. J. (1952). Transplantation of Living Nuclei From Blastula Cells into Enucleated Frogs' Eggs. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *38*(5), 455-463.
- Buss, L. W. (1987). *The Evolution of Individuality*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press.
- Canguilhem, G. (1965). *La connaissance de la vie*. Paris: Vrin.
- Canguilhem, G. (1977). *Idéologie et Rationalité dans les sciences de la vie*. Paris: Vrin.
- Canguilhem, G., Lapassade, G., Piquemal, J., Ulmann, J. (2003). *Du développement à l'évolution au XIXème siècle*. Paris: PUF.
- Cassin, B. (1997). *Aristote et le logos. Contes de phénoménologie ordinaire*. Paris: PUF.
- Catellin, S., Loty, L. (2013). Sérenpidité et interdisciplinarité. In J.-M. Besnier, Perriault, J. (Ed.), *Hermès - Interdisciplinarité : entre disciplines et indiscipline* (Vol. 67, pp. 32-40).
- Chapman, D. D., Shivji, M. S., Louis, E., Sommer, J., Fletcher, H., & Prodöhl, P. A. (2007). Virgin birth in a hammerhead shark. *Biol Lett*, *3*(4), 425-427. doi: 10.1098/rsbl.2007.0189
- Charlemaine, C., Duyme, M., Ville, Y., Aurengo, A., Tremblay, R., Frydman, R., & Pons, J.-C. (2000). Fetal biometric parameters, twin type and birth weight difference: A longitudinal study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *93*(1), 27-32.
- Charlesworth, B., Sniegowski, P., & Stephan, W. (1994). The evolutionary dynamics of repetitive DNA in eukaryotes. *Nature*, *371*(6494), 215-220.
- Charlesworth, D., & Charlesworth, B. (1979). The evolutionary genetics of sexual systems in flowering plants. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, *205*(1161), 513-530.
- Chavatte-Palmer, P., Heyman, Y., & Renard, J. P. (2000). [Cloning and associated physiopathology of gestation]. *Gynecol Obstet Fertil*, *28*(9), 633-642.
- Chavatte-Palmer, P., Heyman, Y., Richard, C., Monget, P., LeBourhis, D., Kann, G., . . . Renard, J. P. (2002). Clinical, hormonal, and hematologic characteristics of bovine calves derived from nuclei from somatic cells. *Biol Reprod*, *66*(6), 1596-1603.
- Constant, F., Guillomot, M., Heyman, Y., Vignon, X., Laigre, P., Servely, J. L., . . . Chavatte-Palmer, P. (2006). Large offspring or large placenta syndrome? Morphometric analysis of late gestation bovine placentomes from somatic nuclear transfer pregnancies complicated by hydrallantois. *Biol Reprod*, *75*(1), 122-130.
- Cournot, A.-A. (1979). [1875] *Matérialisme, vitalisme, rationalisme. Etude sur l'emploi des données de la science en philosophie*. Paris: Vrin.
- Crews, D., Gore, A. C., Hsu, T. S., Dangleben, N. L., Spinetta, M., Schallert, T., . . . Skinner, M. K. (2007). Transgenerational epigenetic imprints on mate preference. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *104*(14), 5942-5946. doi: 10.1073/pnas.0610410104
- Crow, J. F. (2000). The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. *Nat Rev Genet*, *1*(1), 40-47. doi: 10.1038/35049558
- Cubas, P., Vincent, C., & Coen, E. (1999). An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral symmetry. *Nature*, *401*(6749), 157-161. doi: 10.1038/43657
- Cuvier, G. (1829). *Histoire des progrès des sciences naturelles depuis 1789 jusqu'à ce jour*. Paris: Baudouin Frères éditeurs.

- Cuvillier, A. (1956). *Dictionnaire philosophique*. Paris: Armand Colin.
- Danchin, E., Charmantier, A., Champagne, F. A., Mesoudi, A., Pujol, B., & Blanchet, S. (2011). Beyond DNA: integrating inclusive inheritance into an extended theory of evolution. *Nat Rev Genet*, *12*(7), 475-486. doi: nrg3028 [pii]
- Danchin, É., Charmantier, A., Champagne, F. A., Mesoudi, A., Pujol, B., & Blanchet, S. (2011). Beyond DNA: integrating inclusive inheritance into an extended theory of evolution. *Nat Rev Genet*, *12*(7), 475-486. doi: 10.1038/nrg3028
- Daniels, R., Hall, V., & Trounson, A. O. (2000). Analysis of gene transcription in bovine nuclear transfer embryos reconstructed with granulosa cell nuclei. *Biol Reprod*, *63*(4), 1034-1040. doi: 10.1095/biolreprod63.4.1034
- Dastur, F. (2003). *Heidegger et la question anthropologique*. Louvain-Paris: Peeters.
- Day, T., & Bonduriansky, R. (2011). A unified approach to the evolutionary consequences of genetic and nongenetic inheritance. *Am Nat*, *178*(2), E18-36. doi: 10.1086/660911
- de Montera, B. (2003a). Génétique et éthique: le cas de l'animal cloné et transgénique *Questions de bioéthique* (Vol. 3, pp. 89-108): Cahiers du GRISÉ.
- de Montera, B. (2003b). Genomics and Ethics: The Case of Cloned and/or Transgenic Animals. *Comparative and Functional Genomics*, *4*, 537086. doi: 10.1002/cfg.243
- de Montera, B. (2006). Le clone : entre prédétermination, déphasage et différence ontologique, in Représentations du corps, le biologique et le vécu. Normes et normalités. Dir. G. Boëtsch, N. Chapuis-Lucciani, D. Chev. *Presses Universitaires de Nancy, France*, 69-72.
- de Montera, B. (2007). Le clonage animal : de l'animal de laboratoire, à l'animal de production à l'animal de compagnie. In M.-H. Parizeau, Chapouthier, G. (Ed.), *L'être humain, l'animal et la technique* (pp. 97-119). Québec: Les Presses de l'Université Laval.
- de Montera, B. (2009a). *Etude moléculaire des variations génétiques et épigénétiques de clones bovins*. Doctorat Thèse de 3ème cycle, Université Paris-Sud 11.
- de Montera, B. (2009b). *Etude moléculaire des variations génétiques et épigénétiques de clones bovins*. Thèse de doctorat. Université de Paris XI, Orsay, 245p.
- de Montera, B. (2014). L'hérédité épigénétique, un changement de paradigme? *Implications philosophiques*, in Dossier "Bergson ou la Science?", ISSN 2105-0864.
- de Montera, B. (2015). Qu'apporte l'épigénétique comme nouvelle discipline ? *L'Épigénétique. Compte-rendu de l'Audition publique de l'OPECST du 16 juin 2015*. Paris: Assemblée nationale.
- de Montera, B. (2017). Pre-Political Topology Emerging from Biotechnology's Secretions. *Substance*, *46*(1)(142), 124-139.
- de Montera, B. (2022). Individuation et émergence : la venue à la vie des clones. *Théophilyon*, *XXVII*(2), [accepté].
- de Montera, B. (2022). Individuation et émergence : la venue à la vie du clone. *Theophilyon*, *XXVII*(2) [accepté].
- de Montera, B., El Zeihery, D., Muller, S., Jammes, H., Brem, G., Reichenbach, H. D., . . . Hiendleder, S. (2010). Quantification of leukocyte genomic 5-methylcytosine levels reveals epigenetic plasticity in healthy adult cloned cattle. *Cell Reprogram*, *12*(2), 175-181. doi: 10.1089/cell.2009.0062 [doi]
- de Montera, B., El Zeihery, D., Müller, S., Jammes, H., Brem, G., Reichenbach, H. D., . . . Hiendleder, S. (2010). Quantification of leukocyte genomic 5-methylcytosine levels reveals epigenetic plasticity in healthy adult cloned cattle. *Cell Reprogram*, *12*(2), 175-181. doi: 10.1089/cell.2009.0062
- de Montera, B., Fournier, E., Shojaei Saadi, H. A., Gagné, D., Laflamme, I., Blondin, P., . . . Robert, C. (2013). Combined methylation mapping of 5mC and 5hmC during early embryonic stages in bovine. *BMC Genomics*, *14*, 406. doi: 10.1186/1471-2164-14-406
- Debru, C. (2003). *Le possible et les biotechnologies. Essai de philosophie dans les sciences*. Paris: PUF.
- Declan, B. (1998). French clone provide support for Dolly. [News]. *Nature*, *392*, 113.
- Dekeuwer, C. (2019). Introduction. Qu'est-ce que la philosophie de terrain? *Éthique, politique, religions – 2, Le terrain en philosophie, quelles méthodes pour quelle éthique ?* (Vol. 15, pp. 9-15).
- Deleuze, G. (1994). *Le bergsonisme*. Paris: PUF.

- Delord, J. (2010). *L'extinction d'espèce, histoire d'un concept & enjeux éthiques*. Paris: Publications scientifiques du Muséum national d'Histoire naturelle.
- Descartes, R. (1953). Règles pour la direction de l'esprit (B. Leduc, Trans.). In A. Bridoux (Ed.), *Œuvres complètes*. Paris: Gallimard.
- Descartes, R. (1963). *Traité du monde*. Paris: Garnier.
- Deutsch, J. (2012). *Le gène. Un concept en évolution*. Paris: Seuil.
- Dolinoy, D. C., Das, R., Weidman, J. R., & Jirtle, R. L. (2007). Metastable epialleles, imprinting, and the fetal origins of adult diseases. *Pediatr Res*, 61(5 Pt 2), 30R-37R. doi: 10.1203/pdr.0b013e31804575f7 [doi]
- Duhl, D. M., Vrieling, H., Miller, K. A., Wolff, G. L., & Barsh, G. S. (1994). Neomorphic agouti mutations in obese yellow mice. *Nat Genet*, 8(1), 59-65. doi: 10.1038/ng0994-59
- Duns Scot, J. (2005). [1295] *Le principe d'individuation* (G. Sondag, Trans.). Paris: Vrin.
- Dupré, J. (2012). *Processes of life. Essays in the philosophy of biology*. New York: Oxford University Press.
- Fagot-Largeault, A. (1985). *L'homme bio-éthique*. Compiègne: Maloine.
- Fagot-Largeault, A. (1993). Normativité biologique et normativité sociale. In J.-P. Changeux (Ed.), *Les Fondements naturels de l'éthique* (pp. 193-225). Paris: Odile Jacob.
- Fagot-Largeault, A. (1994). L'individuation en biologie. *Gilbert Simondon. Une pensée de l'individuation et de la technique*, 19-54.
- Fagot-Largeault, A. (1997). Les problèmes du relativisme moral. In J.-P. Changeux (Ed.), *Une même éthique pour tous?* Paris: O. Jacob.
- Fagot-Largeault, A. (2002). L'ordre du vivant. In D. Andler, Fagot-Largeault, A., Saint-Sernin, B. (Ed.), *Philosophies des Sciences I* (pp. 483-575). Paris: Gallimard.
- Fagot-Largeault, A. (2007). *Ontologie du devenir. I-4 Venir à l'être - Cesser d'être. Le devenir est génération et corruption.*, Paris.
- Fagot-Largeault, A. (2008). *Enrichissement ontologique. Epigénèse, émergence, créativité naturelle*. Paper presented at the Cours du Collège de France du 21 février 2008, Paris.
- Fagot-Largeault, A. (2021). *Ontologie du devenir. L'évolution, l'univers et le temps*. Paris: O. Jacob.
- Farmer, T., & Prekeris, R. (2022). New signaling kid on the block: the role of the postmitotic midbody in polarity, stemness, and proliferation. *Mol Biol Cell*, 33(3). doi: 10.1091/mbc.E21-06-0288
- Faucher, P., Dries, A., Mousset, P. Y., Leboyer, M., Dore, J., & Beracochea, D. (2022). Synergistic effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG, glutamine, and curcumin on chronic unpredictable mild stress-induced depression in a mouse model. *Benef Microbes*, 13(3), 253-264. doi: 10.3920/bm2021.0188
- Fazzari, M. J., & Grealis, J. M. (2010). Introduction to epigenomics and epigenome-wide analysis. *Methods Mol Biol*, 620, 243-265. doi: 10.1007/978-1-60761-580-4_7 [doi]
- Flatscher, R., Frajman, B., Schonswetter, P., & Paun, O. (2012). Environmental heterogeneity and phenotypic divergence: can heritable epigenetic variation aid speciation? *Genet Res Int*, 2012, 698421. doi: 10.1155/2012/698421 [doi]
- Flemming, W. (1878). Zur Kenntniss der Zelle und ihrer Theilungs-Erscheinungen. *Schriften des Naturwissenschaftlichen Vereins für Schleswig-Holstein*, 3, 23-27.
- Foucault, M. (1969). *L'archéologie du savoir*. Paris: Gallimard.
- Foucault, M. (1971). *L'ordre du discours. Leçon inaugurale au Collège de France du 2 décembre 1970*. Paris: Gallimard.
- François, P. (2015). *Loué sois-tu. Encyclique sur l'écologie*. Paris: Editions de l'Emmanuel et Editions Quasar.
- Gagnon, P., Gullermin, M., Georgeon, O., Vidal, J. R., & de Montera, B. (2020). *Acquisition of Autonomy in Biotechnology and Artificial Intelligence*. Paper presented at the IDREC Conference, Orlando, USA.
- Gayon, J. (1999). La philosophie et la biologie. In A. Jacob (Ed.), *Encyclopédie philosophique universelle* (Vol. IV, pp. 2152-2171). Paris PUF.
- Gayon, J. (2009). De l'économie à la biologie et retour: la sélection naturelle. *L'unité des sciences aujourd'hui, Thierry Martin (éd.)*, 13-25.
- Gillot, P. (2003). Corps et individualité dans la philosophie de Spinoza. *Methodos. Savoirs et textes*(3).

- Gnassounou, B., Kistler, M. (Ed.). (2005). *Causes, pouvoirs, dispositions en philosophie. Le retour des vertus dormitives*. Paris: PUF.
- Grassé, P.-P. (2000). *Zoologie. Vertébrés*. Paris: Masson.
- Gurdon, J., & Murdoch, A. (2008). Nuclear Transfer and iPS May Work Best Together. *Cell Stem Cell*, 2(2), 135-138.
- Gurdon, J. B. (1962a). The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. *Journal of embryology and experimental morphology*, 10, 622-640.
- Gurdon, J. B. (1962b). Multiple genetically identical frogs. *The Journal of heredity*, 53(1), 5-9. doi: 10.1093/oxfordjournals.jhered.a107117
- Gurdon, J. B. (1981). Molecular mechanisms in the control of gene expression during development. *Biochem Soc Trans*, 9(1), 13-21. doi: 10.1042/bst0090013
- Gurdon, J. B., Laskey, R. A., & Reeves, O. R. (1975). The developmental capacity of nuclei transplanted from keratinized skin cells of adult frogs. *J Embryol Exp Morphol*, 34(1), 93-112.
- Gurdon, J. B., & Melton, D. A. (1981). Gene Transfer in Amphibian Eggs and Oocytes (Vol. 15, pp. 189-218).
- Haeckel, E. (1910). *The wonders of Life. A popular study of philosophicla biology*. (J. MacCabe, Trans.). London: Watts & Co.
- Halfmann, R., & Lindquist, S. (2010). Epigenetics in the extreme: prions and the inheritance of environmentally acquired traits. *Science*, 330(6004), 629-632. doi: 330/6004/629 [pii]
- Harris, R. A., Wang, T., Coarfa, C., Nagarajan, R. P., Hong, C., Downey, S. L., . . . Costello, J. F. (2010). Comparison of sequencing-based methods to profile DNA methylation and identification of monoallelic epigenetic modifications. *Nat Biotechnol*, 28(10), 1097-1105. doi: nbt.1682 [pii]
- Hasok, C. (2018). *To generate scientific knowledge where science itself falls to do so*. Paper presented at the 1er colloque PhilinBioMed des 23 et 24 novembre 2018, Bordeaux.
- Hayat, S., Lyon-Caen, J., Tarragoni, F. (2018). La singularité. *Tracés. Revue de Sciences humaines*, 34, 7-21.
- Helenterä, H. (2010). The price equation and extended inheritance. *Philos. Theory Biol.*, 2(1-17).
- Hellyer, A., Leadlay, P. F., & Slabas, A. R. (1992). Induction, purification and characterisation of acyl-ACP thioesterase from developing seeds of oil seed rape (*Brassica napus*). *Plant Mol Biol*, 20(5), 763-780. doi: 10.1007/bf00027148
- Herben, T., Suda, J., & Klimešová, J. (2017). Polyploid species rely on vegetative reproduction more than diploids: A re-examination of the old hypothesis. *Annals of botany*, 120(2), 341-349. doi: 10.1093/aob/mcx009
- Heyman, Y., Chavatte-Palmer, P., Vignon, X., Richard, C., & Renard, J. P. (2005). Le clonage somatique: Un état des lieux chez les bovins et les petits ruminants. *Productions animales (Paris. 1988)*, 18(5), 339-354.
- Heyman, Y., & Renard, J. P. (1996). Cloning of domestic species. *Animal Reproduction Science*, 42(1), 427-436. doi: [https://doi.org/10.1016/0378-4320\(96\)01528-X](https://doi.org/10.1016/0378-4320(96)01528-X)
- Holliday, R. (2006). Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics*, 1(2), 76-80. doi: 10.4161/epi.1.2.2762
- Holliday, R., & Pugh, J. E. (1975). DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science*, 187(4173), 226-232.
- Hottois, G. (1998). Is cloning the absolute evil? *Hum Reprod Update*, 4(6), 787-790. doi: 10.1093/humupd/4.6.787
- Hull, D. L. (1978). Matter of Individuality. *Philos. Sci.*, 45, 339-441.
- Hull, D. L. (1992). Individual. In E. Fox-Keller, Llyod, E. (Ed.), *Keywords in Evolutionary Biology* (pp. 181-187). Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Humpherys, D., Eggan, K., Akutsu, H., Hochedlinger, K., Rideout, W. M., III, Biniszkiwicz, D., . . . Jaenisch, R. (2001). Epigenetic Instability in ES Cells and Cloned Mice (Vol. 293, pp. 95-97).
- Huneman, P., & Nicoglou, A. (2020). L'identité dans les sciences (pp. 35-). Paris: Gallimard.
- Hunyadi, M. (2004). *Je est un clone. L'éthique à l'épreuve des biotechnologies*. Paris: Seuil.
- Illmensee, K., & Hoppe, P. C. (1981). Nuclear transplantation in mus musculus: Developmental potential of nuclei from preimplantation embryos. *Cell*, 23(1), 9-18.

- Jablonka, E., Lamb M. J. (2005). *Evolution in Four Dimensions. Genetic, Epigenetic, Behavioral, and Symbolic Variation in the History of Life*. Cambridge, Massachusetts and London, England: The MIT Press.
- Jablonka, E., Lamb M. J. (2014). *Evolution in Four Dimensions. Genetic, Epigenetic, Behavioral, and Symbolic Variation in the History of Life*. Cambridge, Massachusetts and London, England: The MIT Press.
- Jablonka, E., & Lamb, M. J. (2002). The changing concept of epigenetics. *Ann N Y Acad Sci*, 981, 82-96. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04913.x
- Jankélévitch, V. (1977). *La mort*. Paris: Flammarion.
- Jarosz, D. F., & Lindquist, S. (2010). Hsp90 and environmental stress transform the adaptive value of natural genetic variation. *Science*, 330(6012), 1820-1824. doi: 10.1126/science.1191111
- Joehanes, R., Just, A. C., Marioni, R. E., Pilling, L. C., Reynolds, L. M., Mandaviya, P. R., . . . London, S. J. (2016). Epigenetic Signatures of Cigarette Smoking. *Circ Cardiovasc Genet*, 9(5), 436-447. doi: 10.1161/circgenetics.116.001506
- Johannes, F., Colot, V., & Jansen, R. C. (2008). Epigenome dynamics: a quantitative genetics perspective. *Nat Rev Genet*, 9(11), 883-890.
- Johannsen, W. (1911). The genotype conception of heredity. *Am. Nat.*, 45, 129-159.
- Jonas, H. (2013). Biotechnologies. Une vision anticipatrice (B. de Montera, Trans.). In D. Bazin, Depré O. (Ed.), [1965-1973] *Essais Philosophiques. Du credo ancien à l'homme technologique* (pp. 191-222). Paris: Vrin.
- Junien, C. (2015). *PREMIERE TABLE RONDE : L'EPIGENETIQUE : SON APPORT DANS LA COMPREHENSION FONDAMENTALE DE LA COMPLEXITE DU VIVANT, UNE REPONSE AUX QUESTIONS IRRÉSOLUES DE LA GENETIQUE ?* Paper presented at the Journée sur L'épigénétique : une nouvelle logique du vivant ? Compte-rendu de l'Audition publique de l'OPECST du 16 juin 2015, Paris.
- Junien, C. (2016). ch. I L'essor de l'épigénétique peut-il contribuer à l'amélioration des politiques de santé ? Table-ronde n°1 : Le point de vue de la communauté scientifique et médicale. *L'épigénétique, Compte-rendu de l'audition publique du 25 novembre 2015, Les rapports de l'OPECST, Assemblée nationale, 2016, à paraître*.
- Kaminsky, Z. A., Tang, T., Wang, S. C., Ptak, C., Oh, G. H., Wong, A. H., . . . Petronis, A. (2009). DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. *Nat Genet*, 41(2), 240-245. doi: 10.1038/ng.286
- Kant, E. (1985). Réponse à Eberhard *Œuvres philosophiques* (Vol. II, pp. 1351-1353). Paris: Gallimard.
- Kiefer, H., Sellem, E., Bonnet-Garnier, A., Pannetier, M., Costes, V., Schibler, L., & Jammes, H. (2021). The epigenome of male germ cells and the programming of phenotypes in cattle. *Anim Front*, 11(6), 28-38. doi: 10.1093/af/vfab062
- Klironomos, F. D., Berg, J., & Collins, S. (2013). How epigenetic mutations can affect genetic evolution: model and mechanism. *Bioessays*, 35(6), 571-578. doi: 10.1002/bies.201200169
- Kripke, S. (1980). *Namely and Necessity*. Blackwell.
- Kuhn, T. S. (1962). *La Structure des révolutions scientifiques* (L. Meyer, Trans. 1983 ed.). Paris: Flammarion.
- Kuzawa, C. W., & Thayer, Z. M. (2011). Timescales of human adaptation: the role of epigenetic processes. *Epigenomics*, 3(2), 221-234. doi: 10.2217/epi.11.11
- Labeyrie, V., Antona, M., Baudry, J., Bazile, D., Bodin, Ö., Caillon, S., . . . Thomas, M. (2021). Networking agrobiodiversity management to foster biodiversity-based agriculture. A review. *Agronomy for Sustainable Development*, 41(1). doi: 10.1007/s13593-020-00662-z
- Laland, K. N., Uller, T., Feldman, M. W., Sterelny, K., Müller, G. B., Moczek, A., . . . Odling-Smee, J. (2015). The extended evolutionary synthesis: its structure, assumptions and predictions. *Proc Biol Sci*, 282(1813), 20151019. doi: 10.1098/rspb.2015.1019
- Lanza, R. P., Cibelli, J. B., Faber, D., Sweeney, R. W., Henderson, B., Nevala, W., . . . Wettstein, P. J. (2001). Cloned cattle can be healthy and normal. *Science*, 294(5548), 1893-1894.
- Laplane, L. (2018). *What kind of property is stemness?* Paper presented at the 1er colloque PhilinBioMed des 23-24 novembre 2018, Bordeaux.
- Laplane, L., Solary, E. (2019). Towards a classification of stem cells. *Elife*, 8.

- Larrère, R. (2000). Faut-il avoir peur du génie génétique ? In U. d. Strasbourg (Ed.), *Cahiers Philosophiques de Strasbourg* (pp. 11-48). Strasbourg.
- Le Douarin, N. (2000). *Des chimères, des clones et des gènes*. Paris: O. Jacob.
- Lecourt, D. (1969). *Epistémologie historique de Gaston Bachelard*. Paris: Vrin.
- Li, Y., Fan, Z., Meng, Y., Liu, S., & Zhan, H. (2022). Blood-based DNA methylation signatures in cancer: A systematic review. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1869(1), 166583. doi: 10.1016/j.bbdis.2022.166583
- Lin, L., Li, Q., Zhang, L., Zhao, D., Dai, Y., & Li, N. (2008). Aberrant epigenetic changes and gene expression in cloned cattle dying around birth. *BMC Dev Biol*, 8(1), 14.
- Lister, R., & Ecker, J. R. (2009). Finding the fifth base: Genome-wide sequencing of cytosine methylation. *Genome Research*, 19(6), 959-966. doi: 10.1101/gr.083451.108
- Liu, Z., Cai, Y., Wang, Y., Nie, Y., Zhang, C., Xu, Y., . . . Sun, Q. (2018). Cloning of Macaque Monkeys by Somatic Cell Nuclear Transfer. *Cell*, 172(4), 881-887.e887. doi: 10.1016/j.cell.2018.01.020
- Lowe, E. J. (2002). *A Survey of Metaphysics* Oxford: Oxford University Press.
- Loyola-Vargas, V. M. (2016). *Somatic Embryogenesis: Fundamental Aspects and Applications*: Springer.
- Malabou, C. (2014). *Avant demain. Epigénèse et rationalité*. Paris: PUF.
- Malin, K., Witkowska-Piłaszewicz, O., & Papis, K. (2022). The many problems of somatic cell nuclear transfer in reproductive cloning of mammals. *Theriogenology*, 189, 246-254. doi: 10.1016/j.theriogenology.2022.06.030
- Mallory, A. C., & Vaucheret, H. (2006). Functions of microRNAs and related small RNAs in plants. *Nat Genet*, 38 Suppl, S31-36. doi: ng1791 [pii]
- Mameli, M. (2004). Nongenetic Selection and Nongenetic Inheritance. *Birt J Phil Sc*(55), 35-71.
- Materese, F., Carillo-de Santa Pau, E. and Stunnenberg, H.G. (2011). 5-hydroxymethylcytosine: a new kid on the epigenetic block? *Mol. Syst. Biol.*, 7, 562.
- Matsui, H. (2014). L'individualité biologique chez Bergson. In S. Favreau (Ed.), *Bergson ou la science? Paris: Implications philosophiques – ISSN 2105-0864*
- Matsuzaki, K., Deng, G., Tanaka, H., Kakar, S., Miura, S., & Kim, Y. S. (2005). The relationship between global methylation level, loss of heterozygosity, and microsatellite instability in sporadic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 11(24 Pt 1), 8564-8569. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-05-0859
- Mayr, E. (1961). Cause and effect in biology. *Science*, 134(3489), 1501-1506. doi: 10.1126/science.134.3489.1501
- Mayr, E. (1989). [1982] *Histoire de la biologie. Diversité, évolution et hérédité*. (M. Blanc, Trans.). Paris: Fayard.
- McGuigan, K., & Sgro, C. M. (2009). Evolutionary consequences of cryptic genetic variation. *Trends Ecol Evol*, 24(6), 305-311. doi: S0169-5347(09)00085-8 [pii]
- Merleau-Ponty, M. (1996). [1948] *La métaphysique dans l'homme. Sens et non-sens*. Paris: Gallimard.
- Mitalipov, S. M., & Wolf, D. P. (2006). Nuclear transfer in nonhuman primates. *Methods Mol Biol*, 348, 151-168. doi: 10.1007/978-1-59745-154-3_10
- Mittwoch, U. (1978). Parthenogenesis. *J Med Genet*, 15(3 %U <http://jmg.bmj.com> %8 June 1, 1978), 165-181.
- Mohn, F., & Schübeler, D. (2009). Genetics and epigenetics: stability and plasticity during cellular differentiation. *Trends Genet*, 25(3), 129-136. doi: 10.1016/j.tig.2008.12.005
- Monk, D., Mackay, D. J. G., Eggermann, T., Maher, E. R., & Riccio, A. (2019). Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact. *Nat Rev Genet*, 20(4), 235-248. doi: 10.1038/s41576-018-0092-0
- Monk, M. (1988). Genomic imprinting. *Genes Dev*, 2(8), 921-925. doi: 10.1101/gad.2.8.921
- Morange, M. (2014). L'épigénétique. *Études, novembre*(11), 45-55. doi: 10.3917/etu.4210.0045
- Morgan, H. D., Sutherland, H. G., Martin, D. I., & Whitelaw, E. (1999). Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse. *Nat Genet*, 23(3), 314-318. doi: 10.1038/15490 [doi]
- Morgan, T. (1915). *The Mechanism of Mendelian Heredity*. Henry Holt (éd.), New York.

- Moshe Szyf, P. M. M. J. M. (2008). The social environment and the epigenome (Vol. 49, pp. 46-60).
- Nef, F. (2007). Présentation. In E. N. Garcia, F. (Ed.), *Métaphysique contemporaine. Propriétés, mondes possibles et personnes* (pp. 7-28). Paris: Vrin.
- Nguyen, T. T., Nguyen, B. X., & Stranzinger, G. (2005). Characterization of G-banded chromosomes of a female saola (*Pseudoryx nghetinhensis*, $2n = 50$) and X chromosome identification by means of fluorescent in situ hybridization. *Cytogenet Genome Res*, *109*(4), 502-506.
- Ni, M., Decrulle, A. L., Fontaine, F., Demarez, A., Taddei, F., & Lindner, A. B. (2012). Pre-disposition and epigenetics govern variation in bacterial survival upon stress. *PLoS Genet*, *8*(12), e1003148. doi: 10.1371/journal.pgen.1003148
- Nicoglou, A. (2018). Waddington's epigenetics or the pictorial meetings of development and genetics. *Hist Philos Life Sci*, *40*(4), 61. doi: 10.1007/s40656-018-0228-8
- Nicoglou, A., & Merlin, F. (2017). Epigenetics: A way to bridge the gap between biological fields. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.*(66), 73-82.
- Ohgane, J., Wakayama, T., Kogo, Y., Senda, S., Hattori, N., Tanaka, S., . . . Shiota, K. (2001). DNA methylation variation in cloned mice. *Genesis*, *30*(2), 45-50.
- Paldi, A. (2009). *L'hérédité sans gènes*. Grenoble: Le Pommier.
- Parfit, D. (1971). Personal Identity. *The Philosophical Review*, *80*(1), 3-27.
- Peaston, A. E., & Whitelaw, E. (2006). Epigenetics and phenotypic variation in mammals. *Mamm Genome*, *17*(5), 365-374.
- Pellegrin, P. (1982). *La classification des animaux chez Aristote. Statut de la biologie et unité de l'aristotélisme* Paris: Les Belles Lettres.
- Pellegrin, P. (1995). Introduction. In P. Pellegrin (Ed.), *Aristote. Parties des animaux. Livre I*. Paris: Flammarion.
- Pellegrin, P. (2007). *Dictionnaire Aristote*. Paris: Ellipses.
- Pennisi, E. (1997). The lamb that roared. *Science*, *278*(5346), 2038-2039. doi: 10.1126/science.278.5346.2038
- Perru, O. (2006). Aux origines des recherches sur la symbiose vers 1868-1883. *Revue d'histoire des sciences*, *59*(1), 5-27.
- Philibert, R. A., Beach, S. R., & Brody, G. H. (2014). The DNA methylation signature of smoking: an archetype for the identification of biomarkers for behavioral illness. *Nebr Symp Motiv*, *61*, 109-127. doi: 10.1007/978-1-4939-0653-6_6
- Pierce, B. A. (2011). *L'essentiel de la génétique* (R. Cunin, Trans. 2012 ed.). Bruxelles: De Boeck.
- Plotin. (2002). *Traité, 1-6* (L. Brisson, Pradeau, J.-F., Trans.). Paris: Flammarion.
- Plutarque. (1853). *La vie des hommes illustres* (A. Pierron, Trans. Vol. tome 1).
- Polderman, T. J., Benyamin, B., de Leeuw, C. A., Sullivan, P. F., van Bochoven, A., Visscher, P. M., & Posthuma, D. (2015). Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet*, *47*(7), 702-709. doi: 10.1038/ng.3285
- Pontarotti, G. (2014). L'hérédité au-delà des gènes : vers l'obsolescence de la distinction inné-acquis ? *Raison présente*, *192*(4), 87-97. doi: 10.3917/rpre.192.0087
- Pontarotti, G., Mossio, M., & Pocheville, A. (2022). The genotype–phenotype distinction: from Mendelian genetics to 21st century biology. *Genetica*, *150*(3), 223-234. doi: 10.1007/s10709-022-00159-5
- Pradeu, T. (2009). *Les limites du soi. Immunologie et identité biologique*. Paris et Montréal: Vrin & Les Presses de l'Université de Montréal.
- Pradeu, T. (2016). Organisms or biological individuals? Combining physiological and evolutionary individuality. *Biology & Philosophy*, *31*(6), 797-817.
- Rando, O., Verstrepen, KJ. (2007). Timescales of genetic and epigenetic inheritance. *Cell*, *128*(4), 655-668.
- Rassoulzadegan, M., Grandjean, V., Gounon, P., Vincent, S., Gillot, I., & Cuzin, F. (2006). RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. *Nature*, *441*(7092), 469-474. doi: nature04674 [pii]
- Ratel, D., Ravanat, J.L., Berger, F., Wion, D. (2006). N6-methyladenine: the other methylated base of DNA. *Bioessays*, *28*(3), 309-315.

- Rebollo, R., Horard, B., Hubert, B., & Vieira, C. (2010). Jumping genes and epigenetics: Towards new species. *Gene*, *454*(1-2), 1-7. doi: 10.1016/j.gene.2010.01.003
- Reik, W. (2007). Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature*, *447*(7143), 425-432.
- Renard, J. P. (1998). Chromatin remodelling and nuclear reprogramming at the onset of embryonic development in mammals. *Reprod Fertil Dev*, *10*(7-8), 573-580.
- Renard, J. P., Chastant, S., Chesne, P., Richard, C., Marchal, J., Cordonnier, N., . . . Vignon, X. (1999). Lymphoid hypoplasia and somatic cloning. *Lancet*, *353*(9163), 1489-1491.
- Renard, J. P., Zhou, Q., LeBourhis, D., Chavatte-Palmer, P., Hue, I., Heyman, Y., & Vignon, X. (2002). Nuclear transfer technologies: between successes and doubts. *Theriogenology*, *57*(1), 203-222.
- Renard, J. P. a. V. X. (2001a). Le clonage animal *La reproduction chez les Mammifères et l'Homme* (INRA Editions ed., pp. 390-409): Ellipses.
- Renard, J. P. a. V. X. (2001b). Le clonage animal. *La reproduction chez les Mammifères et l'Homme* (INRA Editions ed., pp. 390-409). Paris: Ellipses.
- Richards, C. L., Bossdorf, O., & Pigliucci, M. (2010). What Role Does Heritable Epigenetic Variation Play in Phenotypic Evolution? *BioScience*, *60*(3), 232-237. doi: 10.1525/bio.2010.60.3.9
- Richards, E. J. (2006). Inherited epigenetic variation [mdash] revisiting soft inheritance. *Nat Rev Genet*, *7*(5), 395-401.
- Riggs, A. D. (1975). X inactivation, differentiation, and DNA methylation. *Cytogenet Cell Genet*, *14*(1), 9-25. doi: 10.1159/000130315
- Roques, M. (2016). Duns Scot (A). In M. Kristanek (Ed.), *l'Encyclopédie philosophique*.
- Rossignol, J.-L. (1992). [1975] *Génétique*. Paris: Masson.
- Rostand, J. (1956). Sur l'histoire des idées relatives à la parthénogenèse dans l'espèce humaine. *Revue d'histoire des sciences et de leurs applications*, *9*(3), 221-235.
- Rostand, J. (1968). *La parthénogenèse (ou reproduction virginale) des Vertébrés*: Université de Paris.
- Rudall, P. J., & Bateman, R. M. (2003). Evolutionary change in flowers and inflorescences: evidence from naturally occurring terata. *Trends Plant Sci*, *8*(2), 76-82. doi: 10.1016/s1360-1385(02)00026-2
- Rutherford, S. L., & Lindquist, S. (1998). Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, *396*(6709), 336-342. doi: 10.1038/24550 [doi]
- Ryder, O. A., Thomas, S., Judson, J. M., Romanov, M. N., Dandekar, S., Papp, J. C., . . . Chemnick, L. G. (2021). Facultative Parthenogenesis in California Condors. *J Hered*, *112*(7), 569-574. doi: 10.1093/jhered/esab052
- Sandøe, P., & Svendsen, O. (1998). Animal burdens versus human benefits--how should the ethical limits be drawn for use of animals as models in toxicology? *Arch Toxicol Suppl*, *20*, 31-40. doi: 10.1007/978-3-642-46856-8_3
- Sani, E., Herzyk, P., Perrella, G., Colot, V., & Amtmann, A. (2013). Hyperosmotic priming of Arabidopsis seedlings establishes a long-term somatic memory accompanied by specific changes of the epigenome. *Genome Biol*, *14*(6), R59. doi: 10.1186/gb-2013-14-6-r59
- Sartenaer, O. (2010). Définir l'émergence. *Revue des questions scientifiques*, *181*(3), 371-404.
- Selokar, N. L., Sharma, P., Saini, M., Sheoran, S., Rajendran, R., Kumar, D., . . . Yadav, P. S. (2019). Successful cloning of a superior buffalo bull. *Scientific Reports*, *9*(1), 11366. doi: 10.1038/s41598-019-47909-8
- Serandour, A. A., Avner, S., Oger, F., Bizot, M., Percevault, F., Lucchetti-Miganeh, C., . . . Salbert, G. (2012). Dynamic hydroxymethylation of deoxyribonucleic acid marks differentiation-associated enhancers. *Nucleic Acids Res*, *40*(17), 8255-8265. doi: gks595 [pii]
- Seydoux, G., & Braun, R. E. (2006). Pathway to Totipotency: Lessons from Germ Cells. *Cell*, *127*(5), 891-904. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.016
- Sgro, C. M., Wegener, B., & Hoffmann, A. A. (2010). A naturally occurring variant of Hsp90 that is associated with decanalization. *Proc Biol Sci*, *277*(1690), 2049-2057. doi: rspb.2010.0008 [pii]
- Shin, T., Kraemer, D., Pryor, J., Liu, L., Rugila, J., Howe, L., . . . Westhusin, M. (2002). A cat cloned by nuclear transplantation. *Nature*, *415*(6874), 859.

- Shrenk, M. (2006). *Les dispositions*. Paris: CNRS Editions.
- Simondon, G. (1958). *Du mode d'existence des objets techniques* (2012 ed.). Paris: Aubier.
- Simondon, G. (2013). [1958] *L'individuation à la lumière des notions de forme et d'information* (3ème ed.). Grenoble: Jérôme Millon.
- Simondon, G. (2013). [2005] *L'individuation à la lumière des notions de forme et d'information*. Grenoble: Jérôme Millon.
- Skinner, M. K. (2014). Environmental stress and epigenetic transgenerational inheritance. *BMC Med*, 12, 153. doi: 10.1186/s12916-014-0153-y
- Skinner, M. K., Gurerrero-Bosagna, C., Haque, M. M., Nilsson, E. E., Koop, J. A., Knutie, S. A., & Clayton, D. H. (2014). Epigenetics and the evolution of Darwin's Finches. *Genome Biol Evol*, 6(8), 1972-1989. doi: 10.1093/gbe/evu158
- Skinner, M. K., & Nilsson, E. E. (2021). Role of environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance in evolutionary biology: Unified Evolution Theory. *Environ Epigenet*, 7(1), dvab012. doi: 10.1093/eep/dvab012
- Slack, J. M. W. (2002). Conrad Hal Waddington: the last Renaissance biologist? *Nat Rev Genet*, 3(11), 889-895.
- Slater, M. H. (2015). Natural Kindness. *Br J Philos Sci*, 66(2), 375-411.
- Sober, E. (1984). *The Nature of Selection: Evolutionary Theory in Philosophical Focus*. Chicago: University of Chicago Press.
- Sollars, V., Lu, X., Xiao, L., Wang, X., Garfinkel, M. D., & Ruden, D. M. (2003). Evidence for an epigenetic mechanism by which Hsp90 acts as a capacitor for morphological evolution. *Nat Genet*, 33(1), 70-74. doi: 10.1038/ng1067 [doi]
- Soupart, P., Anderson, M. L., Albert, D. H., Coniglio, J. G., & Repp, J. E. (1979). Accumulation, nature, and possible functions of the malachite green affinity material in ejaculated human spermatozoa. *Fertil Steril*, 32(4), 450-454.
- Souriau, E. (2009). [1943] *Les différents modes d'existence*. Paris: PUF.
- Spemann, H., & Mangold, H. (2001). Induction of embryonic primordia by implantation of organizers from a different species. 1923. *Int J Dev Biol*, 45(1), 13-38.
- Spinoza, B. (1965). [1677] *Œuvres. Ethique* (C. Appuhn, Trans. Vol. 3). Paris: Garnier-Frères & Flammarion.
- Streisinger, G., Okada, Y., Emrich, J., Newton, J., Tsugita, A., Terzaghi, E., & Inouye, M. (1966). Frameshift mutations and the genetic code. This paper is dedicated to Professor Theodosius Dobzhansky on the occasion of his 66th birthday. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 31, 77-84.
- Su, Y. H., Tang, L. P., Zhao, X. Y., & Zhang, X. S. (2021). Plant cell totipotency: Insights into cellular reprogramming. *Journal of integrative plant biology*, 63(1), 228-243. doi: 10.1111/jipb.12972
- Sundar, V., Ramasamy, T., Doke, M., & Samikkannu, T. (2022). Psychostimulants influence oxidative stress and redox signatures: the role of DNA methylation. *Redox Rep*, 27(1), 53-59. doi: 10.1080/13510002.2022.2043224
- Suomalainen, E. (1950). Parthenogenesis in animals. *Adv Genet*, 3, 193-253.
- Surani, M. A., Barton, S. C., & Norris, M. L. (1986). Nuclear transplantation in the mouse: heritable differences between parental genomes after activation of the embryonic genome. *Cell*, 45(1), 127-136. doi: 10.1016/0092-8674(86)90544-1
- Tagu, D., Moussard, C. (2003). *Principes des techniques de biologie moléculaire*. Paris: INRA Editions.
- Tal, O., Kiski, E., & Jablonka, E. (2010). Epigenetic contribution to covariance between relatives. *Genetics*, 184(4), 1037-1050. doi: 10.1534/genetics.109.112466
- Tanioka, H., Mori, Y., Tanaka, T., Yasui, K., Kimura, K., Umeda, Y., . . . Nagasaka, T. (2022). Genomically stable gastric cancer characterized by hypomethylation in Wnt signal cascade. *Oncology*. doi: 10.1159/000527098
- Tassin, J. (2018). *Penser comme un arbre*. Paris: Odile Jacob.
- The Bovine HapMap, C., Gibbs, R. A., Taylor, J. F., Van Tassell, C. P., Barendse, W., Eversole, K. A., . . . Dodds, K. G. (2009). Genome-Wide Survey of SNP Variation Uncovers the Genetic Structure of Cattle Breeds (Vol. 324, pp. 528-532).

- Trut, L., Oskina, I., & Kharlamova, A. (2009). Animal evolution during domestication: the domesticated fox as a model. *Bioessays*, 31(3), 349-360. doi: 10.1002/bies.200800070
- van Fraassen, B. (2004). [1976] Sauver les phénomènes (G. Garreta, Trans.). In S. Laugier, Wagner, P. (Ed.), *Philosophie des sciences. Naturalismes et réalismes* (pp. 147-163). Paris: Vrin.
- Varela, F. J. (1979). *Principles of Biological Autonomy*. New-York: Elsevier North-Holland.
- Vignon, X., J.-P., Heyman, Y., Chavatte, P., Renard, J.-P. (2008). Biotechnologies de la reproduction : le clonage des animaux d'élevage *INRA Prod. Anim.*, 21(1), 33-44.
- Vogel, G., Angermann, H. (1994). [1984] *Atlas de biologie*. Paris: Librairie générale française.
- Vos, P., Hogers, R., Bleeker, M., Reijans, M., van de Lee, T., Hornes, M., . . . et al. (1995). AFLP: a new technique for DNA fingerprinting. *Nucleic Acids Res*, 23(21), 4407-4414.
- Waddington, C. (1957). The strategy of genes. *George Allen & Unwin (eds), London*.
- Waddington, C. H. (1939). *An Introduction to Modern Genetics*: London: Allen and Unwin and New York: Norton.
- Waddington, C. H. (1940). *Organisers and Genes*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Waddington, C. H. (1959). Evolutionary systems-animal and human. *Nature*, 183, 1634-1638.
- Waddington, C. H. (1961). *The Nature of Life*. London: Allen and Unwin.
- Wagler, J. (1830). *Natürliches system der Amphibien mit vorangehender classification der Säugthiere and Vögel*. München, Stuttgart, Tübingen: Cottaschen Buchhandlung, J. G.
- Wakayama, T., Perry, A. C. F., Zuccotti, M., Johnson, K. R., & Yanagimachi, R. (1998). Full-term development of mice from enucleated oocytes injected with cumulus cell nuclei. *Nature*, 394(6691), 369-374.
- Walker, E. (2007). The Semantics of Natural Kind Terms: How to Make Kripke's Theory Work. *University of Birmingham, 'Nature and its Classification' conference*.
- Watson, J. D., & Crick, F. H. (1953). The structure of DNA. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 18, 123-131. doi: 10.1101/sqb.1953.018.01.020
- Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., . . . Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*, 7(8), 847-854. doi: 10.1038/nn1276 [doi]
- West-Eberhard, M. (2003). *Developmental Plasticity and Evolution*. Oxford University Press, New-York.
- Whitehead, A. N. (1929). *Procès et réalité. Essai de cosmologie* (D. Janicaud, et al., Trans. 1995 ed.). Paris: Gallimard.
- Whitehead, A. N. (1938). *Modes of Thought*. New York, Mac Millan, Cambridge: Harvard University Press.
- Wieczorek, K., Kanturski, M., Sempruch, C., & Świątek, P. (2019). The reproductive system of the male and oviparous female of a model organism-the pea aphid, *Acyrtosiphon pisum* (Hemiptera, Aphididae). *PeerJ*, 7, e7573. doi: 10.7717/peerj.7573
- Wiggins, D. (1980). *Sameness and Substance*. Harvard: Harvard University Press.
- Wilmut, I. (2006). Are there any normal clones? *Methods Mol Biol*, 348, 307-318.
- Wilmut, I., Schnieke, A. E., McWhir, J., Kind, A. J., & Campbell, K. H. S. (1997). Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*, 385(6619), 810-813.
- Yi, S. V., & Goodisman, M. A. D. (2021). The impact of epigenetic information on genome evolution. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 376(1826), 20200114. doi: 10.1098/rstb.2020.0114
- Young, L. E., Sinclair, K. D., & Wilmut, I. (1998). Large offspring syndrome in cattle and sheep. *Rev Reprod*, 3(3), 155-163.
- Zheng, A., Bilbao, M., Sookram, J., Linden, K. M., Morgan, A. B., & Ostrovsky, O. (2022). Epigenetic drugs induce the potency of classic chemotherapy, suppress post-treatment re-growth of breast cancer, but preserve the wound healing ability of stem cells. *Cancer Biol Ther*, 23(1), 254-264. doi: 10.1080/15384047.2022.2052540
- Zonca, V. (2022). Symbiose, histoire d'une notion. *La Recherche*, 569, 18-23.

Webographie

(par ordre d'apparition dans le texte)

Base de données du NCBI : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

Aristote, Histoire des animaux, <http://remacle.org/bloodwolf/philosophes/Aristote/animaux1.htm#l>
(version consultée le 10/09/2022)

Le puceron vert du pois, <http://ephytia.inra.fr/fr/C/19995/Biocontrol-Biologie>

Immunité chez les tuniciers, http://html5.ens-lyon.fr/Acces/FormaVie/20150205/Ateliers/Dossier_At-6_2015.pdf

Immunité chez les fourmis, <https://www.larecherche.fr/immunit%C3%A9-les-fourmis-pratiquent-la-vaccination-sociale>
https://www.sciencesetavenir.fr/animaux/insectes/en-cas-d-infection-ces-fourmis-se-comportent-comme-les-cellules-du-systeme-immunitaire_119826

Converging Technologies for Improving Human Performance NANOTECHNOLOGY , BIOTECHNOLOGY , INFORMATION TECHNOLOGY AND COGNITIVE SCIENCE ; NSF/DOC-sponsored report, Edited by Mihail C. Roco and William Sims Bainbridge, National Science Foundation, June 2002, Arlington, Virginia, <https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/microsites/ostp/bioecon-%28%23%20023SUPP%29%20NSF-NBIC.pdf>

OCDE, Organisation de coopération et de développement économiques : <https://www.oecd.org/fr/sti/tech-emergentes/definitionstatistiqueidelabiotechnologiemiseajouren2005.htm>

Plutarque, Vies des hommes illustres, trad. Alexis Pierron, Charpentier, tome 1, 1853, https://fr.wikisource.org/wiki/Vies_des_hommes_illustres/Th%C3%A9s%C3%A9e

Clonage du cheval de Przewalski, <https://reviverestore.org/projects/przewalskis-horse/>

“The people cloning their pets”, mis en ligne le 29 mai 2022, <https://www.bbc.com/future/article/20220322-why-dont-we-hear-about-cloning-anymore>

Dominique Morello, « Le clonage animal : entre mythes et réalités », mis en ligne le 24 novembre 2016, <https://www.museum.toulouse.fr/-/le-clonage-animal-entre-mythes-et-realites>

Mariëtte le Roux, « Le clonage thérapeutique inspiré par Dolly n'était-il qu'un rêve ? », mis en ligne le 4 juillet 2016, <https://alimentation-generale.fr/analyse/le-clonage-therapeutique-inspire-par-dolly-netait-il-quun-reve/>

La réglementation européenne sur l'expérimentation animale 86/609/CEE, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/LSU/?uri=CELEX%3A31986L0609>

La Directive 98/44/CE sur la Protection juridique des inventions biotechnologiques, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/LSU/?uri=CELEX:31998L0044>

"L'Inra, père du veau cloné Marguerite, n'utilise plus cette technique", AFP Publié le 04/07/2016, <https://www.web-agri.fr/genetique/article/120543/l-inra-pere-du-veau-clone-marguerite-n-utilise-plus-cette-technique>

Les pinsons de Darwin, <https://bionum.univ-paris-diderot.fr/2019/06/04/les-pinsons-de-darwin-survol-de-la-theorie-de-levolution/>

Jean-Paul Renard, *Les Lauriers de l'INRA*, 2010 (extrait, <http://jobs.inra.fr/Nos-metiers/Portraits/Jean-Paul-Renard>)

DEWALQUE, Arnaud (dir.) ; LECLERCQ, Bruno (dir.) ; et SERON, Denis (dir.). La théorie des catégories : Entre logique et ontologie. Nouvelle édition [en ligne]. Liège : Presses universitaires de Liège, 2011 (généré le 27 octobre 2022). Disponible sur Internet : <http://books.openedition.org/pulg/6946> . ISBN : 9791036547768. DOI : <https://doi.org/10.4000/books.pulg.6946>.

Le projet MetaGenoPolis (MGP) : www.mgps.eu

La plateforme SOCA (UCLy – MGP): <https://www.ucl.fr/la-recherche/institut-chaire-projets-recherche/programmes-de-recherche/plateforme-soca-anr-metagenopolis/>