

LE DÉTERMINISME ET LES AVANCÉES DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE : CLAUDE BERNARD ACTUALISÉ

Tiasvi Yao Raoul AGBAVON

Maître-Assistant

Université Alassane Ouattara (Côte d'Ivoire)

raoulagbavon@hotmail.com

Résumé

Cet article interroge l'actualité du déterminisme expérimental de Claude Bernard à partir des développements contemporains de la thérapie génique. Si l'intervention sur le génome, qu'elle prenne la forme du transfert de gènes, de l'usage de vecteurs viraux ou des techniques d'édition comme CRISPR-Cas9, semble d'abord accomplir de manière exemplaire le projet d'une médecine orientée vers les causes, elle en révèle simultanément les limites conceptuelles. La pléiotropie, l'épigénétique, les effets hors cible et la dynamique des réseaux biologiques rendent en effet intenable une conception simple, linéaire et univoque de la causalité pathologique. En relisant Claude Bernard à nouveaux frais, et en distinguant le déterminisme comme exigence méthodologique d'intelligibilité du mécanisme comme réduction abusive de cette exigence, l'article propose l'idée d'un néo-déterminisme médical, à la fois systémique, relationnel et probabiliste. L'enjeu est de penser une médecine génomique capable d'articuler la profondeur causale de l'intervention, la complexité du vivant et l'exigence éthique de prudence.

Mots-clés : Claude Bernard, Déterminisme, Thérapie génique, Médecine expérimentale, Épigenétique.

The determinism and advances in gene therapy: Claude Bernard updated

Abstract

This article examines the contemporary relevance of Claude Bernard's experimental determinism in light of recent developments in gene therapy. While intervention on the genome, whether through gene transfer, the use of viral vectors, or editing techniques such as CRISPR-Cas9, initially appears to fulfil, in an exemplary way, the project of a medicine oriented toward causes, it simultaneously reveals its conceptual limits. Pleiotropy, epigenetics, off-target effects and the dynamics of biological networks make a simple, linear and univocal conception of pathological causality untenable. By rereading Claude Bernard from a renewed perspective, and by distinguishing determinism as a methodological requirement of intelligibility from mechanism as an abusive reduction of that requirement, the article proposes the idea of a medical neo-determinism that is at once systemic, relational and probabilistic. The issue at stake is to think genomic medicine in a way that can articulate the causal depth of intervention, the complexity of living systems and the ethical requirement of prudence.

Keywords : Claude Bernard, Determinism, Gene therapy, Experimental medicine, Epigenetics.

El determinismo y los avances de la terapia génica: Claude Bernard actualizado

Resumen

Este artículo examina la actualidad del determinismo experimental de Claude Bernard a partir de los desarrollos contemporáneos de la terapia génica. Si la intervención sobre el genoma, ya adopte la forma de transferencia de genes, del uso de vectores virales o de técnicas de edición como

CRISPR-Cas9, parece en un primer momento realizar de manera ejemplar el proyecto de una medicina orientada hacia las causas, al mismo tiempo revela sus límites conceptuales. La pleiotropía, la epigenética, los efectos fuera del objetivo y la dinámica de las redes biológicas vuelven, en efecto, insostenible una concepción simple, lineal y unívoca de la causalidad patológica. Al releer a Claude Bernard desde una perspectiva renovada, y al distinguir el determinismo como exigencia metodológica de inteligibilidad del mecanicismo como reducción abusiva de dicha exigencia, el artículo propone la idea de un neodeterminismo médico, a la vez sistémico, relacional y probabilístico. El desafío consiste en pensar una medicina genómica capaz de articular la profundidad causal de la intervención, la complejidad de lo vivo y la exigencia ética de prudencia.

Palabras clave : Claude Bernard, determinismo, terapia génica, medicina experimental, epigenética.

Introduction

Les développements contemporains de la thérapie génique, depuis les premiers protocoles de transfert de gènes jusqu'aux techniques d'édition du génome CRISPR-Cas9, rouvrent sous une forme inédite une question classique de l'épistémologie biomédicale : que signifie connaître causalement le vivant au point de pouvoir intervenir sur lui de manière rationnelle ? Cette interrogation prend d'autant plus de force que, « les maladies génétiques sont restées très longtemps des maladies considérées comme intraitables, si ce n'est pour atténuer les effets des symptômes les plus invalidants » (S. Aymé, 2018, p. 81). En donnant désormais à la médecine la possibilité d'agir non plus seulement sur les manifestations pathologiques, mais sur certaines de leurs conditions moléculaires, la thérapie génique paraît accomplir, avec une puissance technique sans précédent, l'idéal d'une médecine expérimentale orientée vers les causes. Ce déplacement s'inscrit plus largement dans l'essor des biotechnologies, puisque « depuis les années 1970, [les biotechnologies] se développent de manière significative, la science permettant de maîtriser davantage le vivant » (S. Abis, C. Hollemaert, 2018, p. 61). À cet égard, le dialogue avec Claude Bernard s'impose non comme un simple hommage historique, mais comme une épreuve conceptuelle décisive : son déterminisme expérimental fournit encore l'une des formulations les plus fortes de l'exigence d'intelligibilité scientifique du phénomène vital.

Cependant, l'actualité de ce cadre théorique ne va pas de soi. Si l'intervention génomique semble d'abord confirmer l'intuition bernardienne selon laquelle tout phénomène pathologique doit être rapporté à des conditions déterminées, car « il y a un déterminisme absolu dans les conditions d'existence des phénomènes naturels, aussi bien dans les corps vivants que dans les corps bruts » (J. Michel, 1991, p. 121), elle met simultanément au jour les limites d'un déterminisme pensé sur le mode de la linéarité, de l'univocité et de la localité causale. La pluralité des interactions génétiques, la pléiotropie, la modulation épigénétique de l'expression des gènes ainsi que la part d'incertitude attachée aux effets biologiques d'une modification ciblée obligent à demander si la thérapie génique accomplit véritablement le programme bernardien, si elle le déborde ou si elle impose plus radicalement d'en reformuler les présupposés. La question n'est donc pas seulement de savoir jusqu'où la médecine peut agir sur le vivant, mais sous quel régime d'intelligibilité elle peut légitimement prétendre le faire.

Dans cette perspective, il s'agira de soutenir que la thérapie génique constitue moins une réfutation du déterminisme bernardien qu'une actualisation critique de celui-ci : elle en reconduit l'exigence méthodologique d'explication causale, tout en en déplaçant profondément la signification vers une conception systémique, relationnelle et probabiliste des déterminations du vivant. Pour ce faire, il conviendra d'abord de revenir sur la signification épistémologique du déterminisme chez Claude Bernard et sur la fonction qu'y occupe l'intervention expérimentale sur le vivant. L'on examinera ensuite en quel sens la thérapie génique peut apparaître comme l'accomplissement contemporain d'un tel programme, avant de montrer que les savoirs issus de la génomique et de l'épigénétique en compliquent profondément l'économie conceptuelle. Il va sans dire qu'il sera possible alors de préciser les conditions dans lesquelles une réélaboration du déterminisme, dégagée du réductionnisme mécaniste sans renoncer à l'exigence de rationalité causale, permet de penser à nouveaux frais les enjeux scientifiques et éthiques de la médecine génomique.

1. Le déterminisme bernardien : fondements pour penser l'intervention sur le vivant

1.1. Les fondements du déterminisme expérimental

Chez Claude Bernard, le déterminisme ne désigne pas d'abord une thèse métaphysique sur l'essence ultime du vivant, mais un principe méthodologique sans lequel aucune science expérimentale ne saurait se constituer. Dans les êtres vivants comme dans les corps bruts, tout phénomène est lié à des conditions d'existence déterminées, de telle sorte qu'un fait n'accède à l'intelligibilité scientifique qu'à partir du moment où l'on peut en rechercher, isoler et reproduire les conditions. Comme le rappelle A. Sertillanges, « Le déterminisme est le vrai principe scientifique. [...] il ne reste plus à étudier que les conditions d'apparition des phénomènes » (A. Sertillanges, 1944, p. 142). En ce sens, le déterminisme bernardien ne supprime pas la complexité du vivant ; il fixe plutôt l'exigence régulatrice qui commande l'enquête scientifique. Il signifie que l'organisme ne doit pas être abandonné à l'opacité du donné, mais traité comme un champ de phénomènes dont les variations, pour complexes qu'elles soient, demeurent en droit explicables. Cette fonction épistémologique du déterminisme est décisive, car elle fonde la possibilité même d'une physiologie expérimentale et, à travers elle, celle d'une médecine véritablement scientifique.

Une telle position implique corrélativement un double refus : celui du hasard comme principe explicatif et celui du vitalisme entendu comme recours à une force irréductible qui soustrairait le vivant à l'analyse causale. Certes, Bernard ne nie ni la difficulté particulière des phénomènes vitaux ni la spécificité de leur organisation ; mais il refuse d'en conclure à une exception biologique qui rendrait vaine toute recherche de causes. C'est bien pourquoi « [il sera] facile de prouver que les manifestations des corps vivants, aussi bien que celles des corps bruts, sont dominées par un déterminisme nécessaire qui les enchaîne à des conditions d'ordre purement physico-chimiques » (C. Bernard, cité dans J. Michel, 1991, p. 125). Ce qui apparaît comme hasard n'est, dans cette perspective, que l'indice d'une détermination encore inconnue, et ce qui est invoqué comme force vitale masque souvent une ignorance provisoire des conditions effectives du phénomène. A. Sertillanges souligne ainsi que « c'est à cet esprit-là que s'attaque notre auteur au nom de son déterminisme. C'est ce qu'il poursuit sous le nom de surnaturel, d'occulte, de hors

cadre, d'exceptionnel » (A. Sertillanges, 1944, p. 144). Par-là, le déterminisme expérimental institue une discipline de l'intelligence scientifique : il interdit aussi bien l'abandon à l'empirisme aveugle que la satisfaction doctrinale d'explications verbales. Il oblige le savant à substituer à l'opposition abstraite entre le mécanique et le vital, la recherche positive des rapports de condition, de variation et de dépendance qui rendent les phénomènes du vivant expérimentalement saisissables.

Toutefois, ce premier niveau de déterminisme demeurerait encore abstrait si l'on n'indiquait pas le lieu concret où s'ordonnent, dans l'organisme, les conditions effectives de manifestation des phénomènes vitaux. Cette précision est d'autant plus nécessaire que, comme le note J. Gayon (2011, p. 120), « Claude Bernard oscille [...] entre deux usages du terme déterminisme. Tantôt c'est un principe général des sciences expérimentales [...] Tantôt Bernard parle du déterminisme d'un phénomène. "Déterminisme" signifie alors "cause prochaine" ». Chez Bernard, l'exigence de causalité n'aboutit donc pas à une simple profession de foi méthodologique : elle se prolonge dans une pensée du milieu organique comme système de régulations internes à partir duquel deviennent pensables à la fois la stabilité relative du vivant et la possibilité d'une action médicale rationnelle. C'est précisément ce déplacement, du principe général de détermination vers l'analyse du milieu intérieur et vers l'horizon thérapeutique de la médecine expérimentale, qu'il faut maintenant examiner.

1.2. Du milieu intérieur à l'ambition thérapeutique

Le concept de milieu intérieur constitue, chez Claude Bernard, le corrélat biologique indispensable du déterminisme expérimental. Affirmer que les phénomènes vitaux dépendent de conditions déterminées ne suffit pas encore ; il faut montrer comment ces conditions s'organisent au sein même de l'organisme en un ordre relativement stable, distinct des variations immédiates du monde extérieur. C'est en ce sens que C. Bernard (2013, p. 209) peut soutenir que « les phénomènes vitaux ne varient que suivant des conditions de milieu intérieur précises et déterminées ». Loin de renvoyer à une simple image descriptive, cette thèse engage une véritable intelligibilité de la vie organique : le vivant ne se maintient qu'en produisant, conservant et modulant un système de régulations internes qui rendent possibles ses fonctions, ses adaptations et sa résistance relative aux fluctuations du dehors. Mais cette unité régulatrice n'efface pas la diversité

des formes organiques : « la morphologie générale de l'être vivant avec les morphologies particulières et indépendantes de ses divers organes [...] constituent le vrai terrain de la zoologie... » (A. Prochiantz, 1991, p. 19). Le milieu intérieur désigne ainsi moins un lieu qu'un régime de cohérence physiologique, à partir duquel l'organisme devient pensable comme unité dynamique de conditions interdépendantes.

Une telle conception transforme en profondeur la signification de l'acte médical. Si la maladie ne doit plus être appréhendée comme une altération mystérieuse ou comme un simple ensemble de signes à compenser, c'est parce qu'elle peut être rapportée à une perturbation des conditions qui assurent l'équilibre fonctionnel de l'organisme. La médecine expérimentale reçoit alors pour tâche non pas seulement de constater, de classer ou d'atténuer les symptômes, mais d'identifier les rapports causaux qui les produisent afin d'agir sur eux de manière rationnelle. Cette orientation suppose déjà que le passage du normal au pathologique soit pensé selon des conditions déterminables : « la prédisposition est le pivot sur lequel doit tourner toute la pathologie expérimentale [...] Il n'est pas possible de comprendre le passage de l'état de santé à l'état morbide sans une cause prédisposante et déterminante » (C. Bernard, cité dans J. Michel, 1991, p. 160). Toute la nouveauté de Bernard tient ici dans le passage d'une médecine empirique des apparences à une médecine des conditions d'existence : guérir ne consiste plus seulement à corriger ce qui se manifeste, mais à modifier, autant qu'il est possible, l'ordre physiologique dont procèdent les effets pathologiques. En ce sens, la thérapeutique n'est pas extérieure à l'épistémologie médicale ; elle en constitue l'épreuve décisive, puisque la validité d'une connaissance causale se mesure à la possibilité d'une intervention réglée sur le vivant.

On comprend dès lors pourquoi le déterminisme bernardien ne se réduit ni à un schème abstrait d'explication ni à une réduction mécaniste du vivant : il ouvre un espace de pensée dans lequel la connaissance des régulations internes rend concevable une action thérapeutique orientée vers les causes. Mais c'est précisément cette ambition, aujourd'hui portée à un degré inédit par les techniques d'intervention sur le génome, qui appelle une nouvelle mise à l'épreuve. Car si la thérapie génique semble accomplir le projet d'une médecine capable de remonter jusqu'aux conditions les plus profondes des phénomènes pathologiques, elle oblige aussi à demander si le modèle bernardien de la causalité demeure suffisant pour penser des déterminations désormais distribuées, interactives et

parfois probabilistes. C'est à cette confrontation entre l'héritage de la médecine expérimentale et les promesses contemporaines de l'intervention génomique que la section suivante sera consacrée.

2. La thérapie génique à l'épreuve du déterminisme bernardien

2.1. L'accomplissement d'un programme : le gène comme cause ultime

À première vue, la thérapie génique contemporaine semble donner au programme bernardien sa réalisation la plus rigoureuse. Là où la médecine classique devait souvent inférer les causes à partir d'effets cliniques dispersés ou se limiter à l'atténuation des manifestations les plus invalidantes, l'intervention génomique prétend désormais identifier, à même l'architecture moléculaire du vivant, la lésion causale dont procède le trouble pathologique. Dans le cas des maladies monogéniques en particulier, la mutation apparaît comme une altération localisable, objectivable et, en droit, corrigible. Dès lors, l'idéal d'une médecine orientée vers les causes paraît franchir un seuil décisif : il ne s'agit plus seulement d'agir sur des mécanismes physiologiques intermédiaires, mais de remonter jusqu'à la séquence génétique réputée commander la production d'une protéine, l'organisation d'une fonction cellulaire et, à travers elles, la genèse même de la maladie. Les développements récents de l'édition génomique, notamment avec CRISPR-Cas9 et ses dérivés, renforcent encore cette impression : « L'édition génomique est une révolution en marche. Elle permet de changer un gène de façon sélective à un endroit voulu » (P. Duchateau, 2020, p. 241). Les premiers résultats cliniques nourrissent ainsi l'idée d'une médecine effectivement causale.

Sous cet angle, le gène tend à occuper la place d'une cause ultime, ou du moins d'une cause plus fondamentale que toutes celles auxquelles la clinique, la physiologie ou même la pharmacologie avaient jusqu'alors affaire. L'intervention thérapeutique ne vise plus principalement à compenser un déficit fonctionnel ou à moduler une cascade biochimique déjà engagée ; elle entend prévenir en amont l'apparition même de ces dérèglements en modifiant leur condition génétique de possibilité. Les protocoles les plus récents illustrent cette ambition causale, qu'il s'agisse de corriger un déficit moléculaire ou de reprogrammer des cellules thérapeutiques : « ce n'est que tout récemment (en décembre 2017) qu'ont été publiés les résultats d'essais cliniques [...] montrant de manière

convaincante une correction de l'hémophilie A ou B par thérapie génique » (B. Jordan, 2018, p. 268), tandis que « le principe est celui d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques [...] modifiées au laboratoire soit par un vecteur viral [...] soit par un ciseau moléculaire type CRISPR/Cas9 » (J. Arlet, 2020, p. 73). Une telle ambition semble prolonger de façon exemplaire l'exigence bernardienne de rationalité expérimentale : connaître, ici, c'est pouvoir intervenir au niveau où se décide la pathologie.

Toutefois, c'est précisément dans cette montée en profondeur causale que se dessine une difficulté nouvelle. Car plus la médecine s'approche de ce qu'elle tient pour le foyer élémentaire de la détermination biologique, plus elle découvre que ce foyer n'agit jamais seul, ni de manière simple, ni dans l'isolement d'une causalité linéaire. Ainsi, la réussite conceptuelle du modèle génique prépare déjà sa propre mise en question : en voulant localiser la cause, la thérapie génique rencontre un tissu de dépendances, d'interactions et de variations contextuelles qui interdit de confondre cause moléculaire et cause univoque. C'est cette complication interne du schème déterministe, mise en lumière par la pléiotropie, les effets hors cible, les régulations épigénétiques et la dynamique des réseaux biologiques, qu'il faut maintenant analyser.

2.2. Les débordements : vers un déterminisme complexe et non linéaire

Ce que la thérapie génique met d'abord en crise, ce n'est pas l'exigence même de détermination causale, mais la figure simplifiée sous laquelle cette exigence a pu être spontanément reconduite dans l'âge génomique. Techniquement, la promesse paraît pourtant d'une précision remarquable : « pour envoyer Cas9 découper l'ADN à l'endroit exact que l'on souhaite dans le génome, il suffit de lui fournir le fragment d'ARN complémentaire... » (S. Sacquin-Mora et al., 2020, p. 77), et « contrairement à la technique des OGM, et cette distinction est fondamentale, CRISPR-Cas9 peut modifier une ou plusieurs bases de brin d'ADN sans incorporer le gène d'un organisme extérieur » (S. Abis, C. Hollemaert, 2018, p. 63). Mais le modèle selon lequel une altération génique donnée correspondrait à un effet pathologique unique, stable et intégralement prévisible se heurte à une série de phénomènes qui en révèlent la fragilité.

La pléiotropie¹ en constitue une première limite majeure. En effet, un même gène peut intervenir dans plusieurs fonctions biologiques, de sorte qu'une correction visant un effet pathologique déterminé peut entraîner, à des niveaux distincts de l'organisation du vivant, des conséquences difficiles à circonscrire. À cela s'ajoutent les effets hors cible des technologies d'édition génomique, dont la portée n'est pas seulement technique, mais proprement épistémologique : ils rappellent que l'intervention la plus localisée demeure prise dans un espace de similarités séquentielles, de mécanismes de réparation cellulaire et de vulnérabilités chromosomiques qui excèdent la cible intentionnellement visée. Plus largement, « les problèmes rencontrés sont d'ailleurs communs à bien des tentatives de thérapie génique : réaction immunitaire du patient contre le vecteur viral employé [...] expression à un niveau trop faible du gène introduit... » (B. Jordan, 2018, p. 267). En ce sens, les problèmes de spécificité et de génotoxicité aujourd'hui largement documentés dans l'évaluation clinique des outils d'édition du génome montrent qu'entre la désignation d'une cause moléculaire et la maîtrise effective de ses effets subsiste toujours un écart irréductible.

L'épigénétique radicalise encore cette complication du schème déterministe. En montrant que l'expression des gènes dépend de marques, de régulations et d'interactions sensibles à l'histoire cellulaire, au contexte tissulaire et, plus largement, à certaines médiations environnementales, elle interdit de penser le génome comme un texte autosuffisant dont la lecture livrerait immédiatement la vérité causale du vivant. Le gène n'agit jamais seul ; il n'est opérant qu'au sein d'un réseau de conditions qui modulent son activation, son inhibition et ses effets phénotypiques. Ainsi, « cette "causalité sans cause" [...] relativise le rôle des gènes, sans aucunement le méconnaître mais en le replaçant dans un réseau d'interactions qui dépasse l'ordre linéaire » (F. Pépin, 2012, p. 270). Il faut alors renoncer à identifier la cause avec un point isolable du réel biologique pour la concevoir comme une configuration de contraintes, de probabilités et de dépendances réciproques.

Cette complexité n'exclut pas des régularités fortes, puisque « certains gènes sont plus soumis que d'autres à des fluctuations aléatoires [...] Il y a donc potentiellement des gènes qui fonctionnent de manière quasi déterministe, grâce à des mécanismes de canalisation

¹ La pléiotropie est un phénomène en génétique où un seul gène influence plusieurs traits de caractères différents qui n'ont apparemment aucun lien entre eux.

a posteriori... » (T. Heams, 2011, p. 55), mais elle interdit d'en faire un déterminisme simple. De même, « les biologistes admettent que ces organismes isogéniques peuvent différer phénotypiquement sans qu'aucune modification de leur matériel génétique [...] se produise, mais simplement à cause des fluctuations diverses au cours de leur développement » (F. Merlin, 2011, p. 221). Ce déplacement n'abolit pas le déterminisme : il le complexifie. Il conduit d'un modèle linéaire de causalité à un modèle systémique, dans lequel la prédiction devient graduelle, l'intervention prudente et l'intelligibilité elle-même inséparable d'une cartographie des interactions.

Dès lors, l'enjeu n'est plus de choisir entre un déterminisme classique, devenu trop étroit, et un abandon relativiste de toute rationalité causale. Il s'agit plutôt de comprendre comment l'héritage bernardien peut être sauvé par sa propre transformation. Car si la thérapie génique révèle les limites d'une pensée mécaniste du vivant, elle ne ruine nullement l'idée selon laquelle les phénomènes biologiques demeurent conditionnés et, à ce titre, scientifiquement investigables. Elle oblige au contraire à distinguer avec plus de rigueur le déterminisme comme exigence méthodologique d'intelligibilité et le mécanisme comme réduction abusive de cette intelligibilité à un enchaînement simple de causes locales. C'est cette distinction, décisive pour élaborer un néo-déterminisme à la fois systémique, probabiliste et normativement prudent, qui doit maintenant être explicitement thématisée.

3. Claude Bernard actualisé : vers une nouvelle épistémologie et éthique médicale

3.1. La distinction entre déterminisme et mécanisme : une nécessité épistémologique

La réélaboration contemporaine du cadre bernardien suppose d'abord de distinguer nettement ce que l'on confond trop souvent sous le nom de déterminisme. Chez Claude Bernard, le déterminisme ne signifie pas que le vivant serait réductible à un assemblage de pièces dont il suffirait de connaître le fonctionnement élémentaire pour en déduire exhaustivement tous les effets. Il désigne plus sobrement, mais plus rigoureusement, l'exigence selon laquelle tout phénomène doit être rapporté à des conditions déterminées, même si ces conditions sont multiples, hiérarchisées, partiellement masquées ou

difficilement isolables. C'est aussi pourquoi « l'énigme de la vie réside non pas dans la composition "d'une machine qui fonctionne nécessairement..." mais dans la "création de cette machine" » (J. Michel, 1991, p. 130). Le mécanisme, en revanche, apparaît comme une interprétation particulière de cette exigence : il suppose que l'intelligibilité scientifique du vivant puisse se ramener à une chaîne simple, locale et linéaire de causes efficientes. Or c'est précisément cette réduction que les savoirs biomédicaux contemporains rendent intenable. En ce sens, actualiser Bernard ne consiste pas à reconduire un paradigme causal naïf, mais à retrouver, sous les formes nouvelles de la complexité biologique, le sens méthodologique de son projet.

C'est pourquoi l'on peut parler, non d'un abandon du déterminisme, mais de l'émergence d'un néo-déterminisme médical. Celui-ci ne renonce nullement à l'idéal d'explication causale ; il en modifie la grammaire. Au lieu de chercher une cause unique, immédiatement décisive et intégralement maîtrisable, il s'attache à décrire des configurations de détermination dans lesquelles interagissent des niveaux hétérogènes : génétique, cellulaire, tissulaire, environnemental, développemental. Cette transformation rejoint aussi une autre manière de penser le pathologique : « l'idée de continuité entre l'état normal et l'état pathologique est elle-même en continuité avec l'idée de la continuité entre la vie et la mort... » (J. Samaha, 2022, p. 57), mais cette continuité ne doit pas masquer le fait que « Le pathologique, ce n'est pas l'absence de norme biologique [...] il s'agit de l'absence d'une [...] autre norme mais comparativement repoussée par la vie » (J. Samaha, 2022, p. 76). Ainsi, « [Canguilhem] cesse de définir la dysfonction quantitativement par rapport à la fonction, mais la définit plutôt qualitativement comme une nouvelle fonction diminuée ou restreinte » (F. Simon, J.-F. Braunstein, 2019, p. 190), de sorte que « le pathologique n'est pas relié au normal par une continuité quantitative, mais par une discontinuité qualitative » (J. Samaha, 2022, p. 65). La causalité y devient distribuée, la prédiction graduelle, et l'intervention elle-même doit être pensée en termes de modulation de trajectoires biologiques plutôt que de correction simple d'un défaut localisé.

Une telle reformulation a une portée épistémologique majeure : elle permet de maintenir l'ambition scientifique d'une médecine des causes sans succomber à l'illusion selon laquelle connaître le génome reviendrait à posséder la clé totale du vivant. Mais cette transformation du cadre théorique ne demeure pas sans conséquence normative. Car dès

lors que l'intervention thérapeutique agit sur des systèmes de détermination complexes, aux effets parfois différés, diffus ou transgénérationnels, la prudence n'est plus seulement une vertu pratique du clinicien : elle devient une exigence interne de la rationalité biomédicale elle-même. C'est ce passage, d'une refonte épistémologique du déterminisme à une redéfinition des responsabilités attachées à l'expérimentation génomique, qu'il faut maintenant examiner.

3.2. Les enjeux éthiques de l'expérimentation thérapeutique génomique

Les conséquences éthiques de cette transformation épistémologique sont considérables. Dès lors que la thérapie génique n'intervient pas sur un mécanisme simple, isolable et parfaitement maîtrisable, mais sur des systèmes biologiques complexes dont les effets peuvent être différés, diffus et partiellement imprévisibles, l'acte thérapeutique ne peut plus être pensé selon le modèle classique d'une correction ponctuelle d'un défaut circonscrit. Il prend la forme d'une expérimentation thérapeutique au sens fort : non parce qu'il cesserait d'être orienté vers le soin, mais parce que son efficacité et sa sécurité ne peuvent être établies qu'au prix d'un engagement prolongé dans l'incertitude, la surveillance et la réévaluation continue des effets produits. Cette tension n'est pas sans rappeler la lecture critique de Canguilhem, selon laquelle « Claude Bernard considère les tentatives thérapeutiques et les interventions chirurgicales comme des expérimentations sur l'homme [...] "La morale chrétienne ne défend qu'une seule chose, c'est de faire du mal à son prochain." Il ne nous paraît pas que ce dernier critère [...] soit aussi solide... » (G. Canguilhem, 1952, p. 41). La prudence, ici, ne relève donc pas d'un supplément moral extérieur à la science ; elle découle de la structure même du savoir mobilisé. Plus les chaînes de détermination sont distribuées et contextuelles, plus la responsabilité médicale doit intégrer l'éventualité d'effets non immédiatement visibles, de réponses biologiques hétérogènes et de conséquences à long terme qui échappent au temps court de la décision clinique.

Cette situation redéfinit en profondeur les catégories normatives de la pratique biomédicale. Le consentement, par exemple, ne saurait plus être compris comme l'acceptation éclairée d'un risque simplement probabilisable à partir d'effets bien connus ; il doit devenir l'expression d'une information authentiquement réflexive sur les limites du savoir disponible, sur les inconnues résiduelles et sur les modalités de suivi post-

thérapeutique. De même, la responsabilité du médecin, du chercheur et des institutions ne s'épuise pas dans la conformité à des protocoles initiaux : elle implique l'organisation d'une vigilance durable, capable de reconnaître, documenter et interpréter des effets émergents. Dans le cas des thérapies somatiques, cette exigence se traduit déjà par la nécessité d'un accompagnement longitudinal et d'une articulation étroite entre innovation clinique, pharmacovigilance et délibération éthique. Les dispositifs institutionnels eux-mêmes en portent la trace : « un arrêté du Journal officiel [...] indique que le prélèvement des lymphocytes chez les patients traités par des CAR-T Cells [...] ne peut être réalisé que dans les structures de santé répondant à certains critères » (J. Manus, 2019, p. 1). Loin de ralentir arbitrairement l'innovation, une telle prudence en constitue la condition de légitimité : elle rappelle qu'agir sur les déterminations du vivant oblige à répondre non seulement de l'intention thérapeutique, mais aussi du régime d'incertitude au sein duquel cette intention s'exerce.

Les difficultés deviennent plus vives encore lorsque l'intervention génomique franchit le cadre strictement thérapeutique ou touche à la lignée germinale. Il ne s'agit plus seulement alors de modifier, chez un patient donné, certaines conditions pathologiques de l'existence biologique, mais d'agir sur des déterminations susceptibles d'être transmises, ou encore de redéfinir les frontières entre soin, prévention et optimisation. Une telle extension oblige à reformuler la question, profondément bernardienne dans son principe bien qu'inédite dans son objet, des limites légitimes de l'intervention médicale : jusqu'où peut-on transformer les conditions du vivant sans altérer la finalité même du soin ? Le passage de la réparation à l'augmentation, de la thérapeutique à l'amélioration, brouille en effet les repères normatifs qui permettaient encore d'adosser l'intervention à la restauration d'une fonction compromise.

Quant à l'édition germinale, elle introduit une dissymétrie éthique décisive : ceux qui supporteraient les effets de la modification ne sont pas ceux qui consentent à l'acte, et la responsabilité présente se trouve projetée vers des générations futures qui ne peuvent ni délibérer ni réviser les choix opérés pour elles. C'est pourquoi « un moratoire a été décidé pour deux raisons. La première est un refus de la thérapie génique germinale tant qu'elle n'aboutit pas à un fort taux de correction [...] La seconde est un refus [...] tant que les débats éthiques [...] ne réussissent pas à définir le bien commun » (M. Leduc, 2018, p. 9). Plus profondément encore, « dans ce développement rapide de la thérapie génique,

l'homme semble réduit à sa dimension génétique [...] mais ils ne sont pas le tout de l'homme » (M. Leduc, 2018, p. 19), et l'enfant ainsi concerné « risque fort de rester "objet d'expérience" pour un suivi médical à long terme. Sera-t-il vraiment libre ? » (M. Leduc, 2018, p. 18). Ainsi, l'actualisation de Claude Bernard conduit moins à célébrer sans réserve la puissance biomédicale contemporaine qu'à rappeler que l'intelligibilité des causes ne dispense jamais d'une interrogation sur les fins. C'est pourquoi la réélaboration d'un néo-déterminisme médical ne peut être pleinement cohérente qu'à la condition d'intégrer, au cœur même de sa rationalité, une éthique de la limite, de la vigilance et de la responsabilité intergénérationnelle.

Au terme de cette troisième section, il apparaît donc que l'actualisation de Claude Bernard exige un double déplacement. D'une part, elle impose de dissocier le déterminisme, entendu comme exigence d'intelligibilité causale, du mécanisme, qui n'en constitue qu'une version simplifiée et désormais insuffisante. D'autre part, elle montre que cette refonte épistémologique engage immédiatement une transformation de la normativité médicale : plus l'intervention thérapeutique descend au niveau des déterminations profondes du vivant, plus elle doit se penser sous le signe de la prudence, du suivi, de la responsabilité et de la limitation de ses propres prétentions. C'est à partir de ce double acquis que la conclusion peut maintenant préciser la portée générale de notre analyse.

Conclusion

L'examen de la thérapie génique à la lumière de Claude Bernard montre que les biotechnologies contemporaines accomplissent bien, sous une forme radicalisée, le projet d'une médecine orientée vers les causes. En rendant possible une intervention sur certaines conditions moléculaires des pathologies, elles donnent une portée inédite à l'idéal bernardien de rationalité expérimentale. Toutefois, cette réussite apparente révèle simultanément les limites d'un modèle causal pensé selon la linéarité, la localité et la maîtrise intégrale des effets. La thérapie génique ne réfute donc pas le déterminisme bernardien ; elle oblige plutôt à en reformuler le sens à partir de la complexité des interactions génétiques, épigénétiques et systémiques mises au jour par la biomédecine contemporaine.

C'est pourquoi la notion de néo-déterminisme permet de penser ensemble l'exigence d'explication causale et la reconnaissance des limites internes de l'intervention biomédicale. Un tel cadre conserve l'ambition d'une médecine des causes, mais il la rapporte désormais à des déterminations distribuées, interactives et souvent probabilistes, qui imposent de substituer à l'idéal d'une correction simple celui d'une intervention prudente, suivie et réflexive. En ce sens, la fidélité à Claude Bernard ne consiste plus à répéter un modèle ancien, mais à en prolonger l'intuition méthodologique dans un univers biologique dont la complexité excède les schémas classiques de causalité.

Claude Bernard actualisé apparaît ainsi moins comme une autorité à répéter que comme une ressource critique pour penser la médecine génomique sans céder à l'illusion de toute-puissance. Plus la capacité d'agir sur le vivant s'accroît, plus s'impose la nécessité d'articuler rigueur scientifique, conscience des limites et responsabilité éthique. Cette exigence est d'autant plus décisive que l'intervention génétique risque toujours de réduire l'être humain à sa seule dimension biologique, alors même que la finalité du soin suppose de maintenir ouverte une conception plus large de la personne. Si la thérapie génique ouvre une nouvelle époque de l'intervention sur le vivant, elle ne peut devenir pleinement intelligible et légitime qu'à la condition d'être pensée dans l'horizon d'une épistémologie critique capable d'unir, sans les dissocier, puissance d'agir, complexité du réel et prudence normative.

Références bibliographiques

ABIS Sébastien, HOLLEMAERT Clémence, 2018, « CRISPR-Cas9 : révolutions scientifiques, enjeux stratégiques », in *Revue internationale et stratégique*, 1, 109, pp. 60-69.

ARLET Jean-Benoît, 2020, « Avancées thérapeutiques dans la drépanocytose : vers des thérapies ciblées », in *La Revue de Médecine Interne*, 41, 2, pp. 73-77.

AYMÉ Ségolène, 2018, « Où en est-on de la thérapeutique dans les maladies génétiques ? », in *Contraste*, 1, 47, pp. 81-95.

BERNARD Claude, 2013, *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, Paris, Flammarion.

CANGUILHEM Georges, 1952, *La connaissance de la vie*, Paris, Librairie Hachette.

DUCHATEAU Philippe, 2020, « L'édition du génome : une révolution en marche », in DINH-AUDOUIN Minh-Thu, OLIVIER Danièle et RIGNY Paul (coord.), *Chimie et nouvelles thérapies*, Paris, EDP Sciences, pp. 241-252.

GAYON Jean, 2011, « Déterminisme génétique, déterminisme bernardien, déterminisme laplacien », in *Le hasard au cœur de la cellule. Probabilités, déterminisme, génétique*, Paris, Éditions Matériologiques, pp. 115-132.

HEAMS Thomas, 2011, « Expression stochastique des gènes et différenciation cellulaire », in *Le hasard au cœur de la cellule. Probabilités, déterminisme, génétique*, Paris, Éditions Matériologiques, pp. 31-62.

JORDAN Bertrand, 2018, « Hémophilie : la thérapie génique, enfin... », in *Médecine / Sciences*, 48, pp. 267-270.

KUPIEC Jean-Jacques, GANDRILLON Olivier, SILBERSTEIN Marc (dir.), 2011, *Le Hasard au cœur de la cellule. Probabilités, déterminisme, génétique*, Paris, Éditions Matériologiques.

LEDUC Mireille, 2018, « Une révolution dans la thérapie génique : chance ou danger pour l'homme ? », in *Laennec*, 66, 3, pp. 8-20.

MICHEL Jacques (dir.), 2001, *La nécessité de Claude Bernard*, Paris, L'Harmattan.

MOYA DIEZ Ivan, 2018, « Canguilhem avec Goldstein : De la normativité de la vie à la normativité de la connaissance », in *Revue d'histoire des sciences*, 71, 2, pp. 179-204.

PÉPIN François, 2011, « La nécessité et l'aléatoire par delà le déterminisme : les Lumières et la biologie moléculaire », in *Le hasard au cœur de la cellule. Probabilités, déterminisme, génétique*, Paris, Éditions Matériologiques, pp. 257-286.

PÉPIN François, 2012, « Claude Bernard et Laplace : d'un déterminisme physique vers un déterminisme proprement biologique ? », in CHARBONNAT Pascal et PÉPIN François (dir.), *Le déterminisme entre sciences et philosophie*, Paris, Éditions Matériologiques, pp. 41-72.

PROCHIAANTZ Alain, 1991, « Claude Bernard : la force du vivant », in *La nécessité de Claude Bernard*, Paris, L'Harmattan, pp. 11-20.

SACQUIN-MORA Sophie, TALY Antoine et al., 2021, *Protéines - Voyage au centre de la cellule*, Paris, EDP Sciences.

SAMAHA Joelle, 2022, *Le pathologique : une normativité vitale selon Georges Canguilhem et Samuel Hahnemann*, Paris, Éditions L'Harmattan.

SERTILLANGES Antonin, 1944, *La philosophie de Claude Bernard*, Paris, Aubier / Éditions Montaigne.

SFARA Emiliano, 2018, *Georges Canguilhem inédit : Essai sur une philosophie de l'action*, Paris, L'Harmattan.

SIMON François et BRAUNSTEIN Jean-François, 2018, « Penser la fonction et la dysfonction biologique aujourd'hui : les enseignements de Georges Canguilhem », in *La Presse Médicale*, 2019, 48, pp. 186-190.

SIMON François, BRAUNSTEIN Jean-François, 2019, « Penser la fonction et la dysfonction biologique aujourd'hui : les enseignements de Georges Canguilhem », in *La Presse médicale*, 48, 2, 186-190.