La *lettre* de la biomédecine

#N°4 – Juillet 2024

Veille stratégique en santé

Les cérébroïdes :

Des ministructures qui interrogent.

Revue de la littérature commentée

agence de la biomédecine
Du don à la vie

Agence relevant du ministère de la Santé

La *lettre* de la biomédecine

Veille stratégique en santé :
Est un bulletin périodique réalisé par le Pôle recherche, Europe, internationale et veille de la Direction générale médicale et scientifique de l'Agence de la biomédecine.

Direction de l'édition

Marine Jeantet
Éditorialiste
Directrice générale, Agence de la biomédecine.

Michel Tsimaratos
Directeur général adjoint en charge des stratégies médicales et scientifiques, Agence de la biomédecine.

Autrice

Hadhemi Kaddour Robin
Cheffe de projet recherche et neurosciences, Pôle Recherche Europe international et veille, Agence de la biomédecine.

Contributeurs

Bernard Baertschi
Éditorialiste
Philosophe, Université de Genève, Comité d'éthique de l'Inserm.

Samuel Arrabal
Éditorialiste
Responsable du Pôle Recherche Europe international et veille, Agence de la biomédecine.

Nicolas Chatauret
Comité éditorial
Chef de projet recherche, Pôle Recherche Europe international et veille, Agence de la biomédecine.

Caroline Bogue
Bibliographie
Documentaliste, Pôle Recherche Europe international et veille, Agence de la biomédecine.

Frédérique Barbut
Secrétaire de rédaction
Agence de la biomédecine.

Laure Desramé
Conception graphique et diffusion
Chargée de communication institutionnelle et relations avec les publics, Agence de la biomédecine.

David Heard
Directeur de la Communication,
Agence de la biomédecine.

SOMMAIRE

Chapitre 1

- Un modèle pour de nombreuses promesses.

PAGE 06

Chapitre 2

- Une pléthore d'applications.

PAGE 08

Chapitre 3

- Éthique & réglementation.

PAGE 11

En bref

PAGE 19

EDITORIAL

Marine Jeantet

Directrice générale de l'Agence de la biomédecine.

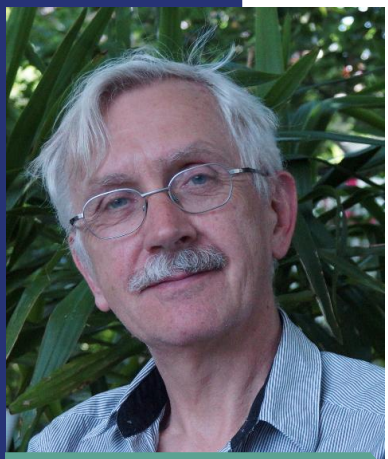
Avec ce nouveau numéro de la lettre de la biomédecine, consacré aux organoïdes de cerveau, l'agence contribue à éclairer le chemin sur lequel nous emmènent la science et le progrès. Je suis très heureuse que cette collection, lancée en mars 2023 et ayant pour objectif d'analyser les avancées scientifiques les plus récentes et les questions bioéthiques qu'elles soulèvent, trouve son rythme de croisière. Cette convergence d'intérêt entre développement scientifique et réflexion bioéthique s'est installée au cœur de l'Agence de la biomédecine. L'expertise insufflée dans ces lettres de veille stratégique en santé et l'éclectisme des thématiques sélectionnées par le Comité éditorial contribuent à enrichir les connaissances et à nourrir la réflexion du législateur, des décideurs et du grand public.

Il s'agit en quelque sorte d'une démarche d'anticipation des questionnements éthiques et sociétaux et d'une ambition affirmée de documenter les sujets en vue de la prochaine révision de la loi de bioéthique. Une ambition pour l'agence et une vocation pour les experts qui l'accompagnent. La lettre de la biomédecine est un outil de veille stratégique en santé, mais c'est également une organisation spécifique basée sur un comité éditorial qui s'appuie sur plusieurs collaborateurs au sein de l'Agence. De la veille bibliographique minutieuse au travail de synthèse, d'écriture, de relecture critique avant toute diffusion, ce sont une dizaine de personnes qui s'engagent pour faire de chaque numéro un document unique. Un document qui témoigne aussi de la reconnaissance des plus éminents scientifiques du domaine qui nous accompagnent avec enthousiasme à chaque numéro. Un honneur pour l'agence et une chance pour ceux qui les côtoient.

Les organoïdes de cerveau ou cérébroïdes : rien que le nom nous emporte dans la révolution technique et la place cruciale dans la recherche de demain. Des structures en trois dimensions, cultivées dans un environnement adapté à partir de cellules souches pluripotentes induites (iPS) ou de cellules souches embryonnaires (CSEh), qui sont capables de se différencier et de s'autoorganiser pour former de véritables petits organes. Des organoïdes de foie, d'intestin, de cœur, de pancréas, de poumon, …et de cerveau ! Si ces cérébroïdes offrent l'incroyable opportunité de faire progresser notre compréhension du cerveau humain et de ses pathologies, ces ministructures cultivées en laboratoire interrogent au moins autant quant à leur origine ou leur devenir.

Pour nous, l'intérêt à agir est clair. En France, la recherche sur les cérébroïdes ne dispose pas d'encadrement spécifique. Elle relève du même régime que la recherche sur les cellules souches humaines et est donc soumise à déclaration auprès de l'Agence de la biomédecine lorsque les cérébroïdes sont développés à partir de CSEh, ou du Ministère de la recherche lorsqu'ils sont obtenus à partir d'iPS. Mais le régime d'autorisation ne fait pas tout. Les modèles de cérébroïdes suscitent d'importants questionnements éthiques, et ouvrent la voie à un débat sur l'intérêt d'une réglementation spécifique. Cette lettre, qui aborde différents aspects de la connaissance actuelle sur le sujet, et notamment sur la potentialité de ces structures à développer une « conscience », contribuera, j'en suis convaincue, à éclairer la décision publique qui accompagne le progrès scientifique, au cœur des lois relatives à la bioéthique.

Bonne lecture.



Bernard Baertschi

Philosophe, Université de Genève.
Comité d'éthique de l'Inserm.

En 1961, le philosophe américain Hilary Putnam a imaginé une expérience de pensée qui est devenue virale (chez les philosophes) : le cerveau dans une cuve (brain in a vat). Un cerveau humain baigne dans une cuve qui lui fournit un milieu nutritionnel et est relié par des électrodes à un ordinateur qui lui procure toutes les informations dont il disposerait s'il se trouvait dans le crâne d'un être humain. La question qui intéressait Putnam était notamment la suivante : un tel cerveau pourrait-il savoir qu'il se trouve dans une cuve et non dans un crâne ?

Les organoïdes de cerveau que les chercheurs créent depuis quelques années sont cultivés in vitro, dans une cuve donc. Le savent-ils ou pourraient-ils le savoir ? De toute évidence, non. Ils n'ont en effet aucun moyen de percevoir leur environnement. Toutefois, on commence à coupler des cérébroïdes avec des microprocesseurs et à réunir plusieurs cérébroïdes dans des assembloïdes, résultant en des entités de plus en plus complexes et de moins en moins petites, bref qui se rapprochent progressivement d'un cerveau. Quelles seront alors les capacités de ces assembloïdes futurs ? Pourront-ils savoir un jour qu'ils ne sont « que » des constructions cellulaires ?

C'est actuellement ce que sont les cérébroïdes : des constructions utilisées dans les recherches sur le cerveau, rien de plus. On a donc de la peine à imaginer qu'ils puissent avoir des croyances ; mais peut-être cela ne révèle-t-il que la faiblesse de notre imagination ! D'autant que la question a déjà été posée, quoiqu'en d'autres termes : « Certains chercheurs s'interrogent sur les capacités sensorielles des organoïdes ». « À quel moment craindrions-nous qu'ils puissent développer une capacité de perception, y compris de la douleur ? », Henry Greely, bioéthicien de l'Université Stanford. Une préoccupation plus lointaine est de savoir si les organoïdes pourraient un jour développer quelque chose comme la conscience ou l'intelligence humaine »[1] . Si certains assembloïdes cérébraux possèdent un jour des états mentaux, ce seront des états comme la capacité d'éprouver de la douleur ou une forme de conscience de base, à savoir la conscience de ressenti (ce que cela fait de se trouver dans tel ou tel état). Ces assembloïdes seraient alors doués de sensibilité (sentience).

Si cette hypothèse d'anticipation est prise au sérieux par les chercheurs, c'est qu'elle aurait un impact éthique, en modifiant le statut moral des cérébroïdes. En effet, les entités qui sont douées de sensibilité ont une importance morale que de simples collections de cellules n'ont pas : on ne doit pas les faire souffrir ou leur porter préjudice sans de bonnes raisons. Ainsi en va-t-il déjà des animaux et des êtres humains. Les cérébroïdes pourraient donc dans un avenir plus ou moins lointain être dotés du statut d'entités humaines sensibles.

C'est assez déstabilisant, car sous l'influence du droit romain, nous nous sommes habitués à diviser le monde en personnes (êtres humains) et choses ; certes, les animaux ont déjà fait éclater ce cadre binaire, mais y ajouter des entités qui sont humaines sans être des personnes brouille nos frontières morales.

Cette situation s'aggrave encore (si l'on peut dire) lorsqu'on envisage la greffe d'organoïdes humains dans le cerveau d'animaux, créant par là des chimères. En effet, depuis Aristote, êtres humains et animaux sont rangés dans deux catégories disjointes : les êtres qui possèdent la raison et ceux qui n'en disposent pas et sont douées de sensibilité. En le déconstruisant, les cérébroïdes nous renvoient à nous-mêmes et au statut moral exclusif que nous nous sommes attribués, peut-être indûment. Il n'y a certes pas là de quoi susciter une panique morale, mais plutôt de nous inciter à réfléchir sur notre rapport à nous-mêmes, aux autres êtres naturels et, maintenant, à des entités artificielles.

> Notes

1 Yeager A. As Brain Organoids Mature, Ethical Questions Arise. The Scientist. [En ligne]. 1er août 2018. [Consulté le 17 juin 2024]. Disponible : https://www.the-scientist.com/brain-organoids-mature--raise-ethical-questions-64533

Le développement récent de techniques de culture cellulaire en trois dimensions a permis l'ouverture d'un nouveau champ de recherche par la mise au point de structures appelées « organoïdes ». Ces structures résultent d'un assemblage tridimensionnel d'un ou plusieurs types cellulaires. Elles sont capables de mimer la microanatomie d'un organe et d'assurer, *in vitro*, une ou plusieurs de ses fonctions.

Ces organoïdes constituent une révolution technique et promettent de prendre une place cruciale dans la recherche de demain. Dans un environnement adapté, des cellules souches sont en effet capables de se différencier et de s'autoorganiser pour former des organoïdes de foie, d'intestin, de cœur, de pancréas, de poumon, etc. et même de cerveau ! Reproduire fidèlement un organe ouvre la voie à de nombreuses applications telles que la compréhension du développement des organes et des maladies qui les touchent, l'évaluation de nouveaux traitements et de médicaments, l'amélioration de la transplantation de cellules, voire d'organes, ou encore la personnalisation des soins.

Les organoïdes de cerveau, appelés aussi « cérébroïdes », offrent l'opportunité indéniable de révolutionner notre compréhension du cerveau et de ses pathologies. Avec plus de 3 milliards de personnes touchées, soit 43 % de la population mondiale, les affections neurologiques sont l'une des principales causes de problèmes de santé dans le monde. Le vieillissement de la population a accru la prévalence de certaines pathologies cérébrales, notamment les troubles neurodégénératifs [2].

Même si au cours des dernières décennies la recherche a considérablement avancé pour un grand nombre de pathologies cérébrales, les traitements demeurent soit inexistants, soit partiellement efficaces, quand ils ne sont pas purement et simplement inadaptés. L'augmentation de la prévalence de ces maladies, leur coût pour la société, les limites des modèles animaux et cellulaires existants, ainsi que l'éthique de la recherche sur le cerveau humain, ont poussé les chercheurs à développer de nouveaux modèles qui permettent une meilleure compréhension du cerveau humain et de nouveaux traitements pour les troubles cérébraux.

Depuis le développement des premiers cérébroïdes[3, 4, 5, 6], ces ministructures suscitent régulièrement la curiosité et la crainte, en même temps que l'imagination du public. Indépendamment des limites actuelles du modèle, parler de « cerveau en culture » génère une avalanche de questionnements éthiques. Ces cérébroïdes sont-ils « conscients » ou pourraient-ils le devenir un jour ? Des cérébroïdes humains ont déjà été transplantés dans le cerveau d'animaux, alors quelles vont être les conséquences de telles expérimentations ? Cela génèrera-t-il une conscience humaine chez l'animal greffé ? S'agit-il de capacités augmentées parce que physiologiquement inexistantes chez l'animal ? Les personnes qui donnent leurs cellules souches à l'origine des cérébroïdes devraient-elles donner leur consentement pour l'usage qui en sera fait ? Le cas échéant, peuvent-elles le faire en conscience et en connaissance de toutes les implications ? Par exemple, devraient-elles être informées que leurs cellules peuvent être transformées en neurones, en cérébroïdes, pour être implantées dans le cerveau d'un animal ? Et peut-être, dans un futur prochain, chez une autre personne ?

Ce numéro de la lettre de veille stratégique est dédié à ce modèle aussi prometteur qu'interrogatif. Ainsi, l'analyse mettra en perspective les principales avancées scientifiques, avec leurs limites et les réflexions éthiques qui les entourent.

> Notes

2 Steinmetz JD, Seeher KM, Schiess N, et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Neurol. avr 2024;23(4):344-381.

3 Lancaster MA, Renner M, Martin CA, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. Nature. 19 sept 2013;501(7467):373-379.

4 Lancaster MA & Knoblich JA. Generation of cerebral organoids from human pluripotent stem cells. Nat Protoc. oct 2014;9(10):2329-2340.

5 Paşca AM, Sloan SA, Clarke LE, et al. Functional cortical neurons and astrocytes from human pluripotent stem cells in 3D culture. Nat Methods. juill 2015;12(7):671-678.

6 Qian X, Nguyen HN, Song MM, et al. Brain-Region-Specific Organoids Using Mini-bioreactors for Modeling ZIKV Exposure. Cell. 19 mai 2016;165(5):1238-1254.

Chapitre 1

Un modèle pour de nombreuses promesses !

Le défi de la complexité

Le cerveau, constitué de près de 100 milliards de neurones interconnectés dans des circuits complexes, brasse et génère des quantités illimitées d'informations avec une dépense énergétique très performante. Histologiquement, le tissu cérébral est constitué de deux types de cellules, les neurones et les cellules gliales. Les neurones jouent un rôle prépondérant dans le traitement de l'information nerveuse tandis que les cellules gliales, ou cellules de soutien, assurent un rôle important dans la fonction neuronale. Anatomiquement, le cerveau est divisé en deux hémisphères formés de différentes zones. Ces zones sont le lieu du traitement de l'information, des fonctions cognitives et du contrôle de la motricité. Elles sont aussi caractérisées par une composition cellulaire spécifique qui se met en place au cours du développement. Cette complexité pose de véritables défis pour les chercheurs, toujours dans l'optique de mieux comprendre le cerveau, pour mieux le soigner.

Fascinant depuis longtemps les scientifiques, le cerveau sain a fait l'objet de nombreuses études qui ont permis de mieux comprendre comment les neurones se développent, fonctionnent, se connectent et sous-tendent certains comportements. Ces connaissances ont été utilisées pour tenter de percer les mécanismes de maladies cérébrales humaines et de concevoir des thérapies efficaces.

Malgré tous ces progrès, le manque de modèles expérimentaux fidèles accentue souvent l'incapacité de trouver des traitements adéquats et efficaces. Bien que les modèles animaux, largement utilisés pour étudier la structure et le fonctionnement du cerveau, soient indispensables, il existe des différences moléculaires, cellulaires et structurelles essentielles entre le cerveau des rongeurs, des primates non humains, et celui des humains. Ces lacunes peuvent contribuer à expliquer pourquoi les traitements des maladies cérébrales qui se sont révélés prometteurs dans les modèles animaux sont parfois inefficaces chez l'être humain.

C'est donc à travers la recherche d'un modèle cérébral se rapprochant le plus du cerveau humain que les premiers cérébroïdes ont été développés [4,5,6].

Vous avez dit « cérébroïdes » ?

Les progrès récents de la recherche sur les cellules souches humaines ont facilité le développement de modèles *in vitro* plus sophistiqués permettant d'étudier les maladies et les troubles du cerveau. Les cérébroïdes humains sont donc des modèles tridimensionnels *in vitro* dérivés de cellules souches humaines, dans lesquels des types multiples et divers de cellules neuronales et gliales se différencient. Ils ont été conçus pour modéliser le développement normal et anormal du cerveau ainsi qu'étudier sa structure et les mécanismes des pathologies cérébrales.

Ces agrégats cellulaires cultivés en laboratoire, bien que petits en taille (de quelques centaines de microns à quelques millimètres pour les plus gros), reproduisent certaines caractéristiques importantes des cerveaux humains fœtaux pouvant présenter des caractéristiques développementales, cellulaires et moléculaires essentielles [7].

Il existe à l'heure actuelle de nombreux modèles de cérébroïdes humains allant du modèle simple comprenant une seule structure cérébrale à des modèles plus complexes associant de multiples régions du cerveau appelés assembloïdes.

En effet, de nombreuses études ont démontré que les cérébroïdes présentent la plupart des types cellulaires du cerveau humain, y compris les cellules gliales, avec le même profil de transcriptome (à savoir de gènes exprimés à un moment donné) que celui retrouvé *in vivo*. L'organisation en 3D permet quant à elle de recréer

> Notes

7 Chen HI, Wolf JA, Blue R, et al. Transplantation of Human Brain Organoids: Revisiting the Science and Ethics of Brain Chimeras. Cell Stem Cell. oct 2019;25(4):462-472.

la structure en couches des cellules du cerveau, favorisant la migration des neurones et la formation de réseaux neuronaux complexes [8].

Histoire des cérébroïdes

La découverte et les progrès de l'utilisation des cellules souches sont à l'origine des organoïdes. Deux types de cellules souches peuvent être utilisées pour générer un organoïde : les cellules souches embryonnaires (CSEh) et les cellules souches pluripotentes induites (iPS).

De 1998 à 2006, plusieurs évènements ont marqué l'histoire de la culture cellulaire : *(i)* CSEh isolées à partir d'un blastocyste chez l'être humain en 1998 ; *(ii)* la différenciation des CSEh en différents types cellulaires en 1998[9] ; *(iii)* le développement en 2007 de la technologie de reprogrammation à l'origine des cellules iPS humaines, à savoir la capacité de ramener des cellules différenciées (de la peau) à un état dit « pluripotent ». Ces cellules sont capables de se multiplier dans une boîte de Petri et se différencier en plus de 200 types de cellules. La technologie des iPS a favorisé la génération de neurosphères et de tissus neuronaux tridimensionnels reflétant certaines caractéristiques génétiques du cerveau humain, mais ne formant pas une structure cérébrale complète et complexe.

C'est en 2013 que l'équipe de Lancaster a pour la première fois utilisé des iPS pour induire une différenciation en cérébroïdes et étudier la microcéphalie. Ils ont généré un corps embryoïde constitué de plusieurs couches formant une structure similaire au cortex cérébral embryonnaire précoce [3].

Depuis, ce modèle n'a cessé d'évoluer et de s'améliorer, du développement d'organoïdes spécifiques d'une région cérébrale à des modèles plus complexes associant plusieurs régions (assembloïdes) et vascularisés [3, 10, 11].

Le vrai du faux

Les cérébroïdes sont souvent appelés « minicerveaux » ou « *brain in a dish* » (cerveau dans une boite de Petri) par la « presse publique », et suscitent régulièrement la curiosité, la crainte et l'imagination du public. Ces termes sont loin de refléter la réalité scientifique et les limites de ces modèles. Certains chercheurs ont même proposé d'utiliser une nomenclature commune afin d'améliorer la compréhension entre la communauté scientifique et le grand public[12, 13].

Il est important de souligner que les cérébroïdes ne sont que des fragments miniatures du cerveau, et qu'ils sont loin de mimer l'ensemble de ses fonctions. Ils présentent actuellement plusieurs limites importantes. Ce sont des modèles de cerveau humain plus ou moins mature (selon la durée de culture), imitant le développement embryonnaire et la physiologie du cerveau. Il n'est pour le moment pas possible d'obtenir un modèle « complet » de cerveau adulte mature, ce qui limite les applications aux stades précoces du développement cérébral.

Ces cérébroïdes sont également limités en taille et surtout en complexité. Il manque certains types cellulaires, de la vascularisation, des régions cérébrales et des circuits neuronaux anatomiquement organisés, considérés comme nécessaires au fonctionnement complexe du cerveau humain. C'est l'ensemble de ces éléments qui pourrait potentiellement conférer au cerveau un « état de conscience ».

Même s'ils peuvent être produits en grande quantité, il existe également une grande variabilité d'un cérébroïde à l'autre, ce qui pose la question de la réplicabilité et de la reproductibilité. Enfin, l'absence de vascularisation, l'augmentation du stress cellulaire et la présence de noyaux nécrotiques (changement

> Notes

8 National Academies of Sciences and Medicine. Ethical Legal and Regulatory Issues Associated with Neural Chimeras and Organoids. [En ligne]. 2021. 136p. [Consulté le 8 févr 2024]. Disponible : https://www.nationalacademies.org/our-work/ethical-legal-and-regulatory-issues-associated-with-neural-chimeras-and-organoids

9 Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science. 6 nov 1998;282(5391):1145-1147.

10 Pham MT, Pollock KM, Rose MD, et al. Generation of human vascularized brain organoids. Neuroreport. 2 mai 2018;29(7):588-593.

11 Gopalakrishnan J. The Emergence of Stem Cell-Based Brain Organoids: Trends and Challenges. BioEssays. août 2019;41(8):10p.

12 Bassil K. The end of 'mini-brains'! Responsible communication of brain organoid research. Molecular Psychology: Brain, Behavior, and Society. [En ligne]. 29 janv 2024 [Consulté le 8 févr 2024]. Disponible: https://molecularpsychology.org/articles/2-13

13 Paşca SP, Arlotta P, Bateup HS, et al. A nomenclature consensus for nervous system organoids and assembloids. Nature. sept 2022;609(7929):907-910.

morphologique irréversible conduisant à la mort de la cellule) ont largement été rapportés dans les cérébroïdes, questionnant ainsi la viabilité du modèle [11, 14, 15].

Même si de nombreuses équipes de recherche étudient activement les possibilités de dépasser ces limites afin d'obtenir des cérébroïdes plus grands, plus matures et plus complexes, la probabilité de générer une structure qui ressemblerait significativement à un cerveau humain mature et fonctionnel reste faible dans un avenir proche. Ces modèles ont néanmoins le potentiel inestimable d'être des alternatives ou des compléments aux études sur l'humain et l'animal.

Cérébroïdes, assembloïdes et xénotransplantation

Actuellement, l'une des limites majeures des cérébroïdes est qu'ils ne reproduisent pas la complexité de la connectivité des réseaux neuronaux humains. Plusieurs stratégies pour pallier cette limite ont été développées : les assembloïdes et la xénotransplantation.

Les assembloïdes sont l'union de deux ou plusieurs organoïdes de régions différentes du cerveau qui se connectent et communiquent comme dans un système nerveux vivant. Cette technologie permet d'étudier les aspects de la connectivité entre des régions cérébrales distinctes [13, 16].

La xénotransplantation est la greffe de cérébroïdes humains dans des cerveaux animaux. Il en résulte des animaux chimériques. En sciences, une chimère se définit comme un organisme constitué de deux ou, plus rarement, plusieurs variétés de cellules d'origine génétique différente, mais sans mélange des matériels génétiques. Ainsi, plusieurs équipes se sont lancées dans cette voie et ont montré qu'il est possible d'obtenir des cérébroïdes spécifiques à une région, puis de les transplanter chez l'animal. Des portions de cerveau de l'animal peuvent ainsi être prélevées et remplacées par des cérébroïdes humains. Des cérébroïdes humains ont déjà été transplantés avec succès dans le cerveau de souris, de rats et de macaques[10, 17, 18]. Certaines de ces études ont démontré que ces greffons arrivaient à maturité, communiquaient avec d'autres régions du cerveau, et pouvaient entrainer une modification comportementale de l'animal transplanté[16, 19, 20]. Ces cerveaux chimériques posent d'importantes questions éthiques qui seront abordées dans le chapitre 3.

Chapitre 2

Une pléthore d'applications.

Au cours des dix dernières années, les progrès rapides de la technologie des cérébroïdes a favorisé leur application dans de nombreux domaines des neurosciences et au-delà.

De la connaissance au pouvoir de guérir

Le modèle des cérébroïdes constitue un formidable outil au service de la recherche, du déchiffrage des processus cellulaires et moléculaires du développement neuronal humain, à l'étude des troubles neuronaux et des maladies infectieuses. Leur potentiel est également exploré en médecine régénérative, dans le criblage de médicaments et l'évaluation de la toxicité.

> Notes

14 Zhao HH & Haddad G. Brain organoid protocols and limitations. Front Cell Neurosci. 20 mars 2024; 20:10p.

15 Giorgi C, Lombardozzi G, Ammannito F, et al. Brain Organoids: A Game-Changer for Drug Testing. Pharmaceutics. 22 mars 2024;16(4):16p.

16 Goldman B. Assembloid models usher in a new era of brain science. [En ligne]. 27 juill 2022. [Consulté le 6 mai 2024]. Disponible: https://stanmed.stanford.edu/brain-tissue-assembloids-expand-brain-understanding/

17 Revah O, Gore F, Kelley KW, et al. Maturation and circuit integration of transplanted human cortical organoids. Nature. oct 2022;610(7931):319-326.

18 Kitahara T, Sakaguchi H, Morizane A, et al. Axonal Extensions along Corticospinal Tracts from Transplanted Human Cerebral Organoids. Stem Cell Rep. 11 août 2020;15(2):467-481.

19 Birey F, Andersen J, Makinson CD, et al. Assembly of functionally integrated human forebrain spheroids. Nature. 4 mai 2017;545(7652):54-59.

20 Camp JG & Treutlein B. Human brain organoids influence rat behaviour. Nature. oct 2022;610(7931):265-266.

Développement cérébral et pathologies

De la modélisation du développement cérébral à l'étiologie des maladies et la découverte de nouvelles thérapies, les cérébroïdes constituent un modèle particulièrement adapté pour comprendre et récapituler les processus propres à l'espèce humaine.

Le cortex cérébral humain possède des particularités structurelles propres, que l'on ne retrouve pas chez l'espèce animale. Les cérébroïdes humains expriment ainsi des marqueurs spécifiques de la couche corticale humaine. Les cellules constituant le cérébroïde peuvent également présenter les caractéristiques fonctionnelles de neurones matures[21, 22]. Il est intéressant de mentionner que les caractéristiques génétiques du cortex humain peuvent être récapitulées avec précision dans les cérébroïdes, permettant de déchiffrer, à l'échelle d'un individu, les mécanismes en jeu dans la survenue de certains troubles[23].

La fusion des cérébroïdes, ou assembloïdes, récemment développée, fournit un outil unique pour étudier les événements neuronaux, tels que leur migration et les connexions entre les différentes régions cérébrales[24]. Une autre stratégie mise en place afin d'étudier la connectivité neuronale *in vivo* est la xénotransplantation de cérébroïdes humains dans des cerveaux de rongeurs[16, 19, 20].

Les cérébroïdes constituent une approche prometteuse pour l'étude des maladies neurodéveloppementales et neurodégénératives, telles que la microcéphalie liée au virus Zika, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, les troubles du spectre autistique, la schizophrénie et les troubles bipolaires. Les cérébroïdes dérivés d'iPS permettent de prendre en compte la diversité génétique des patients. Ils constituent des plateformes avantageuses pour modéliser les maladies neurodéveloppementales héréditaires et établir des stratégies thérapeutiques géniques[24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32].

Criblage des médicaments et médecine personnalisée

Les études biomédicales menées sur l'animal constituent une condition préalable fondamentale aux essais cliniques et donc à la mise en place de thérapies des maladies humaines. Même s'il ne fait aucun doute que les modèles animaux ont contribué de manière significative à la compréhension du développement et de la physiopathologie des maladies humaines, les différences génétiques, anatomiques et physiologiques entre les animaux et les humains limitent l'efficacité translationnelle des résultats de la recherche dans les applications cliniques, en particulier en neurologie. L'utilisation de modèles *in vitro*, tels que les organoïdes, pourrait permettre de réduire l'écart entre les modèles animaux et les êtres humains. Pour certaines maladies complexes, chroniques et incurables du cerveau, les cérébroïdes constituent un outil très intéressant pour le criblage des médicaments.

Les cérébroïdes peuvent ainsi permettre d'identifier les composés les plus efficaces et d'évaluer les mécanismes métaboliques et toxicologiques impliqués. Les médicaments identifiés et validés dans des modèles de cérébroïdes mimant une pathologie spécifique à un patient, sont la clé de thérapie basée sur une

> Notes

21 Li M, Yuan Y, Hou Z, et al. Human brain organoid: trends, evolution, and remaining challenges. Neural Regen Res. nov 2024;19(11):2387-2399.

22 Lui JH, Hansen DV, Kriegstein AR. Development and evolution of the human neocortex. Cell. 8 juill 2011;146(1):18-36.

23 Camp JG, Badsha F, Florio M, et al. Human cerebral organoids recapitulate gene expression programs of fetal neocortex development. Proc Natl Acad Sci USA. 22 déc 2015;112(51):15672-15677.

24 Kelley KW & Pașca SP. Human brain organogenesis: Toward a cellular understanding of development and disease. Cell. 6 janv 2022;185(1):42-61.

25 Boyd JL. Moral considerability of brain organoids from the perspective of computational architecture. Oxf Open Neurosci. 12 mars 2024;3:9p.

26 Acharya P, Choi NA, Shreshta S, et al. Brain organoids: A revolutionary tool for modeling neurological disorders and development of therapeutics. Analytical Science Journals. févr 2024;121(2): 489-506.

27 Ma C, Seong H, Li X, et al. Human Brain Organoid: A Versatile Tool for Modeling Neurodegeneration Diseases and for Drug Screening. Stem Cells Int. 25 août 2022;2022:20p.

28 Alciati A, Reggiani A, Caldirola D, et al. Human-Induced Pluripotent Stem Cell Technology: Toward the Future of Personalized Psychiatry. J Pers Med. 20 août 2022;12(8):21p.

29 Bellon A. Comparing stem cells, transdifferentiation and brain organoids as tools for psychiatric research. Transl Psychiatry. 28 févr 2024;14(1):16p.

30 Hossain MK, Kim HR, Chae HJ. Aging phenotype in AD brain organoids: Track to success and challenges. Ageing Res Rev. avr 2024;96:12p.

31 Papaspyropoulos A, Tsolaki M, Foroglou N, et al. Modeling and Targeting Alzheimer's Disease With Organoids. Front Pharmacol. 31 mars 2020;11:8p.

32 Wang L, Owusu-Hammond C, Sievert D, et al. Stem Cell-Based Organoid Models of Neurodevelopmental Disorders. Biol Psychiatry. 1er avr 2023;93(7):622-631.

médecine personnalisée. Bien que les organoïdes soient un outil précieux pour le criblage des médicaments, certains obstacles doivent être surmontés pour avoir un système viable. Parmi ces obstacles, citons l'hétérogénéité des techniques, l'évolutivité et le stade de maturité des cérébroïdes[15, 27].

Fusion et perspectives futures

La combinaison de la technologie des cérébroïdes avec d'autres domaines ouvrent de nouvelles voies dans la construction de modèles uniques des maladies cérébrales. Par exemple, les organoïdes sur puce (*chip*), issus de la fusion des domaines de la culture des cellules souches et de la microfluidique, sont des outils prometteurs. Ils miment la physiologie de l'organe humain de façon plus fidèle à la réalité physiologique que les modèles traditionnels. L'une des principales limites des cérébroïdes est leur manque de vascularisation. Ces systèmes sur puce apportent une vascularisation et un environnement mimant la réalité physiologique. Ce modèle permet ainsi de mieux contrôler l'environnement physique et chimique des cellules et reflète la physiopathologie de l'individu.

Façonner à l'envi des cérébroïdes sur puce tenant compte de la variabilité individuelle, permettra d'adapter des traitements personnalisés, enjeu d'autant plus important dans certaines pathologies cérébrales comme les troubles neuropsychiatriques[28, 33].

La combinaison des technologies d'édition du génome telles que CRISPR-Cas9 avec les modèles de cérébroïdes offre un potentiel unique de compréhension du cerveau et de développement de traitements personnalisés pour des patients atteints de maladies cérébrales. La possibilité de transformer génétiquement des cellules neuronales intégrées dans un modèle 3D plus ou moins complexe et reproduisant le phénotype physiopathologique d'une pathologie cérébrale constitue une approche puissante pour élucider le rôle des gènes dans les maladies neurodéveloppementales[34].

Cérébroïdes sur puce & microfluidique

Les organoïdes sur puce sont de nouveaux outils qui ont pour objectif de mimer la physiologie de l'organe humain sain, ou en conditions pathologiques, en lui apportant un environnement physiologique se rapprochant le plus de la réalité. Ces systèmes sont issus de la fusion de l'ingénierie cellulaire et de la microfluidique.

Les organoïdes sont ainsi cultivés sur une puce informatique de la taille d'une carte de crédit et alimentés via des canaux microscopiques. Ce système permet de contrôler en temps réel l'environnement physique et chimique de l'organoïde, en agissant sur l'apport ou la suppression d'éléments dans le milieu de culture, sur sa perfusion et sur les contraintes physiques. Ce système peut également contenir plusieurs organoïdes, par exemple différents types de cérébroïdes permettant ainsi d'étudier les interactions entre les régions cérébrales.

Les cérébroïdes sur puce ont plusieurs finalités. D'un point de vue fondamental, ils permettront d'améliorer le modèle des cérébroïdes et de dépasser certaines limites, de développer des réseaux vasculaires dans ces structures mais aussi de mesurer l'activité électrophysiologique. D'un point de vue plus translationnel et clinique, ce dispositif sur puce permettra de mieux modéliser les pathologies cérébrales, de faciliter le criblage des médicaments pour de nouveaux traitements et de comprendre les effets des drogues psychoactives [35].

Ces dernières années, ce domaine a profité d'un essor considérable. En France, vu le potentiel innovant de ce système dans le domaine de la médecine personnalisée, de la santé publique, de la recherche pharmacologique et des essais cliniques, un PEPR (programme et équipement prioritaire de recherche) sur les organoïdes et les organes sur puce est financé à hauteur de 48 millions d'euros dans le cadre du plan « France 2030 »[36].

> Notes

33 CEA. Le pari des organoïdes sur puce. [En ligne]. 14 sept 2022. [Consulté le 13 mai 2024]. Disponible: https://www.cea.fr/presse/Pages/actualites-communiques/ntic/le-pari-des-organoides-sur-puce.aspx

34 Li E & Kampmann M. Toward a CRISPR understanding of gene function in human brain development. Cell Stem Cell. 7 déc 2023;30(12):1561-1562.

35 Tran HN & Gautam V. Micro/nano devices for integration with human brain organoids. Biosens Bioelectron. 15 déc 2022;218:13p.

36 CEA/Irig (Institut de recherche interdisciplinaire de Grenoble). PEPR exploratoire des organoïdes sur puce Med-OoC. [En ligne]. 26 févr 2024. [Consulté le 24 mai 2024]. Disponible: https://irig.cea.fr/drf/irig/Pages/Actualites/Resultats-scientifiques/2024/24_PEPR-MED-OOC.aspx

La rencontre des cérébroïdes avec l'intelligence artificielle

L'année 2023 a été marquée par l'apparition d'un nouveau champ de recherche baptisé « l'intelligence organoïde ». Jusque-là appliqués au domaine médical, les cérébroïdes ont été associés aux domaines de l'intelligence artificielle et de l'informatique computationnelle.

Cette nouvelle discipline vise à créer des bioordinateurs alimentés par des cellules cérébrales humaines. C'est ainsi qu'une équipe américaine a conçu, en 2023, un système électronique incluant un cérébroïde relié à un ordinateur, baptisé « brainoware ». Théoriquement, ce système fonctionnerait comme un cerveau capable de recevoir l'information et de la traduire en signal électrique. Le signal émis est traduit par une intelligence artificielle. L'équipe a ainsi soumis 240 extraits vocaux de huit hommes différents au système. Au bout de deux jours, soit 4 cycles d'entrainement, le brainoware était capable de reconnaître qui parlait, avec une efficacité de 78 % (pour un système artificiel, il faudrait au moins 50 cycles soit plus de 20 jours d'entrainement pour obtenir le même résultat). La comparaison du système avec un ordinateur fonctionnant à 100 % avec l'intelligence artificielle a montré une rapidité d'apprentissage plus importante avec une efficacité plus ou moins équivalente. Cette efficacité a été expliquée par la flexibilité du système vivant, capable de se réorganiser pour traiter la stimulation électrique perçue[37,38].

Même si ce dispositif semble futuriste, les applications multidisciplinaires semblent prometteuses. Ces bioordinateurs consommeraient moins d'énergie que les intelligences artificielles actuelles et pourraient apprendre plus facilement des tâches qui ne demandent pas une grande précision. Ce champ de recherche fait cependant face à de nombreuses limitations à commencer par l'absence de vascularisation des organoïdes, ce qui entraîne la mort prématurée des cellules dans l'amas et donc un système non viable à moyen et long terme. L'absence d'homogénéité des cérébroïdes est également un frein important à ce dispositif.

Cette nouvelle technologie innovante soulève d'importantes questions éthiques, notamment si ces cérébroïdes humains développent un début de conscience ou ressentent la douleur. Ces biotechnologies développées à partir de cellules souches de donneurs volontaires questionnent notamment sur la notion de propriété intellectuelle [38].

De façon plus générale, l'utilisation les cérébroïdes nécessite une réflexion éthique approfondie, voire la mise en place d'une réglementation adéquate.

Chapitre 3

Éthique & réglementation.

Ces nouveaux modèles sont porteurs d'espoir et de promesses dans la compréhension des mécanismes de développement et de fonctionnement du cerveau. Bien qu'ils ne disposent pas des caractéristiques complexes d'un cerveau humain mature, les cellules nerveuses de cette structure possèdent une certaine capacité innée d'organisation et une activité électrique détectable. Les données biologiques recueillies, l'utilisation des cellules souches humaines, ainsi que la création de chimères suscitent de nombreux questionnements éthiques, ouvrant ainsi la voie à un débat sur une éventuelle réglementation de ces modèles.

> Notes

37 Cai H, Ao Z, Tian C, et al. Brain organoid reservoir computing for artificial intelligence. Nat Electron. 11 déc 2023;6(12):1032-1039.

38 Smirnova L, Caffo BS, Gracias DH, et al. Organoid intelligence (OI): the new frontier in biocomputing and intelligence-in-a-dish. Front. Sci. 28 févr 2023;2023(1):23p.

Aspects éthiques

Conscience, sensibilité & douleur

Les caractéristiques biologiques des cérébroïdes en culture, telle que l'enregistrement d'une activité électrique, ainsi que leur intégration dans des cerveaux animaux interrogent sur la possibilité qu'ils développent des capacités neurocognitives propres à l'être humain à savoir une forme de conscience, de sensibilité ou de ressenti.

Le statut « cognitif ou moral » potentiel des cérébroïdes est d'ores et déjà un problème éthique majeur et de ce fait largement abordé dans de nombreuses publications. La possibilité d'un ressenti et d'une altération de la conscience est souvent évoquée comme une question particulièrement préoccupante, mais tous deux difficiles à définir ou à mesurer. Bien qu'il soit possible de mesurer l'activité neuronale et la physiologie des circuits dans les cérébroïdes, ces mesures ne sont pas considérées comme suffisantes pour déterminer s'ils peuvent être conscients ou avoir un ressenti[39, 40, 41, 42]. Dès lors que l'on manipule des cérébroïdes possédant potentiellement une conscience, cela change la perception des chercheurs et de la société face à cette nouvelle technologie.

Dans les domaines de la philosophie et des sciences cognitives, le concept de « conscience » peut avoir plusieurs significations et fait, jusqu'à aujourd'hui, l'objet de débats approfondis et tumultueux[39]. Cependant, la communauté scientifique et de nombreux éthiciens estiment qu'aucune évidence biologique actuelle ne permet d'affirmer que les cérébroïdes possèdent une forme de conscience ou de perception, en raison de leur simplicité structurelle et fonctionnelle, et des limites de développement qu'ils présentent. Il n'est donc pas certain que des cérébroïdes conscients puissent un jour être créés[43].

Même si les discussions concernant la conscience possible des cérébroïdes sont largement spéculatives, il est néanmoins important d'examiner les implications éthiques de cette possibilité afin d'anticiper les futurs scénarios et de renforcer la confiance du public dans la recherche scientifique[44]. Le risque que les cérébroïdes développent une conscience augmentera au fur et à mesure que des cérébroïdes de plus en plus complexes seront développés. Il sera donc nécessaire, dans le futur, de réfléchir à des méthodes qui permettraient de mesurer la douleur et la conscience dans les cérébroïdes en culture ou transplantés[11].

Xénogreffe & éthique animale

Développé initialement dans un but de réduire l'utilisation des animaux dans la recherche, il apparaît aujourd'hui que les limites du modèle des cérébroïdes ne permettront pas de remplacer, à court terme, les modèles animaux. Ces limites ont poussé les chercheurs à revenir vers l'animal par le biais de la xénotransplantation (implantation d'un cérébroïde humain dans un cerveau animal), créant ainsi des chimères[11, 45].

Certaines études dans lesquelles des cérébroïdes humains ont été intégrés dans le cerveau d'animaux soulèvent des préoccupations morales et éthiques importantes. L'entité qui résulte de telles expérimentations peut porter atteinte à la dignité humaine avec cette notion « d'humaniser » les animaux.

> Notes

39 Kreitmair K. Consciousness and the Ethics of Human Brain Organoid Research. Camb Q Healthc Ethics. 23 mars 2023;1-11.

40 Kataoka M, Gyngell C, Savulescu J, et al. The Donation of Human Biological Material for Brain Organoid Research: The Problems of Consciousness and Consent. Sci Eng Ethics. 5 févr 2024;30(1):15p.

41 Koplin J, Carter O, Savulescu J. Moral Status of Brain Organoids. Dans: Clarke S, Zohny H, Savulescu J. Rethinking Moral Status. Oxford UK:Oxford University Press; 2021. 250-268.

42 Gaillard M. Organoïdes cérébraux : de la conscience dans des systèmes microphysiologiques in vitro ? Rev Métaphys Morale. 2024;1(121):29-45.

43 International Society for Stem Cell Research (ISSCR). Guidelines for stem cell research and clinical translation. [En ligne]. mai 2021. 72p. [Consulté le 15 mai 2024]. Disponible: https://www.isscr.org/guidelines

44 Lavazza A & Chinaia AA. Human brain organoids and their ethical issues : Navigating the moral and social challenges between hype and underestimation. EMBO Rep. janv 2024;25(1):13-16.

45 Baertschi B. Question d'actualité : Les questions éthiques soulevées par les organoïdes. La Lettre des Neurosciences. [En ligne]. automne-hiver 2021. 38-40. [Consulté le 8 févr 2024]. Disponible: https://indd.adobe.com/view/7acf6bda-2bb7-44c4-b908-428cb079f534

L'une des principales préoccupations est de voir s'estomper la distinction fondamentale entre les humains et les animaux. La problématique rencontrée par les cérébroïdes est souvent comparée voire associée, à celle rencontrée dans la recherche sur les embryons et les embryoïdes[46]. En effet, certaines réflexions convergent vers la possibilité que ces structures pourraient avoir un statut moral qui leur est propre. A la différence d'un embryoïde ou d'un embryon, un cérébroïde ne serait pas un être humain à part entière, mais pourrait en être une partie[11].

Dans la transplantation de cérébroïdes, la question est de savoir si les cellules humaines sont disposées et connectées d'une manière qui reflète l'architecture normale du cerveau ou d'une manière aléatoire et désordonnée. On peut raisonnablement s'attendre à ce qu'un greffon organisé, tel qu'un cérébroïde, génère des fonctions cérébrales plus significatives qu'un greffon désorganisé. Même si à l'heure actuelle, on ne peut pas prédire comment va s'implanter le cérébroïde ni comment il va s'adapter, cette question pourrait émerger dans un avenir proche avec les avancées dans le domaine.

La création de chimères homme-animal pourrait conduire à une modification de l'animal hôte qui acquerrait un comportement qui n'est pas propre à son espèce. Il pourrait par exemple développer une capacité plus importante à résoudre des problèmes, des interactions sociales plus complexes. Même si cette éventualité n'est pas d'actualité, il convient de l'envisager[10, 11, 45].

La greffe de cérébroïdes chez des animaux renvoie obligatoirement à l'éthique animale et au respect de la règle des 3 R (réduction, remplacement, raffinement), qui définit les lignes de conduite pour une approche éthique de l'utilisation des animaux à des fins scientifiques [47, 48]. Cette règle reconnue à l'échelle internationale est également intégrée au sein d'une directive européenne adoptée en 2010 et transposée au sein du code rural français dès 2013[49]. A mesure que les modèles chimériques évolueront, ils pourraient récapituler des mécanismes pathologiques avec des symptômes propres à l'être humain. Il faudrait dès lors veiller à la préservation du bien-être de l'animal et soulager sa détresse ou sa douleur. Cette recherche, même si elle vise à percer le mystère de pathologies humaines, devra être justifiée en termes de bénéfices potentiels pour la santé humaine.

La communauté scientifique s'accorde à dire que les modèles de cérébroïdes ou d'assembloïdes développés à l'heure actuelle ne présentent pas de signes de conscience[50]. Si la technique venait à évoluer, cela soulèverait certainement la question de l'admissibilité de la transplantation d'une entité consciente dans une autre.

Donneurs : consentement et propriété

Classiquement soulevé dans la problématique de l'utilisation des cellules souches humaines, le consentement éclairé du donneur peut devenir une exigence nécessaire à la production de cérébroïdes. Même si en France, l'utilisation de matériel biologique dérivé du corps humain est déjà fortement régulée et que l'utilisation des iPS et des CSEh est soumise à déclaration, voire à autorisation dans certains cas[51, 52], la question du degré d'information et de consentement du donneur du matériel de départ se pose.

Pour les cellules souches collectées dans le passé, le consentement spécifique pour la recherche sur les cérébroïdes humains et les chimères n'a généralement pas été obtenu. La majorité des donneurs ne savaient pas dans quel cadre allaient être utilisées leurs cellules. Certains donneurs auraient pu s'opposer à l'utilisation de leurs cellules pour la formation de cellules neuronales, de cérébroïdes ou de chimères si le projet de recherche leur avait été exposé.

> Notes

46 Agence de la biomédecine. Les embryoïdes : des modèles à la frontière des sciences et de l'éthique. La lettre de la biomédecine #3. [En ligne]. mars 2024. 20p. [Consulté le 12 mars 2024]. Disponible: https://www.agence-biomedecine.fr/La-lettre-de-la-biomedecine-3

47 Barnhart AJ & Dierickx K. A Tale of Two Chimeras: Applying the Six Principles to Human Brain Organoid Xenotransplantation. Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics. oct 2023;32(4):555-571.

48 Baertschi B, Atlan H, Baum-Botbol M, et al. La recherche sur les organoïdes: quels enjeux éthiques ? Comité d'éthique de l'Inserm. [En ligne]. avr 2020. 22p. [Consulté le 12 mars 2024]. Disponible: https://inserm.hal.science/inserm-02544395/document

49 FC3R Centre Français. Les 3R dans la loi. [En ligne]. 2024. [Consulté le 30 mai 2024]. Disponible: https://www.fc3r.com/legislation.php

50 Balci F, Ben Hamed S, Boraud T, et al. A response to claims of emergent intelligence and sentience in a dish. Neuron. 1er mars 2023;111(5):604-605.

51 Wang YW, Hu N, Li XH. Genetic and Epigenetic Regulation of Brain Organoids. Front Cell Dev Biol. 1er juill 2022;10:6p.

52 Agence de le biomédecine. Recherches sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires et les cellules souches pluripotentes induites : procédures d'autorisation et de déclaration. [En ligne]. 2022 [Consulté le 22 mars 2023]. Disponible: https://www.agence-biomedecine.fr/Recherches-sur-l-embryon-humain-et-les-cellules-souches-embryonnaires-humaines

Serait-il aujourd'hui nécessaire d'obtenir un consentement spécifique pour l'utilisation des cellules souches pour de tels projets ? C'est un débat qui anime plusieurs comités d'éthiques à travers le monde. Comment instaurer une éthique de la recherche dans ce nouveau modèle sans freiner la recherche ni effrayer la population de donneurs[48, 53, 54].

Au côté des aspects relatifs au consentement, se pose la question de la propriété des cérébroïdes. Si les modèles venaient à évoluer, ils pourraient devenir source de profit. Quelle serait la place du donneur dans cette commercialisation ? Faudrait-il encadrer les bénéfices générés par des dons gratuits ? Cette multitude de questions spéculatives semble nécessaire à toute recherche aboutissant à la formation de cérébroïdes.

Projet « Hybrida »

Le projet européen Hybrida, financé par le programme Horizon 2020, a pour objectif d'élaborer un cadre réglementaire complet pour la recherche sur les organoïdes. Il propose d'établir des lignes directives opérationnelles et un code de conduite pour les chercheurs. Il a aussi pour vocation d'améliorer les cadres éthiques et normatifs existants.

Même si ce projet concerne l'ensemble des modèles organoïdes, les cérébroïdes sont spécifiquement ciblés car ils représentent un sujet sensible pour la communauté scientifique et la société.

Il propose par exemple la mise en place d'une liste de vœux du donneur, c'est-à-dire une liste énumérant les utilisations possibles de ses cellules, afin qu'il puisse accorder sélectivement son consentement. Cette liste de souhaits permettrait par exemple à un donneur de refuser l'utilisation de ses cellules pour l'obtention de cérébroïdes ou leur implantation dans un cerveau animal ou, dans un futur encore inconnu, leur implantation dans un cerveau humain[54].

Aspects réglementaires

À l'heure actuelle, en France, les cérébroïdes sont juridiquement considérés comme des cultures de cellules souches humaines et donc, comme précédemment évoqué, soumis à déclaration à l'Agence de la biomédecine ou dans certains cas à autorisation. Si les cérébroïdes venaient à développer une « conscience », notamment lors de leur transplantation chez l'animal, il faudrait alors définir un statut moral qui permettrait d'établir un statut juridique propre à certains types d'expérimentation. Il faudrait ainsi déterminer quel « niveau » moral doit être accordé aux cérébroïdes afin de pouvoir débattre sur la réglementation qui leurs serait applicable, en évaluant notamment si certaines utilisations en recherche ou en clinique devraient être plus encadrées que d'autres.

L'autre axe sur lequel la loi pourrait évoluer serait sur le contenu du consentement éclairé. En effet, celui-ci préciserait au donneur de cellules souches que ses cellules pourront servir à produire un cérébroïde et être transplantées chez un animal. Le consentement devra aussi intégrer la notion de propriété des cérébroïdes et de commercialisation et indiquer clairement au donneur son souhait d'y renoncer[53].

De façon plus générale, les cérébroïdes ne sont pas réglementés à travers le monde. L'opinion de la communauté scientifique et des sociétés savantes internationalement reconnues, telle que la Société internationale pour la recherche sur les cellules souches (ISSCR), exempte à l'heure actuelle les cérébroïdes de tout contrôle éthique spécifique[43].

Ce manque de réglementation souligne l'importance d'avoir des groupes d'experts scientifiques et des éthiciens qui réfléchissent à établir des recommandations internationales pour les chercheurs. C'est le cas du projet Hybrida évoqué plus haut.

> Notes

53 Chneiweiss H. Organoïdes : nouvelles perspectives et nouvelles questions éthiques. médecine/sciences. févr 2020;36(2):99-100.

54 Hybrida. WP1 - Fundamental concepts and definitions. [En ligne]. 2020. [Consulté le 15 mai 2024]. Disponible: https://hybrida-project.eu/deliverables/

En bref

A l'heure où les disciplines s'entremêlent, les cérébroïdes constituent un outil innovant et prometteur dans la compréhension du cerveau, de son développement à ses pathologies qui lui sont propres. Ce modèle pourrait ouvrir la voie au développement de thérapies personnalisées soulageant le lourd fardeau de maladies cérébrales jusque-là incomprises.

Comme tout modèle, les cérébroïdes présentent des limites que la recherche tente de repousser. Malgré ces limites, et comme toute nouveauté dans la recherche, ce modèle soulève d'ores et déjà de nombreux questionnements concernant les implications éthiques de la création en laboratoire de structures semblables au cerveau humain et leur transplantation chez l'animal.

Alors que certains scientifiques tentent déjà de repousser les limites du modèle et que les considérations éthiques dépassent le cadre de la recherche et pénètrent la sphère publique, il semble nécessaire d'anticiper les problèmes éthiques qui pourraient se poser à l'avenir. Considérer la question comme prématurée empêcherait la préparation d'un processus de réglementation tenant compte du statut moral du cérébroïde, des aspects relatifs au consentement et à l'exploitation commerciale.