



La recherche sur les organoïdes: quels enjeux éthiques?

Bernard Baertschi, Henri Atlan, Mylène Botbol-Baum, Bertrand Bed'hom, Hélène Combrisson, Christine Dosquet, Anne Dubart-Kupperschmitt, Francois Hirsch, Pierre Jouannet, Isabelle Remy-Jouet, et al.

► To cite this version:

Bernard Baertschi, Henri Atlan, Mylène Botbol-Baum, Bertrand Bed'hom, Hélène Combrisson, et al..
La recherche sur les organoïdes: quels enjeux éthiques?. 2020. inserm-02544395

HAL Id: inserm-02544395

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-02544395>

Submitted on 16 Apr 2020

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

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



Inserm

La science pour la santé
From science to health

Comité d'éthique de l'Inserm

Groupe
« Recherche
sur les
organoïdes »

**La recherche
sur les organoïdes :
quels enjeux éthiques ?**

Avril 2020

La recherche sur les organoïdes: quels enjeux éthiques ?

Dans notre Note intitulée « La recherche sur les embryons et les modèles embryonnaires à usage scientifique (MEUS) », nous avons examiné la question du statut moral et juridique de ces nouveaux artefacts ressemblant sur plusieurs points à des embryons humains, créés par les chercheurs afin de mieux comprendre le développement de l'embryon précoce, car ils en récapitulent certains aspects au niveau de leur organisation et de leur développement.¹ Ces MEUS, aussi appelés « gastruloïdes », font partie de ce qu'on nomme maintenant « organoïdes ». La présente Note est dévolue aux questions éthiques posées par la recherche sur ces entités et leur création dans les laboratoires; elle ne reviendra pas sur celles que posent les MEUS en tant qu'entités ressemblant aux embryons humains.

Ces organoïdes, développés à partir de cultures cellulaires, sont devenus des outils innovants pour la recherche en biologie, car ils permettent de mieux comprendre le fonctionnement normal ou pathologique des organes qu'ils miment. Ils sont donc la source de multiples promesses thérapeutiques qu'il s'agit d'évaluer, non seulement sur le plan médical, mais aussi sur le plan éthique. C'est là une des raisons qui nous a poussés à examiner les enjeux éthiques soulevés par la recherche sur les organoïdes, enjeux qui, comme on va le voir, sont multiples.

Qu'est-ce qu'un organoïde ?

Avant toute chose, il est nécessaire de préciser ce qu'on entend par « organoïde ». On en trouve de nombreuses définitions dans la littérature; deux nous ont paru particulièrement pertinentes. Voici la première:

Le terme « organoïde » signifie « qui ressemble à un organe ». Les organoïdes sont définis par trois caractéristiques. (1) Les cellules s'auto-organisent *in vitro* en une structure tridimensionnelle caractéristique de l'organe *in vivo*, (2) la structure résultante est constituée de multiples cellules présentes dans cet organe particulier (3) et les cellules exécutent au moins certaines des fonctions qu'elles exercent normalement dans cet organe. Les gastruloïdes constituent un certain type d'organoïdes cultivés à partir de

1. Note publiée en 2019, p. 5-6, accessible à: https://www.inserm.fr/sites/default/files/media/entity_documents/Inserm_Note_ComiteEthique_GroupeEmbryon_Janvier2019.pdf.

cellules souches pluripotentes humaines et qui récapitulent les premiers stades du développement embryonnaire.²

Et la seconde:

Les organoïdes sont des structures 3D dérivées de cellules souches ou de cellules progénitrices qui, à une échelle beaucoup plus petite, recréent des aspects importants de l'anatomie 3D et du répertoire multicellulaire de leurs homologues physiologiques, et peuvent récapituler des fonctions tissulaires de base.³

La seconde définition précise l'origine des organoïdes: ils proviennent soit de cellules souches soit de cellules progénitrices – à quoi il faut encore ajouter les cellules primaires. Cela demeure toutefois un peu restrictif, car il existe certaines structures composées de cellules souches adultes différenciées qui sont aussi parfois appelées « organoïdes ». Il est également important de souligner que l'utilisation de cellules souches (embryonnaires ou de plus en plus souvent induites à la pluripotence à partir de cellules somatiques adultes) permet d'obtenir une quantité jusqu'ici impossible à atteindre de modèles d'organes humains.

Des organoïdes de nombreux organes ont été développés, notamment de pancréas, de rein, de foie, de glande thyroïde, de rétine, d'ovaire et de cerveau. Ce sont des structures 3D présentant certaines des fonctions⁴ de l'organe entier *in vivo*, structures qui toutefois ne reflètent que d'assez loin l'organe qu'elles miment, sur les trois plans de son architecture, de la diversité des cellules du tissu reproduit et de ses fonctions. On trouve aussi des auteurs qui parlent de mini-organes, mais on verra que ce type d'expression est trompeur, même s'il est rhétoriquement frappant. Des organoïdes de tumeurs, appelés « tumoroïdes », ont aussi été créés afin d'étudier certains cancers et de tester de nouvelles approches thérapeutiques – bien que le cancer ne soit pas la maladie qui a jusqu'ici le plus bénéficié de cette approche.⁵

2. « The term *organoid* means 'resembling an organ'. Organoids are defined by three characteristics. The cells arrange themselves *in vitro* into three-dimensional organisation that is characteristic for the organ *in vivo*, the resulting structure consists of multiple cells found in that particular organ and the cells execute at least some of the functions that they normally carry out in that organ. [...] Gastruloids constitute a certain type of organoids that are cultured out of human pluripotent stem cells and that recapitulate early stages of embryonic development. » (S. Boers & al., « Organoids as Hybrids: Ethical Implications for the Exchange of Human Tissues », *Journal of Medical Ethics*, 2018, vol. 45/2, p. 2)

3. « Organoids: Stem cell-derived or progenitor cell-derived 3D structures that, on much smaller scales, re-create important aspects of the 3D anatomy and multicellular repertoire of their physiological counterparts and that can recapitulate basic tissue-level functions. » (G. Rossi & al., « Progress and Potential in Organoid Research », *Nature Reviews*, 2018, vol. 19, p. 671)

4. On verra dans la dernière section de cette Note que parler de « fonction » n'est pas, en toute rigueur, correct et qu'il faudrait plutôt parler de « fonctionnement » ou d'« activité ».

5. G. Rossi & al., *art. cit.*, p. 680 et J. Akst, « Tumor Organoids Hold Promise for Personalizing Cancer Therapy », *The Scientist*, 15 juin 2019, <https://www.the-scientist.com/notebook/tumor-organoids-hold-promise-for-personalizing-cancer-therapy-66093>.

Dans la littérature, l'expression « organoïde » est souvent utilisée de manière générale et un peu vague: depuis une dizaine d'années le terme est employé pour désigner toute une série de cultures cellulaires qui peuvent être parfois assez différentes.⁶ Il nous paraît important d'en caractériser plus rigoureusement l'usage et, à cet effet, d'introduire les distinctions et précisions suivantes:⁷

- Les organoïdes ne sont pas de simples cultures de cellules 3D, car dans ces dernières, la fonction de l'organe n'est pas présente. Ce qui caractérise un organoïde en tant que tel, c'est donc qu'il exécute certaines *fonctions* propres à l'organe dont il est l'organoïde.

- Les organoïdes s'organisent seuls, de manière spontanée, ce qui n'est pas le cas pour les produits de la bioingénierie, qui utilisent une matrice synthétique biocompatible [*scaffold*], qui peut être naturelle ou artificielle. Il arrive toutefois que les deux approches soient utilisées simultanément.⁸ L'auto-organisation est souvent stimulée par des forces mettant l'organoïde en mouvement et par des conditions de milieu de culture ou d'interface entre l'air et le milieu de culture.

- L'impression 3D est un outil technologique utilisé pour créer des modèles biologiques, rien de plus; elle peut aussi servir à créer des organoïdes.

- La partie n'a pas les mêmes propriétés et les mêmes fonctions que le tout; ainsi un organoïde n'a pas les mêmes propriétés et les mêmes fonctions que l'organe comme tout, une cellule les mêmes propriétés et les mêmes fonctions que l'organe dont elle est une partie. Il n'est donc pas correct de parler des organoïdes comme de mini-organes. En particulier, il est inapproprié de nommer les organoïdes issus de cellules cérébrales « mini-cerveaux »; nous éviterons cette expression en lui préférant celle de « cérébroïdes ».

- Certains auteurs considèrent que les organoïdes sont du ressort de la biologie de synthèse (*synthetic biology*), car ils manifestent une organisation spontanée; il ne nous paraît pas judicieux de les considérer ainsi, la biologie de synthèse étant souvent associée aux tentatives de créer des organismes vivants artificiels, à l'image des *Mycoplasma* de Craig Venter.⁹

6. M. Simian et M. Bissell, « Organoids: A Historical Perspective of Thinking in Three Dimensions », *Journal of Cell Biology*, 2016, vol. 216/1, p. 31.

7. Voir aussi le document du GDR « Organoïdes » de l'ITMO Technologies pour la Santé d'Aviesan qui présente une ontologie des organoïdes.

8. G. Rossi & al., *art. cit.*, p. 683.

9. R. Kwok, « DNA's master craftsmen », *Nature*, 2010, vol. 468, p.22-25. Voir aussi B. Baertschi, *La vie*

Le projet de développer *in vitro* des quasi-organes humains n'est pas nouveau: dès le début du XX^e siècle, des chercheurs ont voulu imiter l'organogenèse en culture¹⁰ et on estime généralement que l'histoire des organoïdes remonte aux années 1970 lorsque Howard Greene et ses collègues ont démontré qu'il était possible de cultiver *in vitro* des associations de kératinocytes et de fibroblastes humains ressemblant à l'épiderme.¹¹

Selon certains auteurs, la technique de construction d'organoïdes serait plus ancienne encore. Jamie Davis considère qu'elle est contemporaine du travail de Wilson qui, dès 1910, a montré que les constituants cellulaires d'une éponge pouvaient être dissociés et réagregés au hasard pour reconstruire un organisme viable.¹² Cette expérience est importante, car elle montre que des cellules isolées d'un organisme adulte contiennent l'information suffisante pour spécifier une structure multicellulaire, sans l'aide d'instructions externes ou de structures anatomiques liées à leur histoire embryologique, même si on ne saurait l'étendre aux organes isolés des vertébrés comme le foie ou le cerveau. Cette hypothèse et cette méthode de base de désagrégation et réagrégation sont utilisées depuis les années 1950 par les chercheurs.

- Ce qui caractérise un organoïde en tant que tel, c'est qu'il exécute certaines *fonctions* propres à l'organe dont il est l'organoïde
- Les organoïdes s'organisent seuls, de manière spontanée
- Un organoïde n'a pas les mêmes propriétés et les mêmes fonctions que l'organe. Il n'est donc pas correct de parler des organoïdes comme de mini-organes

L'état des recherches sur les organoïdes

Les organoïdes sont des outils de recherche; ils n'ont pas encore d'application en thérapie, même si certaines sont envisagées pour l'avenir. Nous allons illustrer leur rôle en présentant quelques exemples de projets menés par des chercheurs de l'Inserm qui ont été auditionnés par le groupe de travail.

L'équipe d'Olivier Goureau (U968, Institut de la Vision, Paris) s'intéresse à la fabrication de cellules de rétine à partir de cellules souches pluripotentes humaines

artificielle, 2009, EKAH, Berne, disponible à: <https://www.ekah.admin.ch/inhalte/ekah-dateien/dokumentation/publikationen/f-Beitrag-artificielle-2009.pdf>.

10. M. Simian et M. Bissell, *art. cit.*, p. 33.

11. G. Rossi & al., *art. cit.*, p. 671.

12. J. Davies, « Organoids and Mini-Organs: Introduction, History, and Potential », in J. Davis et M. Lawrence, dir., *Organoids and Mini-Organs*, Academic Press, 2018, chap. 1.

pour des stratégies de transplantation et pour modéliser certaines pathologies dégénératives de la rétine. Les organoïdes de rétine sont dans ce cas très utiles, car les rongeurs ne présentent pas toutes les caractéristiques d'un œil humain. Ces expérimentations sur les organoïdes devraient permettre de réduire à son minimum l'utilisation de modèles animaux à des fins expérimentales. Il est important de souligner que si les organoïdes sont utiles pour étudier les maladies d'origine génétique, qu'ils peuvent mimer, ils ne le sont pas toujours pour analyser les phénomènes relatifs au phénotype; ainsi, ils n'ont que peu d'intérêt pour comprendre les mécanismes d'une maladie d'origine multifactorielle comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Le cas de la rétine est encore intéressant pour une autre raison: afin de traiter la cécité, on va probablement disposer de trois technologies prometteuses et alternatives: la thérapie génique, l'implant de puces électroniques et la greffe de cellules issues d'organoïdes. Comment choisira-t-on ?

Le projet coordonné par Jean-Charles Duclos-Vallée (U1193 *Inserm* Université Paris-Saclay) vise à la bioconstruction d'un foie transplantable à partir de cellules souches pluripotentes induites (iPS) humaines. Il s'agit de construire un foie par blocs, ce qui implique la production d'organoïdes et de leur connexion à des arbres vasculaires et à un arbre biliaire. L'intérêt des organoïdes est avant tout clinique, pour éviter la transplantation issue de donneurs et donc pallier la pénurie de greffons. On envisage aussi la mise au point d'un système extracorporel d'épuration fonctionnel avec un bioréacteur incluant des cellules hépatiques, qui permettra de prendre en charge temporairement les fonctions hépatiques d'un patient – comme il en va déjà dans le cas des reins¹³ –, ainsi que de construire un microfoie sur puces pour étudier la toxicologie prédictive.

L'équipe d'Isabelle Sermet-Gaudelus (*INSERM* U1151 - Institut Necker-Enfants Malades (INEM)) s'occupe des maladies respiratoires, dont la mucoviscidose. Elle a été amenée à s'intéresser à l'utilisation d'organoïdes pour l'évaluation de thérapies innovantes dans le cadre de cette maladie. En effet, la protéine CFTR qui est en cause dans cette pathologie est aussi présente dans l'épithélium intestinal, et les modifications d'activité de la protéine peuvent être détectées dans ce tissu. À partir

13. Contrairement au rein, le foie exerce des activités enzymatiques indispensables à l'assimilation des nutriments et à la détoxification des xénobiotiques, ainsi que des fonctions de synthèse (albumine, facteurs de la coagulation, enzymes...) indispensables au bon fonctionnement de l'organisme.

de biopsies, des sphéroïdes d'intestin – appelés de manière imprécise « organoïdes », car ce sont de simples cultures 3D – ont été créés aux Pays-Bas pour tester la correction de la fonction de la protéine CFTR, ce qui devrait permettre d'éviter de prescrire des molécules inefficaces, avec des effets secondaires pouvant être sérieux. Toutefois, il n'est pas encore bien établi si ces « organoïdes » sont un bon modèle pour le diagnostic et l'évaluation des thérapies malgré l'engouement actuel. D'autres modèles dérivés des cellules respiratoires peuvent être envisagés.

Dans ces trois exemples, il s'agit bien de fabriquer *in vitro* des structures qui miment certaines fonctionnalités des organes. Toutes les équipes soulignent aussi que l'absence de vascularisation et/ou d'innervation de ces modèles produits *in vitro* est une limite pouvant poser de sérieux problèmes. C'est pourquoi il existe des tentatives d'implantation dans des organes d'animaux¹⁴ ou d'autres milieux biologiques, comme les nodules lymphatiques;¹⁵ certaines équipes cherchent encore à générer des réseaux vasculaires *in vitro* (vaisseaux réels ou réseau d'oxygénation artificielle par système microfluidique). Cela illustre le fait que les organoïdes ne contiennent ni tous les types cellulaires ni certaines structures (les vaisseaux sanguins en particulier) nécessaires au fonctionnement d'un organe observable *in situ*, mais seulement certains d'entre eux.

- Les organoïdes sont des outils de recherche qui n'ont pas encore d'application thérapeutique
- Il n'est pas toujours bien établi que les organoïdes soient un bon modèle pour le diagnostic et l'évaluation des thérapies
- L'absence de vascularisation et/ou d'innervation de ces modèles produits *in vitro* est une limite de ces modèles

Les questions éthiques soulevées par l'usage des organoïdes

L'examen de l'état des recherches a déjà mis en évidence certaines problématiques éthiques: la pénurie de greffons pour les transplantations, l'utilisation des animaux dans la recherche, l'allocation des ressources tant au niveau des traitements individuels – quelle thérapie choisir dans le cas de la cécité ? – qu'à celui de l'orientation de la recherche: ne pas investir les moyens financiers limités dont on dispose dans des voies peu prometteuses, même si elles sont « à la mode ». Mais il en

14. M. Munsie & al., « Ethical Issues in Human Organoids and Gastruloid Research », *The Company of Biologists*, 2017, vol. 144, p. 942.

15. M. Francipane et E. Lagasse, « Maturation of Embryonic Tissues in a Lymph Node: a New Approach for Bioengineering Complex Organs », *Organogenesis*, 2014, vol. 10/3, p. 323-331.

existe bien d'autres. La plupart ne sont pas nouvelles; elles sont toutefois l'occasion de remettre sur le métier des interrogations qui ne se posent pas seulement dans l'utilisation des organoïdes, mais demeurent ouvertes et nécessitent une réflexion continue. Voici les principales qui, comme on peut le voir, concernent de nombreux domaines, comme l'éthique clinique, l'éthique institutionnelle ou même l'anthropologie:

1. L'évaluation des risques et des bénéfices, ainsi que la sûreté (*safety*). Les bénéfices de la recherche sur les organoïdes les plus fréquemment mentionnés sont: une meilleure compréhension des maladies humaines grâce à l'utilisation d'un tissu humain, la possibilité de tester des médicaments sur un modèle proche de l'organisme humain en vie réelle et, à terme, de réparer les organes défectueux¹⁶ – y compris dans le cas de lésions cérébrales. Toxicologie, pharmacologie et thérapie cellulaire sont donc aussi concernées.

2. Comme les organoïdes proviennent souvent de cellules iPS, il faut s'assurer du consentement des donneurs des cellules initiales – c'est d'ailleurs une obligation réglementaire. La production de certains organoïdes pourrait soulever des réticences (tractus génital, cerveau) et pose la question du degré de consentement et d'information des donneurs. Il se pose aussi la question de la propriété des organoïdes qui en sont tirés et qui peuvent être sources de profit, ainsi que de leur brevetabilité;¹⁷ bref, la question de savoir *qui* tirera bénéfice de l'usage des organoïdes doit être posée, ainsi que celle de *la nature* de ces bénéfices (des revenus, des soins,...).¹⁸ L'analyse génétique des organoïdes soulève aussi un problème majeur de protection des données de santé, en particulier des données génétiques, dont il faut tenir compte dans le consentement, même s'il n'est pas facile de dire comment.

3. L'idéologie de la promesse: les organoïdes sont présentés comme la source de multiples progrès thérapeutiques. Mais qu'en est-il vraiment ? Il paraît en effet peu justifié sur le plan éthique de faire miroiter des bénéfices spéculatifs et aléatoires. La

16. On parle souvent de « médecine régénératrice », mais cette expression est erronée: il s'agit de réparer des organes défectueux et non de les régénérer, à la manière dont une salamandre régénère la patte qu'elle a perdue.

17. A. Bredenoord & al., « Human Tissues in a Dish: The Research and Ethical Implications of Organoid Technology », *Science*, 2017, vol. 355, p. 3.

18. S. Boers & al., « Organoids as Hybrids: Ethical Implications for the Exchange of Human Tissues », *Journal of Medical Ethics*, 2019, vol. 45/2, p. 131-139.

question ici est de s'assurer de la pertinence biologique puis médicale, afin d'éviter de bâtir une idéologie de la promesse à partir de résultats *in vitro* trop rapidement extrapolés.

4. Le statut moral des organoïdes.¹⁹ Ce statut concerne les organoïdes soit en tant qu'ils pourraient être considérés comme des individus (ce qui pourrait concerner les gastruloïdes), soit dans la mesure où ils possèderaient des propriétés pertinentes pour l'attribution d'un statut moral, comme la sensibilité (ce qui pourrait concerner les cérébroïdes). Cette question de statut se pose aussi dans le rapport des organoïdes à leur donneur, dont les cellules sont à l'origine d'organismes possédant une certaine autonomie; or, à ce jour, il n'existe aucune étude concernant la valeur que les donneurs attribuent à « leurs » organoïdes²⁰ et on doit se demander, notamment à propos des organoïdes cérébraux et des gastruloïdes, comment les donneurs de cellules percevront le destin de ces cellules détachées d'eux-mêmes et menant, pour ainsi dire, une vie propre – ce point devrait aussi être pris en compte dans le recueil du consentement.

5. La nature de la conscience et de la sensibilité: on construit des organoïdes cérébraux; de telles entités pourraient-elles être sensibles à la douleur, voire posséder une forme de conscience ? Si c'était le cas, leur statut moral devrait être évalué en conséquence.

6. Dans la mesure où les organoïdes pourraient être obtenus par impression 3D, le procédé impliquerait une certaine artificialisation du vivant; or, pour certaines personnes, la distinction entre le naturel et l'artificiel possède une valeur morale. Que signifie encore dans ce contexte « créer du vivant » ? Cette question illustre de façon frappante le changement de paradigme qui s'est opéré depuis que le vivant est conçu comme un ensemble de pièces à assembler.

7. La création de chimères par xénotransplantation: pour assurer la vascularisation et l'innervation des organoïdes, on peut transplanter les organoïdes dans des animaux – y compris des cérébroïdes humains dans le cerveau d'animaux adultes.²¹ On peut aussi créer des organoïdes chimériques, ce qui n'est toutefois pas

19. M. Munsie & al., *art. cit.*, p. 943.

20. A. Bredenoord & al., *art. cit.*, p. 3. On peut même se demander si les donneurs sont toujours au courant de l'existence de ces organoïdes.

21. A. Lavazza et M. Massimini, « Cerebral Organoids: Ethical Issues and Consciousness Assessment », *Journal of Medical Ethics*, 2018, vol. 44/9, p. 608 et A. Yeager, « As Brain Organoids Mature, Ethical Questions Arise », *The Scientist*, 1^{er} août 2018, <https://www.the->

forcément pertinent pour comprendre les mécanismes biologiques chez l'être humain. Il sera sans doute aussi possible de coupler les organoïdes avec des ordinateurs ou des robots,²² à l'image de ce qui a déjà été fait avec des neurones ou dans le projet de construire une rétine artificielle.

8. L'éthique animale. Les organoïdes permettent de développer des méthodes alternatives qui interviennent en amont ou en parallèle de l'expérimentation animale. Cela constitue une contribution aux 3R qui pourrait être substantielle.²³ On utilisera moins d'animaux, par exemple, pour tester l'efficacité de nouveaux médicaments, puisqu'on pourra en partie le faire sur des organoïdes. Cela est aussi valable pour la toxicologie – d'autant que bien des médicaments sur le marché révèlent une hépatotoxicité qui ne se manifeste pas chez l'animal, nous a précisé André Guillouzo. Dans la mesure où les organoïdes pourront être utilisés dans la transplantation d'organes, cela bénéficiera aussi aux animaux, puisque le projet d'élever des animaux génétiquement modifiés dans le but de transplanter leurs organes chez l'être humain (le projet de développer la xénotransplantation) pourrait être abandonné.²⁴

Si la terminologie officielle parle de mise à mort des animaux à l'issue d'un protocole de recherche, il est intéressant de relever que le terme de « sacrifice » est parfois employé pour les organoïdes après qu'on les a utilisés dans une expérience, tout comme on le fait pour les animaux.

Comme on le voit à la lecture de cette liste, les questions éthiques peuvent se ranger sous deux rubriques:

A. Quelles normes et quelles règles doivent être appliquées quand les chercheurs travaillent sur des organoïdes ?

B. Quel est le statut moral des organoïdes ?

La première rubrique concerne directement notre comportement d'*agent moral*,

[scientist.com/features/brain-organoids-mature--raise-ethical-questions-64533](https://www.the-scientist.com/features/brain-organoids-mature--raise-ethical-questions-64533).

22. A. Lavazza, « What (or Sometimes Who) Are Organoids? And Whose Are They? », *Journal of Medical Ethics*, 2019, vol. 45/2, p. 144.

23. A. Bredenoord & al., *art. cit.*, p. 2. Les 3R sont: raffiner, réduire et remplacer. Cela signifie que la recherche sur l'animal doit s'efforcer de diminuer les contraintes subies par les animaux (raffiner), de réduire le nombre d'animaux utilisés et, si possible, de remplacer l'utilisation des animaux par d'autres méthodes.

24. J. Loike et R. Pollack, « Develop Organoids, not Chimeras, for Transplantation », *The Scientist*, 23 août 2019, <https://www.the-scientist.com/news-opinion/opinion--develop-organoids--not-chimeras--for-transplantation-66339>.

alors que la seconde se rapporte à la nature des *patients moraux*. Un patient moral est un être vis-à-vis de qui les agents moraux possèdent des obligations morales;²⁵ la question est alors de savoir si les organoïdes sont des patients moraux ou non (de simples organes ne sont pas des patients moraux, mais des objets tout court ou des choses). La question se pose pour les cérébroïdes, comme on vient de le voir, ainsi que pour les gastruloïdes.

Ces questionnements relatifs aux règles et statuts éthiques applicables aux organoïdes pourront être utilement éclairés et complétés par les interrogations juridiques qui les accompagnent. À ce stade, aucune norme juridique ne les régit et il peut être malaisé de déterminer avec certitude quel est le propriétaire ou le gardien de cet élément biologique obtenu à partir d'une culture de produits du corps humain et de quelle catégorie juridique ils relèvent: celle des tissus et cellules, celle des organes, celle des gamètes s'agissant d'organoïde d'ovaire etc. ? Cet exercice, nécessaire pour identifier les règles applicables au prélèvement (sur personne vivante ou décédée), au consentement du donneur initial, à l'utilisation qui peut en être faite, est d'autant plus difficile que nos normes ne définissent pas précisément les notions déjà existantes. Il n'existe, par exemple, pas de définition juridique de l'organe.

Les éléments colligés par cette note permettront d'enrichir ces réflexions juridiques qui ne manqueront donc pas d'émerger.

Dans cette Note, nous allons pour l'essentiel limiter notre réflexion à la question de la conscience qui concerne spécifiquement les organoïdes cérébraux, sur lesquels Frank Yates, enseignant-chercheur à Sup'Biotech que nous avons auditionné, travaille dans le but de mieux comprendre les maladies dégénératives (interrogation éthique n° 4). Mais auparavant, nous aimerions dire quelques mots du changement de paradigme mentionné plus haut (interrogation éthique n° 6) et de l'idéologie de la promesse (interrogation éthique n° 3), qui regarde l'ensemble des recherches menées sur les organoïdes – et même bien au-delà – car elle est liée au passage à la clinique.

25. T. Regan, *The Case for Animal Rights*, Londres, Routledge, 1983, p. 151-156.

Un changement de paradigme

La vie, ou plus précisément le vivant, cette propriété qui caractérise certains êtres naturels manifestant auto-organisation, autonomie, capacité de réagir, reproduction, évolution et métabolisme,²⁶ a longtemps été considérée comme quelque chose de donné. Les biotechnologies en ont fait une construction, voire une création. En ce qui concerne l'embryon par exemple, « celui-ci a été commodifié au stade précoce du développement et est devenu un quasi-objet à fabriquer, à tester, à déconstruire en *biobricks* pour en dériver les cellules totipotentes qui ont changé non seulement la biologie reproductive mais le rapport au corps individuel ».²⁷ On observe le passage d'un ordre naturel à un ordre artificiel, à savoir une ingénierie du vivant qui pour certains est moralement problématique, en ce qu'elle dénote une attitude inappropriée de notre part. Ainsi, selon Jürgen Habermas, il faut examiner « comment la dédifférenciation qu'opère la biotechnologie sur des distinctions usuelles entre ce qui croît naturellement et ce qui est fabriqué, entre le subjectif et l'objectif, modifie la compréhension que nous avons jusque-là de nous-mêmes du point de vue d'une éthique de l'espèce humaine »²⁸ et Mark Hunyadi précise: « Le partage entre le naturel et l'artificiel [...] offrait à notre appréhension spontanée du monde une grammaire solide. Or si la vie elle-même devient un artefact [...] alors une frontière jusque-là tenue pour fixe est franchie, de l'instabilité est produite, de l'incertitude est créée ».²⁹ Au-delà de l'éthique, les biotechnologies et la philosophie de la vie qu'elles véhiculent³⁰ soulèvent des questions d'anthropologie: quelle conception de nous-mêmes et de l'humanité suscitent-elles et impliquent-elles ?³¹

26. Les débats sur la liste exacte des propriétés caractéristiques du vivant, c'est-à-dire sur la question de la nature de la vie, continuent. Cf. M. Bedau, «The Nature of Life», in M. Boden, *The Philosophy of Artificial Life*, Oxford, OUP, 1996.

27. M. Botbol-Baum, « Biologie synthétique et renouvellement de l'éthique de la recherche », *Scienza et Filosofia*, 15 décembre 2019. Par « commodifié » il faut entendre: réduit au statut de marchandise.

28. *L'Avenir de la nature humaine*, Paris, Gallimard, 2002, p. 40.

29. *Je est un clone*, Paris, Seuil, 2004, p. 21.

30. Cf. B. Baertschi, *La vie artificielle*, Berne, CENH, 2009.

31. La transgressivité n'est toutefois pas propre aux biotechnologies: les dissections de cadavres destinées à comprendre et connaître l'anatomie du corps humain étaient aussi transgressives au commencement.

- Quelle valeur morale accorder au vivant conçu comme un ensemble de pièces à assembler ?
- On observe le passage d'un ordre naturel à un ordre artificiel, à savoir une ingénierie du vivant qui pour certains est moralement problématique en ce qu'elle dénote une attitude inappropriée de notre part
- Actuellement aucune norme juridique ne régit les organoïdes qui permettrait notamment de déterminer avec certitude qui est le « propriétaire » ou le « gardien » de cet élément biologique

L'idéologie de la promesse

On a vu que si, actuellement, les organoïdes sont essentiellement un outil de recherche, certaines perspectives thérapeutiques sont envisagées. Ainsi, la bio-construction de tissu hépatique pourrait permettre une épuration hépatique, la fonction rétinienne pourrait être restaurée, on pourrait disposer de tests rapides de la mucoviscidose; plus généralement, on pourrait réparer bien des organes, voire disposer de greffons nombreux et histocompatibles. Que penser des perspectives thérapeutiques liées aux organoïdes, ainsi que des promesses et espoirs qu'ils suscitent ? Comment passer de l'idéologie à une éthique de la promesse ?

La recherche scientifique, pour des raisons structurelles de financement, utilise malheureusement de plus en plus un langage narratif et utopique, contraire à sa démarche épistémologique et hypothétique qui se doit d'être prudente. La science doit garantir une démarche critique exerçant un contrôle vigilant sur ses propres avancées prospectives, s'engageant à ne rien promettre qui ne puisse être acté. À cet effet, une approche plus large est nécessaire, incluant les sciences humaines et sociales, et promouvant un dialogue ouvert entre la science et la société civile.

C'est que l'idéologie de la promesse est alimentée du côté des patients aussi: leur demande est très forte, et même si pour l'instant il s'agit de recherche, il n'est pas toujours facile de le faire admettre dans la communication avec le public. De même, les sujets enrôlés dans une recherche, lorsqu'ils souffrent de la maladie sur laquelle cette recherche porte, tendent à nourrir des espoirs que la méthodologie des études ne justifie pas: on parle dans ce cas de mécompréhension thérapeutique (*therapeutic misconception*).³²

32. P. McConville, « Presuming Patient Autonomy in the Face of Therapeutic Misconception », *Bioethics*, 2017, vol. 31, p. 711.

- La science doit garantir une démarche critique exerçant un contrôle vigilant sur ses propres avancées prospectives et s'engageant à ne rien promettre qui ne puisse être acté.

Les cérébroïdes et la conscience

Un cérébroïde est un globule de 4 mm de diamètre dont certains aspects du développement, le mode d'activité électrique de réseaux de neurones en particulier, paraissent analogues à ceux du cerveau d'un fœtus de 19-24 semaines;³³ il est très utile pour étudier les maladies neurodéveloppementales comme l'autisme, l'épilepsie, la trisomie 21 ou l'X fragile,³⁴ ainsi que certains cancers.³⁵ Il permet aussi d'évaluer la toxicité et l'effet pharmacologique de nouveaux médicaments. L'idée que les cérébroïdes, ou du moins ceux d'entre eux qui miment dans une certaine mesure le fonctionnement du cerveau en tant qu'organe, pourraient éprouver de la douleur ou posséder une forme de conscience est souvent évoquée dans la littérature. Il est certain que l'utilisation du vocable « mini-cerveaux » y contribue; toutefois, il ne suffit pas de rectifier notre lexique pour que l'interrogation disparaisse.

Si cette possibilité nous interpelle, c'est que la possession de caractéristiques comme la sensibilité (la capacité à éprouver plaisir et douleur)³⁶ ou la conscience sont déterminantes pour la question du statut moral: un être sensible ou conscient est un *patient moral* et non une *chose*. En ce qui concerne l'être humain, la douleur est définie par l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire réelle

33. A. Lavazza et M. Massimini, *art. cit.*, p. 607. Voir aussi S. Reardon, « Mini-Brains Show Human-Like Activity », *Nature*, 2018, vol. 563, p. 453 et A. Olena, « Human Cortical Organoids Model Neuronal Networks », *The Scientist*, 28 août 2019, <https://www.the-scientist.com/news-opinion/human-cortical-organoids-make-brain-waves-66368>.

34. Récemment, l'équipe d'Ali Brivanlou a créé des *neuruloids*, c'est-à-dire des constructions qui récapitulent la neurulation et pourraient être utiles pour étudier la maladie de Huntington (T. Harembaki & al., « Self-organizing Neuruloids Model Developmental Aspects of Huntington's Disease in the Ectodermal Compartment », *Nature Biotechnology*, 2019, <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0237-5>).

35. F. Jacob & al., « A Patient-Derived Glioblastoma Organoid Model and Biobank Recapitulates Inter- and Intra-tumoral Heterogeneity », *Cell*, 2020, vol. 180, p. 1-17.

36. C'est ainsi que la sensibilité est définie, dès le XVIII^e s., par Albrecht von Haller: la sensibilité n'est rien d'autre, « dans le corps vivant, qu'une propriété qu'ont certaines parties de percevoir les impressions des objets externes, et de produire en conséquence des mouvements proportionnés au degré d'intensité de cette perception » (H. Fouquet, art. « Sensibilité » de l'*Encyclopédie* de Diderot et d'Alembert). Il n'est donc nul besoin de créer le néologisme anglo-saxon de *sentience*.

ou potentielle, ou décrite dans les termes d'une telle lésion. Il est notoirement difficile de dire si un organisme non-humain possède ou non sensibilité et conscience. Dans le cas de la première, on le sait depuis longtemps notamment dans les débats sur le statut des animaux. La sensibilité est en effet un phénomène privé, qui ne peut s'observer du dehors: tout ce qu'on voit et peut voir, ce sont des comportements et des réactions physiologiques, qu'il est parfois possible de corrélérer à des particularités anatomiques, mais ils ne nous disent rien de certain sur les états psychologiques qui les accompagnent, ni même s'ils sont accompagnés de phénomènes mentaux.

Anatomiquement, on sait que nombre d'animaux possèdent des nocicepteurs,³⁷ mais on ne connaît pas la nature des rapports entre la nociception et le sentiment éprouvé – sauf chez l'être humain, pour lequel nous disposons d'un élément décisif d'aide à la compréhension, le langage. Toutefois, comme les animaux ont un ensemble de manifestations physiques typiques de la douleur chez l'être humain (posture figée, cris, poils dressés, sudation...), si nous ne connaissons pas leurs sentiments, nous sommes capables par analogie de détecter leur souffrance.

Dans le cas de la conscience, on rencontre la même difficulté. S'y ajoute un obstacle sémantique: « conscience » a de nombreuses significations. Notamment, son usage par les psychologues et par les médecins n'est pas du tout le même. Chez les premiers, c'est généralement aux précisions proposées par Ned Block qu'on fait référence. Cet auteur distingue quatre acceptions du mot: la conscience phénoménale, la conscience d'accès, la conscience de soi et la conscience de monitoring.³⁸ La conscience phénoménale consiste dans l'expérience subjective de ce qui nous arrive et de ce que nous faisons, bref, dans le ressenti – elle est donc présente dans l'expérience de la douleur –; la conscience d'accès comprend l'ensemble des représentations que nous avons, telles que nos pensées ou nos désirs, représentations qui peuvent être utilisées par notre système exécutif (décisions, actions,...); la conscience de soi désigne la représentation que nous nous faisons de nous-mêmes et

37. Animaux et êtres humains possèdent des nocicepteurs, ce qui leur permet de détecter toute stimulation qui pourrait être dangereuse pour eux et d'y répondre. La nociception n'a pas besoin du cerveau (les réflexes liés à la moelle suffisent) et peut exister sans douleur (la douleur peut aussi exister sans nociception, comme dans la fibromyalgie).

38. N. Block, « Some Concepts of Consciousness », in D. Chalmers, éd., *Philosophy of Mind: Classical and Contemporary Readings*, 2002, Oxford, OUP (version revue, disponible on-line: epa.psy.ntu.edu.tw).

la conscience de monitoring est la conscience réflexive, c'est-à-dire cette capacité de second ordre de pouvoir examiner ce qui se passe dans notre esprit.

Les neurologues adoptent une autre classification lorsqu'ils parlent des états de conscience chez les personnes dans le coma. Ainsi que le relève Éric Racine:

Il est important de comprendre que l'approche clinique de la conscience en tant que concept neurologique est différente. [...] Les approches neurologiques typiques considèrent la conscience comme un concept comprenant deux aspects, la veille [*wakefulness*] et la sensation [*awareness*]. Fondamentalement, la veille est la vigilance [*arousal*]; elle consiste en des mécanismes qui maintiennent le patient réveillé et qui relient les manifestations physiques du réveil. La sensation se réfère au contenu de la conscience ou à la perception du moi et de son environnement, comprenant aussi les fonctions psychologiques comme les émotions, les pensées et l'expérience sensorielle. »³⁹

Une autre tradition, bien présente chez les neuroscientifiques aussi, s'inspire de William James. La taxonomie de la conscience reste donc un sujet complexe et débattu,⁴⁰ dès lors, la question de savoir si les organoïdes sont conscients apparaît comme une question vague et somme toute mal posée. Hervé Chneiweiss commente pertinemment: « La question fondamentale réside en fait dans notre vocabulaire. Qu'entendons-nous par les termes "émotion" et "conscience" ? »⁴¹ Certains neuroscientifiques travaillent avec les distinctions de Ned Block lorsqu'ils se posent des questions éthiques,⁴² mais ils restent l'exception. Peut-être faudrait-il ne pas utiliser cette expression et parler plutôt d'« états mentaux » ? Il n'est pas évident que la discussion y gagne en clarté, car sur ce point aussi, les débats ne sont pas clos: qu'est-ce qu'un état mental et quelles sont ses propriétés ? Par exemple, depuis Sigmund Freud au moins – il s'en fait l'écho dans son livre *Métapsychologie* – on dispute sur la question de savoir s'il existe des états mentaux inconscients ou s'ils sont par définition conscients, devant par-là être distingués de la plupart des états cérébraux.⁴³

La partie et le tout

Que penser alors de l'affirmation que les cérébroïdes pourraient posséder une

39. *Pragmatic Neuroethics*, 2010, Cambridge MA, MIT Press, p. 141-142.

40. Cf. S. Dehaene & al., « Conscious, Preconscious, and Subliminal Processing », *TRENDS in Cognitive Science*, 2006, vol. 10/5, p. 204-211.

41. *Neurosciences et neuroéthique. Des cerveaux libres et heureux*, Paris, Alvik, 2006, p. 174.

42. T. Sawai & al., « The Ethics of Cerebral Organoids Research: Being Conscious of Consciousness », *Stem Cell Reports*, 2019, vol. 13, p. 440-447.

43. S. Freud, *Métapsychologie*, Paris, Gallimard, 1940.

forme de conscience ou une certaine sensibilité, bref, quelque chose comme une vie mentale ? Bien des auteurs considèrent la question avec sérieux et mentionnent l'étude qui a mis en évidence une activité électrique dans les cérébroïdes analogue à celle que l'on observe dans le cerveau des fœtus de 19-24 semaines.⁴⁴

Sur un plan très général, on ne peut exclure qu'une entité constituée de neurones possède des états mentaux, puisqu'il existe des relations de corrélation et même de causalité entre le mental ou l'esprit – au sens anglo-saxon de *mind* – et le cerveau. Au cours de l'évolution, la conscience a peu à peu émergé, lorsqu'il a existé un système nerveux capable de la soutenir, et il en va de même dans l'histoire de chacun d'entre nous: un embryon ne pense pas, un enfant oui.⁴⁵ Quelle que soit la position métaphysique qu'on adopte, moniste ou dualiste, matérialiste ou spiritualiste, on doit convenir de l'existence de ces relations de causalité, qui font aussi qu'un cerveau trop abîmé devient incapable de pensée et de conscience.⁴⁶ Ainsi, l'hypothèse que les cérébroïdes pourraient éprouver de la douleur est une expérience de pensée, basée sur l'idée de l'émergence de la conscience: si la douleur est une activité du cerveau, des organoïdes futurs et complexes pourraient par hypothèse l'éprouver (la fonction émerge de la structure).

Toutefois, on ne peut pas tirer de grande conclusion de cette constatation générale, car il faut bien prendre garde au fait qu'une activité électrique en tant que telle ne saurait être équivalente à de la conscience ou à de la sensibilité. Plus fondamentalement, il apparaît très problématique d'attribuer les propriétés d'un tout à ses parties. C'est déjà le cas au niveau des organes eux-mêmes: si l'on veut être précis, on doit dire qu'un organe isolé, hors du corps, n'a pas de fonction. On peut certes y déceler un fonctionnement et en étudier les mécanismes, mais ce n'est là qu'une activité sans finalité. Par exemple, les battements d'un cœur isolé en perfusion sont produits par l'activité électro-mécanique du muscle cardiaque, mais sa fonction de pompe assurant la circulation sanguine n'apparaît qu'en tant

44. L'analogie a été mise en évidence par un algorithme, dont la fiabilité a toutefois été contestée par certains auteurs (H. I. Chen & al., « Transplantation of Human Brain Organoids: Revisiting the Science and Ethics of Brain Chimeras », *Cell Stem Cell*, 2019, vol. 25, p. 464).

45. Il s'agit d'une constatation banale, et non pas de l'affirmation que l'ontogenèse résume la phylogenèse.

46. Une relation de causalité entre deux événements n'implique d'ailleurs ni qu'ils soient de nature différente, ni qu'ils soient de même nature; ainsi le fait que le mental et le cérébral interagissent causalement est compatible avec leur identité de nature. Cf. J. Searle, *Du cerveau au savoir*, Paris, Herman, 1984, p. 26-27.

qu'organe en relation avec le reste de l'organisme. Il en est de même aux autres niveaux d'organisation de cet organisme. Au niveau biochimique, l'oxydation de l'hémoglobine en oxyhémoglobine par le moyen du fer présent dans la molécule, n'assure la fonction d'oxygénation des tissus que lorsqu'elle s'effectue dans l'organisme en relation avec les autres organes. Ainsi, si l'on conserve la même rigueur, on dira qu'un cerveau ne saurait penser, car penser est une fonction de l'organisme en tant que tel, lorsqu'il est situé dans un environnement qui lui apporte des *stimuli* par le biais de récepteurs. Un cerveau ne saurait donc non plus être conscient de quoi que ce soit, ni avoir la moindre sensibilité pouvant se traduire au niveau psychique.

Il en va *a fortiori* de même avec les cérébroïdes, d'autant que nombre d'entre eux ne répliquent qu'une région particulière du cerveau, et non le cerveau dans son entier;⁴⁷ ainsi, on y trouve seulement des cellules de deux types, les neurones et les astrocytes. Mais même en ce qui concerne les organoïdes du cerveau entier, il faut souligner que ce n'est pas seulement parce que leur volume n'équivaut qu'à 1/1'000 du cerveau d'une souris et qu'à 1/1'000'000 de celui d'un être humain, ou qu'ils sont dépourvus de réseaux neuronaux matures et donc incapables d'interagir avec leur environnement⁴⁸ qu'ils ne possèdent pas de conscience, mais parce que ce ne sont pas des organes fonctionnant au sein d'un organisme. Ainsi, s'il est vrai que « personne ne sait combien de neurones seraient nécessaires pour qu'une pensée spécifiquement humaine émerge », ⁴⁹ c'est parce que la question n'a pas de sens.

En conséquence et plus précisément, il est très important, dans le cas des cérébroïdes, de distinguer l'*organisation*, l'*activité* et la *fonction*. Les données actuelles montrent que des cérébroïdes acquièrent une activité et il n'est pas impossible qu'au fur et à mesure de nos connaissances nous soyons capables de créer des organisations plus complexes, comme un circuit entre deux organoïdes – certaines équipes développent actuellement des fusions d'organoïdes [*fused organoids*], appelés aussi « assemloïdes ».⁵⁰ Ceci ne devrait pas suffire à créer une fonction. Cette observation est éclairante lorsque l'on fait un parallèle avec l'activité cérébrale des

47. H. I. Chen & al., *art. cit.*, p. 463.

48. M. Munsie & al., *art. cit.*, p. 943.

49. W. Cheshire, « Miniature Human Brains: An Ethical Analysis », *Ethics and Medicine*, 2014, vol. 31/1, p. 9.

50. T. Sawai & al., *art. cit.*, p. 444, et H. I. Chen & al., *art. cit.*, p. 464.

personnes en état de coma ou de conscience minimale. Ces personnes gardent une activité cérébrale (sinon elles seraient déclarées mortes) et pourtant certaines lésions font qu'elles ne pourront jamais retrouver la conscience, entendue ici comme la capacité d'une personne éveillée à dire « je ».

La recherche de marqueurs fiables indiquant la présence ou l'absence de conscience représente un problème ouvert, de même que la fiabilité des mécanismes de détection utilisés.⁵¹ Une contribution récente de Lionel Naccache et de ses collègues de la Pitié-Salpêtrière éclaire singulièrement cette question et, par analogie, la problématique des cérébroïdes « conscients », en suggérant qu'il n'existerait non pas deux états de notre cerveau, l'un conscient et l'autre non, mais différents degrés de conscience – dans le sens où les neurologues entendent ce terme.⁵² Ces travaux s'appuient sur des analyses de l'activité fonctionnelle qui permet d'associer différentes aires de notre cerveau. Selon leur hypothèse, contrairement aux descriptions statiques du fonctionnement du cerveau, la conscience se rapporte à un processus dynamique: un « réseau de la conscience ». Ils ont comparé les individus en bonne santé et les patients faiblement conscients (coma, état végétatif, état de conscience minimale). Ils ont recherché un schéma dans lequel ils pouvaient reconnaître des aires cérébrales qui s'activent ensemble et des aires cérébrales qui fonctionnent en opposition, l'une s'activant lorsque l'autre s'éteint. Ils ont alors observé que le cerveau des patients dans un état de conscience altérée présentait un schéma de faible cohérence entre les différentes régions cérébrales: celles qui auraient dû s'activer ensemble ne le faisaient plus et celles qui devraient s'activer lorsque d'autres s'éteignent ne le faisaient pas plus. L'altération de la conscience semble donc marquée non pas par l'inactivité de régions du cerveau mais par la perte de la capacité à être actives ensemble. Ces résultats montrent que la conscience reposerait sur la capacité du cerveau à maintenir une dynamique cérébrale cohérente et que c'est la cohérence des interactions entre les aires de notre cerveau qui soutiendrait notre présence au monde, leur synchronisation particulière nous permettant d'être conscients. Avant que les chercheurs soient capables de

51. T. Sawai & al., *art. cit.*, p. 441.

52. A. Demertzi, & al., "Human consciousness is supported by dynamic complex patterns of brain signal coordination", *Science Advances*, vol. 5, n° 2, 6 février 2019, <https://doi.org/10.1126/sciadv.aat7603>. Voir aussi H. Chneiweiss, *Notre cerveau*, Paris, L'Iconoclaste, 2019, p. 85-86.

reconstituer un cerveau capable de tout cela, il devrait s'écouler pas mal de temps. Il n'est toutefois pas inconcevable qu'ils y parviennent.

La situation pourrait être différente lorsque les cérébroïdes sont transplantés dans des cerveaux d'animaux, comme des rats ou des cochons, qui eux possèdent des états mentaux.⁵³ Leur cerveau chimérique est alors un organe fonctionnant au sein d'un organisme. On observe déjà que cette transplantation normalise l'expression des gènes des neurones, qui est altérée dans les organoïdes cérébraux *in vitro*.⁵⁴ Quel sera en conséquence le statut moral de ces animaux « humanisés », c'est-à-dire de ces chimères ? Il n'existe pas de réponse *a priori* à cette question. On est ici confronté à un problème que nous avons soulevé dans la Note sur les MEUS: ces chimères devront être assez humaines pour servir de modèle dans la recherche, puis, si tout se passe bien, en thérapeutique, mais pas suffisamment humaines pour relever de la protection qui revient aux êtres humains.⁵⁵

Toutefois, on peut déjà proposer quelques éléments de réponse. Comme l'ont montré Isaac Chen et ses collègues, il n'est pas plausible de penser qu'un cerveau de rat, qui ne comprend qu'un nombre de cellules équivalent à 0.5% du cerveau humain, puisse répliquer l'architecture cérébrale humaine, même si la plupart de ses cellules étaient d'origine humaine. Pour des animaux plus gros, comme les cochons et les primates, on devrait, suggèrent ces mêmes auteurs, recourir à des tests comportementaux comme le test du miroir.⁵⁶ Même si la pertinence de ce test comme mesure de la conscience de soi est contestée, on voit que nous ne serons pas dépourvus de moyens pour approcher la question du statut moral des animaux qui comprennent un chimérisme au niveau de leur cerveau, lorsque la question se posera concrètement.

53. A. Yeager, *art. cit.*

54. D. Kwon, « Organoids Don't Accurately Model Human Brain Development », *The Scientist*, 23 octobre 2019, <https://www.the-scientist.com/news-opinion/organoids-dont-accurately-model-human-brain-development-66629>.

55. U. Lee McFarling, « Near the Campus Cow Pasture, a Scientist Works to Grow Human Organs - in Pigs », *Stat*, 20 octobre 2017, <https://www.statnews.com/2017/10/20/human-pig>.

56. H. I. Chen, *art. cit.*, p. 468-469.

- La possession de caractéristiques comme la sensibilité ou la conscience est déterminante pour définir le statut moral des cérébroïdes comme celui de tout individu
- La signification accordée aux termes « émotion » et « conscience » est essentielle pour appréhender le statut moral des cérébroïdes
- Si une activité électrique en tant que telle ne saurait être équivalente à de la conscience ou à de la sensibilité, on ne peut exclure qu'une entité constituée de neurones possède des états mentaux puisqu'il existe des relations de corrélation et même de causalité entre le mental ou l'esprit et le cerveau
- La conscience se rapporte à un « réseau de la conscience » qui reposerait sur la capacité du cerveau à maintenir une dynamique cérébrale cohérente. Ainsi c'est la synchronisation et la cohérence des interactions entre les aires du cerveau, condition non réunie actuellement au niveau des cérébroïdes *in vitro*, qui permet d'être conscient
- L'identification des moyens disponibles permettant d'approcher la question du statut moral des animaux chez lesquels seront transplantés des cérébroïdes humains doit être envisagée concrètement

Chercheurs auditionnés: Joëlle Amédée, Didier Bouhassira, Jean-Charles Duclos-Vallée, Olivier Goureau, Isabelle Sermet-Gaudelus, André Guillouzo, Frank Yates et Hervé Chneiweiss.

Membres du GT: Bernard Baertschi (coordinateur et rédacteur), Henri Atlan, Mylène Baum-Botbol, Bertrand Bed'Hom, Hélène Combrisson, Christine Dosquet, Anne Dubart-Kupperschmitt, François Hirsch, Pierre Jouannet, Isabelle Rémy-Jouet, Christine Lemaitre et Grégoire Moutel.

