

Diplôme Inter-Universitaire Ethique en Santé
« Réflexion éthique et philosophique pour le soin, l'enseignement et la recherche en santé »

Année Universitaire 2024 - 2025

Problématiques éthiques liées aux organoïdes cérébraux

Charlotte Ravanello

Mémoire soutenu le 4 septembre 2025

Tuteurs :

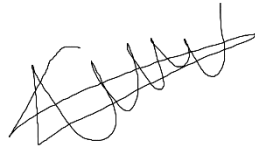
Tuteur Académique : Monsieur Éric Fourneret – Lille

Tuteur Professionnel : Monsieur Nicolas Crozatier - Grenoble

Je soussignée Charlotte Ravello

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire et à préciser, le cas échéant, si j'ai utilisé des éditeurs basés sur « l'intelligence artificielle », pour quels objectifs, dans quelles conditions et dans quelles parties de mon mémoire.

Le 17 juillet 2025

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Charlotte Ravello', written in a cursive style.

Sommaire

Introduction	7
I. Les organoïdes du point de vue de la biologie	8
I.1 Définition	8
I.2 Historique.....	9
I.3 Les organoïdes cérébraux	9
II. Utilisation des organoïdes cérébraux.....	11
II.1 Applications actuelles.....	11
Les maladies neurodéveloppementales	11
Les maladies neurodégénératives.....	12
Les maladies infectieuses	12
Autres types d'applications	13
II.2 Applications futures.....	14
III. Questions éthiques soulevées par le développement et l'utilisation des organoïdes	15
III.1 Questions éthiques liées à l'utilisation des organoïdes dans le but de diminuer l'expérimentation sur les animaux	16
III.2 Questions éthiques liées aux origines cellulaires des organoïdes : le consentement du donneur.....	17
III.3 Questions éthiques liées à l'émergence potentielle d'une conscience chez les organoïdes cérébraux	20
L'approche structurale.....	21
L'approche fonctionnelle	22
Approches basées sur les théories de la conscience	22
Difficultés et limites dans la capacité à appréhender la conscience chez les organoïdes cérébraux	25
IV. Quel statut moral pour les organoïdes cérébraux ?	25
IV.1 Le statut des embryons.....	26

IV.2 Le statut des organoïdes cérébraux	27
Caractéristiques intrinsèques.....	27
Caractéristiques extrinsèques	32
IV.3 Le statut moral de l'intelligence artificielle	33
V. Quelles pistes pour continuer la recherche sur les organoïdes de manière éthique ?.....	34
V.1 L'ethics-by-design.....	34
V.2 Le projet HYBRIDA	36
Conclusion.....	38
Bibliographie	44

Introduction

À l'ère du numérique, l'intelligence artificielle s'impose comme l'un des piliers majeurs de la transformation du monde contemporain. Présente dans des domaines aussi variés que la santé, les transports, la finance ou encore l'éducation, elle redéfinit nos modes de vie, de travail et de communication. Son évolution rapide et les promesses qu'elle semble porter pour le futur n'empêche cependant pas l'émergence de nombreuses critiques à son égard. En effet si elle excelle dans les tâches précises et répétitives, il lui est beaucoup plus difficile de raisonner de manière abstraite, de faire des analogies complexes, ou de formuler des jugements moraux, capacités qui sont encore aujourd'hui l'apanage de l'intelligence humaine. Alors imaginez qu'un jour, un médecin, se retrouvant face à un dilemme éthique concernant l'arrêt ou non des soins d'un patient, interroge ChatGPT sur le positionnement à avoir dans cette situation. Imaginez que celui-ci loin de lui répondre, comme c'est le cas à l'heure actuelle, en lui fournissant des informations froides, issues d'une compilation de statistiques peu adaptée au contexte dont il est question, fasse preuve d'une réflexion éthique remarquable, soulevant avec justesse et empathie les enjeux de la décision pour le patient, son entourage mais aussi pour le médecin, questionne avec finesse le respect de l'autonomie, de la bienfaisance, de la non-malfaisance et de la justice, comme pourrait le faire un être humain. Imaginez que cela ait été rendu possible par le fait que dans ce futur-là, les intelligences artificielles ne fonctionnent plus seulement via des processeurs, des serveurs, des centres de données regroupant des milliers de machines mais sur l'utilisation de structures biologiques constituées de vrais neurones issus de cellules humaines et ayant des caractéristiques structurelles et fonctionnelles proches du cerveau humain. Bien que cela puisse sembler relever à l'heure actuelle de la science-fiction, il existe cependant d'ores et déjà, des structures tridimensionnelles cultivées en laboratoire à partir de cellules souches pluripotentes humaines qui imitent certains aspects du développement et de l'organisation du cerveau humain. Ces entités, appelées organoïdes cérébraux, présentent un intérêt considérable pour la recherche en neurobiologie et la médecine à travers la compréhension du fonctionnement du cerveau humain, de son développement et des mécanismes à l'origine de pathologies pouvant l'affecter comme les maladies neurodégénératives par exemple. Cependant, outre ces avantages, l'émergence et le perfectionnement de ce nouvel outil biotechnologique, génère également des craintes liées entre autres à l'apparition potentielle d'une conscience chez ces organoïdes. D'autres craintes concernent par exemple l'utilisation qui sera faite de ces organoïdes en dehors du champ de la biologie et de la médecine seulement, avec la possibilité d'imaginer interfacer ces organoïdes

cérébraux avec des systèmes électroniques et informatiques. L'expérience de pensée réalisée dans la première partie de cette introduction ne devance peut-être la réalité que de quelques décennies car récemment, l'entreprise Cortical Labs a déclaré qu'elle serait en mesure de commercialiser dans le courant de l'année 2025, le premier ordinateur biologique fonctionnel au monde combinant des processeurs en silicium avec des neurones humains. Face à l'engouement généré dans la communauté scientifique par les formidables perspectives apportées par les organoïdes, les effets d'annonce d'articles traitant du sujet ou de communiqués émanant de structures de recherche et la position très prudente, voire la mise en garde vis-à-vis des dérives potentielles d'une partie des chercheurs, il paraît pertinent de se poser la question suivante : **"Quels sont les enjeux éthiques soulevés par l'essor des organoïdes cérébraux, malgré leur statut actuel d'outils scientifiques expérimentaux ?"**

Dans un premier temps nous définirons ce que sont les organoïdes et retracerons l'historique de cette technologie pour en arriver à l'état actuel de son développement. Nous détaillerons également les applications existantes et futures pour lesquelles sont ou pourront être utilisés les organoïdes. Nous aborderons ensuite les trois questions éthiques récurrentes qui ont été soulevées par les chercheurs en biologie mais aussi en philosophie, à savoir la possibilité de remplacer l'expérimentation animale, le consentement des donneurs de cellules souches à partir desquelles sont créés les organoïdes et l'éventualité de l'émergence d'une conscience ou du moins d'une sensibilité au sein de ces entités. Nous nous questionnerons ensuite sur la possibilité, au vu de ce qui aura été développé dans les premiers chapitres de ce mémoire, de leur attribuer un statut moral et donc de ne plus seulement les considérer comme des outils scientifiques. Et enfin, dans une dernière partie, nous tenterons de proposer des pistes pour continuer la recherche sur les organoïdes de manière éthique.

I. Les organoïdes du point de vue de la biologie

I.1 Définition

Le terme d'organoïde signifie « qui ressemble à un organe ». De nombreuses définitions existent, nous retiendrons ici celle de S.Boers et de ses collègues: Un organoïde est constitué de cellules qui adoptent d'elles-mêmes une structure in vitro en 3 dimensions, l'organisation qui en résulte est caractéristique de celle de l'organe in vivo. Ces cellules sont ensemble capables d'exécuter au moins certaines des fonctions qu'elles assureraient au sein de l'organe (Boers, Van Delden, et Bredenoord 2019). Une autre définition également pertinente peut être mise en parallèle de cette première : les organoïdes sont des structures 3D dérivées de cellules

souches ou de cellules progénitrices qui, à des échelles beaucoup plus petites, recréent d'importants aspects de l'anatomie et du répertoire multicellulaire de leurs homologues physiologiques et peuvent récapituler les fonctions de base de certains tissus (Rossi, Manfrin, et Lutolf 2018). Il est précisé dans cette deuxième définition l'origine, et elle est importante pour la suite de ce qui nous intéresse, des cellules qui constituent les organoïdes. Ainsi les organoïdes peuvent être obtenus soit à partir de cellules souches embryonnaires, soit à partir de cellules souches pluripotentes induites obtenues par reprogrammation génétique de cellules adultes différenciées. Ces définitions sont également celles reprises par l'INSERM dans sa Note d'avril 2020 rédigée dans le cadre du groupe « Recherche sur les organoïdes » (Baertschi et al. 2020). Lavazza et Massimini soulignent également dans un article de 2018 que les aspects clés d'un organoïde sont la capacité de différenciation des cellules et l'auto-organisation des tissus cellulaires qui le constituent (Lavazza et Massimini 2018a).

I.2 Historique

La recherche sur les organoïdes débute dans les années 70 quand une équipe réalise une coculture de fibroblastes et de kératinocytes présentant des ressemblances avec de l'épiderme humain (Rossi, Manfrin, et Lutolf 2018). Cependant, ce n'est que depuis une quinzaine d'années que les avancées dans ce domaine ont réellement pris leur essor avec la génération in vitro de cupules optiques, des structures embryonnaires impliquées dans le développement de la rétine et du nerf optique (Eiraku et al. 2011) ou à travers la génération de structures proches de l'intestin (Sato et al. 2009). Il existe aujourd'hui différentes techniques découlant de ces méthodes initiales qui permettent de fabriquer des organoïdes de la plupart des organes à partir de tous les types de cellules souches. Pour la suite de notre développement nous nous intéresserons en particulier aux organoïdes cérébraux ou cérébroïdes.

I.3 Les organoïdes cérébraux

En 2013, Madeline Lancaster observe pour la première fois en laboratoire des organoïdes cérébraux reproduisant les différentes étapes de développement de plusieurs régions du cerveau (Lancaster et al. 2013). Par la suite de nombreuses études ont été publiées concernant des organoïdes de cortex, d'hippocampe ou encore d'hypothalamus et de thalamus, permettant de caractériser la mise en place de l'organisation de ces différentes régions cérébrales (Guy et al. 2021). Une partie des recherches s'oriente vers des organoïdes qui visent à synthétiser l'organisation globale du cerveau alors que d'autres, appelés « assembloïdes » résultent de la formation séparée de plusieurs régions du cerveau qui vont ensuite fusionner (Gaillard 2024).

Malgré d'importantes limitations, certaines caractéristiques importantes du cerveau ont d'ores et déjà été observées chez les organoïdes cérébraux. Ils présentent une activité électrique -les neurones qui les constituent sont donc capables de communiquer- (Sakaguchi et al. 2019), sont sensibles à la stimulation lumineuse (Quadrato et al. 2017), peuvent innervier des explants de moelle épinière en envoyant des impulsions provoquant la contraction musculaire (Giandomenico et al. 2019), sont capables de développer des barrières hémato-encéphaliques et produire une sécrétion de liquide dans des compartiments autonomes (Pellegrini et al. 2020). De plus en 2019, une étude a montré que des organoïdes corticaux humains présentaient une maturation des populations de leurs cellules sur plusieurs mois, s'accompagnant par le développement et l'augmentation d'une activité électrique ayant des caractéristiques similaires à celles observées lors d'électroencéphalographie humaine sur des nouveaux-nés prématurés (Trujillo et al. 2019). Une autre étude a mis en évidence qu'il était possible de développer des organoïdes capables de répliquer in vitro le développement in vivo d'embryon jusqu'à environ 19 à 24 semaines de gestation (Paşca et al. 2015).

Il est important de noter que bien que les organoïdes soient capables de simuler les structures et les fonctions des organes in vitro, ces modèles 3D ont du mal à former un réseau vasculaire complexe nécessaire à leur croissance et à leur maturation. La coprésence de cellules gliales assurant entre autre le soutien et la protection du tissu nerveux en apportant les nutriments et l'oxygène n'a pas non plus pu être observée dans ces structures (Zilio et Lavazza 2023). Par conséquent, les organoïdes sont incapables de survivre sur le long terme, en raison du manque d'oxygène et de nutriments, ainsi que de l'accumulation de déchets métaboliques. Pour tenter de résoudre certains de ces problèmes, des recherches sont en cours pour développer des dispositifs et des conditions de culture cellulaire d'organoïdes permettant de développer une forme de vascularisation (Sun et al. 2022; Zhao et al. 2021). Des co-cultures avec des cellules endothéliales (responsable de la formation des vaisseaux) et la croissance de ces organoïdes sur « puce microfluidique » (organs-on-a chip), sorte de petite plateforme composée de compartiments et de canaux permettant l'écoulement de fluide, sont des stratégies aujourd'hui investiguées pour tenter de pallier ce problème (Zhang, Wan, et Kamm 2021). Dans ce contexte, de tentatives de trouver un moyen de faire survivre à plus ou moins long terme les organoïdes et de résoudre en partie la possibilité de mise en place d'une vascularisation, la transplantation de ceux-ci dans des organismes vivants comme cela a été fait chez des souris reste une option intéressante (Mansour et al. 2018; Revah et al. 2022). L'organoïde ainsi transplanté peut se

développer et gagner en maturation bien plus que ce qu'il est possible d'obtenir lorsque l'on reste dans un contexte *in vitro*, il s'intègre à son hôte via la création de connexions neuronales entre ces cellules et celles de l'hôte.

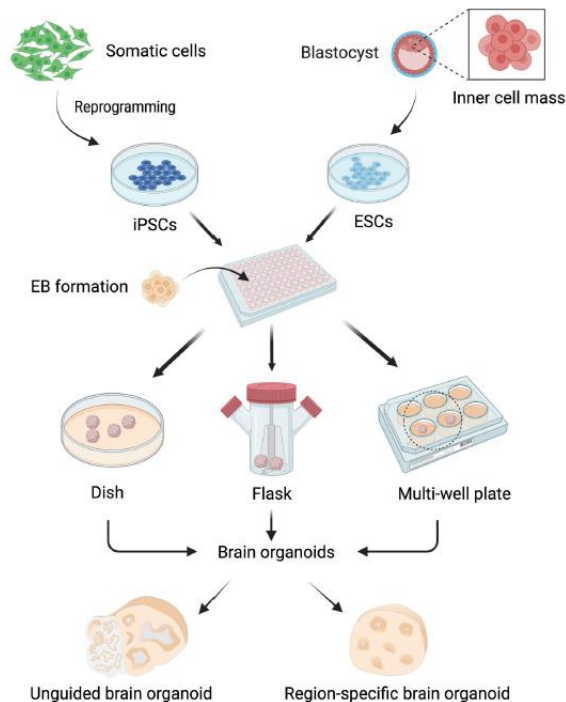


Figure 1 : Méthodes de génération d'organoïdes cérébraux humains. Les cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) reprogrammées à partir de cellules somatiques et les cellules souches embryonnaires (ESCs) dérivées de blastocytes sont toutes deux des cellules souches pluripotentes. Ces cellules souches pluripotentes sont dissociées en cellules individuelles pour former des « corps embryonnaires flottants » (EB). Les EBs sont ensuite transférés dans une boîte de Petri, un flacon rotatif, une plaque multipuits à faible adhérence ou d'autres bioréacteurs pour une culture ultérieure. Les cellules souches pluripotentes peuvent également être détachées sous forme d'agrégats de colonies pour former des EBs.

Les EBs peuvent se développer en organoïdes cérébraux entiers par différenciation spontanée ou en organoïdes spécifiques d'une région cérébrale par différenciation guidée.

D'après (Lu, Yang, et Xiang 2022)

II. Utilisation des organoïdes cérébraux

II.1 Applications actuelles

Les organoïdes cérébraux ont d'ores et déjà fourni des informations fondamentales sur les mécanismes moléculaires régissant la différenciation cellulaire et l'assemblage des circuits neuronaux. Combinés ou non à des techniques relevant du génie génétique qui permettent de supprimer ou de modifier l'expression de certains gènes, ils présentent un système expérimental humain prometteur pour la compréhension de la pathogénèse de maladies neurodéveloppementales et neurodégénératives (Guy et al. 2021; Lu, Yang, et Xiang 2022; Wang et al. 2023; Wray 2021).

Les maladies neurodéveloppementales

Les premiers organoïdes cérébraux ont d'ailleurs été réalisés pour la première fois pour améliorer la compréhension de la microcéphalie primaire autosomique récessive, une maladie neurodéveloppementale, caractérisée par une réduction marquée du périmètre crânien, s'accompagnant d'une réduction du cortex cérébral (Lancaster et al. 2013). Les modèles murins ne permettaient en effet pas de reproduire de manière réaliste la pathogénèse de la maladie, la sévère diminution de la taille du cerveau observée chez les patients n'étant pas reproduite chez

les souris. Des cérébroïdes ont été générés à partir de cellules souches d'individus sains et d'autres à partir de patient atteint de microcéphalie, permettant entre autres de déterminer le rôle de gènes impliqués dans le développement de la maladie. Les organoïdes cérébraux humains ont également été utilisés quelques années plus tard pour comprendre la microcéphalie d'origine pathogène. De nombreuses recherches ont révélé que, exposés au virus Zika, les organoïdes cérébraux présentent de graves défauts dans la prolifération des progéniteurs neuronaux, entraînant une neurogenèse anormale et la mort cellulaire. (Cugola et al. 2016; Garcez et al. 2016). L'utilisation d'organoïdes cérébraux a également permis de réaliser des avancées importantes pour la compréhension du développement de troubles tels que ceux du spectre autistique ou de pathologies comme le syndrome de Rett, le syndrome de Down ou encore la sclérose tubéreuse de Bourneville (Lu, Yang, et Xiang 2022).

Les maladies neurodégénératives

Dans le domaine des maladies neurodégénératives, la présence d'une accumulation d'agrégats de bêta-amyloïdes et de la protéine tau phosphorylée ont été observées chez des organoïdes cérébraux dérivés des cellules souches embryonnaires pluripotentes induites de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Kim, Li, et Mahairaki 2021; Pavoni et al. 2018). Pour la maladie de Parkinson, la mort sélective de neurones dopaminergiques exposés à des substances toxiques et connues pour induire un syndrome parkinsonien chez l'animal et l'humain comme le 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP+) a pu être mise en évidence (Pamies 2017). L'immaturité des cellules qui composent les organoïdes (ne permettant pas de mimer totalement des pathologies survenant chez des sujets adultes) reste cependant un frein pour leur utilisation dans un contexte de maladies neurodégénérative liées au vieillissement.

Les maladies infectieuses

Les organoïdes cérébraux sont également particulièrement adaptés à l'étude des mécanismes d'infection par des agents pathogènes touchant l'être humain et pour lesquels les modèles animaux ne sont donc pas pertinents (Chia et al. 2022; Priyathilaka et al. 2022; Su et al. 2022). En effet, ils présentent un environnement neuronal humain, peuvent être générés à partir de génomes dérivés de patients et possèdent des voies conservées au cours de l'évolution spécifiques qui ne sont pas retrouvées chez les animaux. Ils ont été utilisés pour étudier les mécanismes de divers virus touchant le système neurologique et notamment le virus Zika, comme cela a été mentionné plus haut (Cugola et al. 2016; Garcez et al. 2016) mais également, la rougeole (Mathieu et al. 2021), le cytomégalovirus (Brown et al. 2019), le virus de l'herpès simplex (Rybak-Wolf et al. 2023), le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère de type

2 (SRAS-CoV-2) (Song et al. 2021) ou encore le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Dos Reis et al. 2020). L'absence de vascularisation, de barrière hématoencéphalique et de composants immunitaires périphériques sont encore à l'heure actuelle des limites à l'utilisation de ces entités pour l'étude de pathologies infectieuses. Cependant, une étude a montré qu'il était possible d'introduire une population de cellules microgliales humaines dans des organoïdes cérébraux dérivés d'iPSC humaines grâce à la co-culture de cellules de la lignée cellulaire Immortalized Human Microglia permettant ainsi d'évaluer la neuroinflammation induite par une infection virale. À notre connaissance, les organoïdes cérébraux n'ont pas encore été appliqués à la modélisation d'infections bactériennes.

Autres types d'applications

Une voie particulièrement prometteuse pour la recherche sur les organoïdes en vue du traitement de certaines pathologies est l'utilisation d'organoïdes dérivés de patients. Des iPSC sont générées à partir de cellules différenciées du donneur, généralement des fibroblastes, puis redifférenciées en organoïdes d'intérêt. Ces organoïdes sont génétiquement identiques au donneur, fournissant un tissu pathologiquement pertinent pour les criblages de médicaments et les traitements personnalisés (Guy et al. 2021). Une autre voie envisagée mais qui semble ne pas concerner a priori directement les organoïdes cérébraux est celle de l'utilisation d'organoïdes pour faire face aux pénuries de greffons pour les transplantations. (Baertschi et al. 2020). Cependant, Revah et al. ont publié un article en 2022 dans lequel ils montrent que des organoïdes corticaux dérivés de cellules souches humaines et transplantés dans le cortex somatosensoriel de rats développent des types de cellules matures qui s'intègrent dans les circuits neuronaux sensoriels et liés à la motivation (Revah et al. 2022). Il est possible d'imaginer alors que cela puisse un jour être envisagé sur l'humain, non pas pour remplacer un cerveau entier mais plutôt une région, en vue de pallier les effets de maladie neurodégénérative ou d'AVC.

Il existe également des organoïdes de type « cerveaux sur puce » (brain-on-a chip) qui présentent un intérêt tout particulier en matière de criblage de nouveaux médicaments pour le traitement des troubles neurologiques. Ces troubles constituent depuis longtemps un défi mondial ignoré par les laboratoires pharmaceutiques du fait de la difficulté pour la plupart des traitements thérapeutiques à traverser la barrière hématoencéphalique et à atteindre le cerveau. En effet, ces dispositifs microfluidiques permettent, grâce à leurs systèmes de compartiments, de mimer artificiellement la physiologie et la fonction de la barrière hématoencéphalique, et ainsi de tester la capacité de nouvelles nano-formulations à traverser cette barrière (Rodrigues,

Shin, et Bañobre-López 2024). Ces cerveaux sur puce sont également prometteurs en ce qui concerne le développement de modèle recréant les conditions d'ischémie cérébrale de manière pertinente, en permettant de faire varier la concentration de glucose et d'oxygène dans l'environnement des neurones en culture (Cerutti et Brofiga 2024).

II.2 Applications futures

Dans une revue de 2024, Smirnova et Hartung suggèrent que dans un futur plus ou moins proche, l'utilisation des organoïdes ne se limitera pas à des fins de compréhension de mécanismes biologiques ou pathologiques ainsi qu'au développement de traitements plus performants. Selon eux, il est possible d'imaginer concevoir des organoïdes dotés, par exemple, de capacités cognitives accrues ou de mécanismes de protection contre la pathologie. L'inactivation ou l'activation de certains gènes permettant ou inhibant certaines réponses biologiques pourraient conférer à ces entités de nouvelles propriétés. Ils suggèrent également que la création de système chimériques à partir de cellules souches de différents donneurs, sélectionnés pour leurs caractéristiques génétiques particulières (exemple d'enfants Asperger surdoués) pourraient créer des entités « améliorées » à partir de la fusion de diverses capacités naturelles (Smirnova et Hartung 2024). Les organoïdes pourraient aussi faire l'enjeu d'une fusion non pas de cellules issues de différents êtres humains comme cela vient d'être mentionné, mais d'une hybridation entre un système biologique et certaines des nouvelles technologies de pointe qui existent à l'heure actuelle (ou existeront). A l'heure actuelle, il est déjà possible via l'utilisation par exemple de l'optogénétique (système permettant de stimuler avec une lumière spécifique certaines cellules rendues photosensibles par manipulation génétique) de manipuler de manière très fine sur le plan spatio-temporel l'activité neuronale des organoïdes et de créer ainsi des entités « contrôlables » par la lumière (Shiri et al. 2019). Dans ce type de registre, l'idée émerge également de combiner organoïdes cérébraux et dernières avancées en matière d'intelligence artificielle. En effet, la compréhension des processus d'apprentissage et de traitement de l'information par ces organoïdes, qui tendent à refléter le fonctionnement du cerveau humain, pourrait guider le développement d'algorithmes imitant des réseaux biologiques (Khajehnejad et al. 2024). Outre le fait de s'inspirer du fonctionnement des organoïdes pour perfectionner des systèmes reposant sur de l'IA, il est possible d'imaginer interfacier ces organoïdes avec des systèmes électroniques et informatiques. Ce concept d'Intelligence organoïde a été défini notamment en 2023 par Smirnova et ses collègues de la façon suivante : « L'intelligence organoïde vise à exploiter les capacités biologiques innées des

organoïdes cérébraux pour la bio-informatique et l'intelligence synthétique en les interfaçant avec la technologie informatique » (Morales Pantoja et al. 2023; Smirnova 2023; Smirnova et al. 2023). Ces bio-hybrides pourraient réaliser certaines tâches complexes qui sont pour le moment inaccessibles aux ordinateurs telles que la prise de décisions intuitives, l'adaptation comportementale et le raisonnement à partir d'informations disparates.

De plus, l'efficacité énergétique du calcul biologique de ces dispositifs pourrait offrir des avancées révolutionnaires en matière de stockage et de traitement de l'information à bas coût énergétique. La société Cortical Labs, a développé, un système permettant un apprentissage rudimentaire de jeux informatiques grâce à des cultures neuronales en réseau (Habibollahi et al. 2023; Kagan et al. 2022). L'entreprise a déclaré qu'elle serait en mesure de commercialiser dans le courant de l'année 2025, le premier ordinateur biologique fonctionnel au monde, combinant des processeurs en silicium avec des neurones humains, mettant en avant un système plus évolutif que l'IA conventionnelle, plus durable et à terme plus économe en énergie.

Ces avancées en matière de biohybrides et d'intelligence organoïde sortent du champ d'une utilisation de ces entités à des fins de meilleure compréhension des mécanismes à l'origine du développement du cerveau humain, de l'apparition de certaines pathologies et de la mise au point de nouvelles thérapies. Il ne s'agit plus là de comprendre certaines fonctions biologiques du cerveau, de tenter de les restaurer lorsque celles-ci sont défaillantes mais bien d'essayer de créer des entités améliorées, ayant des capacités nouvelles ou augmentées par rapport au cerveau humain. Ces dernières applications potentielles pour les organoïdes cérébraux ne font pas l'objet d'une littérature très fournie à l'heure actuelle et relèvent plutôt de l'expérience de pensée que de réelles perspectives concrètes.

III. Questions éthiques soulevées par le développement et l'utilisation des organoïdes

A travers les différentes applications qui viennent d'être mise en avant au chapitre précédent, il apparaît que les organoïdes cérébraux représentent un formidable outil permettant l'avancée de la recherche dans de nombreux domaines d'applications à la fois pour comprendre le fonctionnement du cerveau, la pathogénèse de nombreuses maladies touchant à cet organe et permettre le développement de nouveaux traitements. Une majorité de chercheurs ne semblent voir en ces entités qu'un précieux moyen (loin d'être encore parfaitement au point) de modéliser différentes particularités anatomiques et fonctionnelles du cerveau et concèdent qu'un certain nombre de questions éthiques émergent, centrées sur les pratiques du chercheur, concernant par

exemple le recrutement approprié du matériel biologique initial (cellules humaines), le consentement des donneurs, la standardisation des procédures et le partage des données autour de ces entités, au encore la diminution de l'expérimentation animale de l'utilisation (Lavazza et Chinaia 2023a, 2023b). A ces questions relatives à l'intégrité scientifique avec laquelle la recherche sur ces entités doit être réalisée, d'autres acteurs issus du champ de la biologie mais aussi de la philosophie s'accordent pour ajouter que des enjeux éthiques liés aux organoïdes en eux-mêmes et tout particulièrement ceux posés par l'émergence d'une forme de conscience ou de sensibilité doivent d'ores et déjà être étudiés (Baertschi et al. 2020; Chneiweiss 2020). Pour la suite de ce mémoire nous nous concentrerons sur l'utilisation des organoïdes comme alternative à l'expérimentation animale, nous aborderons ensuite la problématique liée au consentement des donneurs lié à l'utilisation de cellules souches humaines et sur celle de la conscience chez les organoïdes. Ces différents aspects au vu de leur traitement récurrent dans la littérature ont semblé être les plus pertinents à traiter dans un premier temps (Baertschi et al. 2020; Lavazza et Massimini 2018b; Zilio et Lavazza 2023).

III.1 Questions éthiques liées à l'utilisation des organoïdes dans le but de diminuer l'expérimentation sur les animaux

Un des premiers enjeux éthiques liés à l'utilisation des organoïdes cérébraux pour la recherche concerne la possibilité de pouvoir diminuer, voire pour certains éviter totalement, les expérimentations faites sur les animaux. Le développement croissant de la recherche en biologie et ses applications médicales ces dernières années ont contribué à une augmentation des expérimentations animales au fil des ans. Cependant en parallèle a émergé la volonté accrue de prise en considération du bien-être animal, touchant différentes sphères de notre société dont celle de la recherche et portée par des associations de protection des animaux, des centres de recherches ainsi que de la part des gouvernements. La règle des 3 R (Remplacer, Réduire, Raffiner) élaborée dans les années 60 et reprise en 2010 dans la directive européenne 2010/63/UE sur l'utilisation des animaux à des fins scientifiques ainsi que la création en France en 2022 d'un « centre 3R » (le FC3R) destiné à mettre en application les 3R à l'échelle nationale ont contribué à promouvoir le développement de méthodes alternatives à l'expérimentation animale. Une revue de 2024 synthétise les modèles alternatifs d'ores et déjà existants ou en développement pour différentes pathologies telles que le cancer, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer ou les maladies cardiaques et parmi eux l'utilisation des organoïdes semble être particulièrement pertinente (Park et al. 2024).

De plus, en dehors de considérations relevant du bien-être animal, l'utilisation de modèles animaux présente des inconvénients dus à des différences physiologiques significatives entre les animaux et les humains. En effet plusieurs échecs d'essais cliniques ont été causés par de mauvais résultats dans la corrélation entre les tests sur les animaux et ce qui a été observé chez l'humain, dus à des différences inter-espèces (Van Norman 2020). Une étude a montré qu'entre 2010 et 2017, les essais cliniques de médicaments, visant à traiter notamment des pathologies neurologiques étaient celles qui présentaient un risque le plus élevé d'échouer en phase I, en raison de problèmes de sécurité et d'efficacité (Dowden et Munro 2019). Cependant il existe un certain nombre de limitations technologiques à l'heure actuelle ne permettant pas de remplacer totalement l'utilisation de modèles animaux par celle des organoïdes comme notamment la difficulté à maîtriser le développement de ces organoïdes permettant d'assurer une reproductibilité dans les expériences. Il est néanmoins possible d'imaginer qu'à l'avenir, grâce aux progrès et aux études continues visant à mieux comprendre ces problèmes, ces limites pourront être surmontées (Park et al. 2024).

Cependant bien que les organoïdes puissent apporter une alternative éthique à l'utilisation des animaux dans les laboratoires, leur développement et leur utilisation génèrent d'autres questionnements éthiques.

III.2 Questions éthiques liées aux origines cellulaires des organoïdes : le consentement du donneur

Comme cela a été mentionné au chapitre I de ce mémoire, les organoïdes sont obtenus à partir de cellules souches embryonnaires ou de cellules souches pluripotentes induites obtenues par reprogrammation de cellules induites différenciées.

Du fait de leur origine, la question se pose donc du consentement du donneur à l'utilisation de ses cellules souches pour le développement d'organoïdes cérébraux. En effet, le consentement éclairé est une condition préalable fondamentale à toute recherche impliquant des sujets humains, y compris par le biais du prélèvement de tissus ou de cellules. L'idée que la participation à la recherche est un engagement volontaire a été formulé pour la première fois dans le code de Nuremberg, puis repris dans la Déclaration d'Helsinki. L'article 6 de la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme (DUBDH) déclare que toute recherche scientifique, ne doit être effectuée qu'avec le consentement préalable, libre et éclairé de la personne concernée. (UNESCO, Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme, Article 6 – Consentement, 2005). A l'heure actuelle, la Société internationale pour la recherche sur les cellules souches (ISSCR) n'aborde pas réellement le sujet des organoïdes et

les nouvelles questions éthiques que ceux-ci peuvent susciter. Sur le site de l'ISSCR, il est seulement fait mention du paragraphe qui suit « À l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve biologique suggérant des questions préoccupantes, telles que la conscience ou la perception de la douleur avec des organoïdes correspondant à des tissus du SNC, qui justifieraient un examen dans le cadre du processus de surveillance spécialisé. Toutefois, les chercheurs doivent être conscients des problèmes éthiques qui pourraient se poser à l'avenir, car les modèles d'organoïdes deviennent plus complexes grâce à une maturation à long terme ou à l'assemblage de plusieurs organoïdes ». Cependant, il semble malgré tout que les organoïdes ne puissent pas seulement être considérés comme de simple « produits issus de cellules souches » n'engendrant pas pour le moment de préoccupations particulières. En effet les potentialités concernant le devenir des organoïdes comme l'émergence d'une conscience ainsi que leur utilisation pour différentes applications telle que l'hybridation avec l'intelligence artificielle par exemple peuvent se heurter au positionnement moral d'un donneur. Sachant l'emploi qui sera fait de ces cellules souches et des produits qui en découleront, il pourrait refuser leur utilisation. En 2020, une étude réalisée au Pays-Bas a mis en évidence que bien que de nombreuses personnes interrogées soient a priori favorables au fait de donner leur cellules pour la recherche sur les organoïdes, lorsque la possibilité d'envisager le développement d'organoïdes dotés d'une forme de conscience a été évoquée, des réserves ont été émises (Bollinger et al. 2021). Une majorité s'est déclarée opposée aux organoïdes cérébraux dotés de capacités cognitives avancées et certains se positionnent également contre le développement de toute forme de conscience en raison des préoccupations suivantes : la dévalorisation de l'unicité humaine, les utilisations abusives et le bien-être des organoïdes cérébraux conscients. Des études ont également montré que les donateurs attribuent une valeur particulière aux organoïdes développés à partir de leur matériel biologique, plus importante que la valeur qu'ils confèrent initialement à leurs cellules souches. Ce lien particulier avec « leurs organoïdes » est liée directement au type d'organoïdes et est d'autant plus fort lorsqu'il s'agit de cérébroïdes (Boers, Van Delden, et Bredenoord 2019; Bollinger et al. 2021; Lensink et al. 2020). De plus, l'analyse des cellules issues des donateurs, ainsi que les recherches expérimentales et cliniques ultérieures qui seront réalisées sur les organoïdes dérivés de ces cellules, peuvent façonner et remodeler la perception que les donateurs ont de leurs troubles (lorsque ceux-ci sont atteints d'une pathologie). De ce fait, les organoïdes peuvent être perçus comme une représentation à la fois littérale et symbolique des donateurs et de leur corps.

De nos jours, les matières biologiques humaines fournies aux biobanques peuvent être utilisées pour diverses études et sur une longue période. La plupart des biobanques adoptent la méthode

du consentement large par les donneurs, du fait de la grande difficulté, voire de l'impossibilité à informer ceux-ci de l'objet exact des recherches futures au moment du consentement initial. Le consentement large est donné pour une gamme non spécifiée d'utilisations futures, avec certaines restrictions préalablement définies (Grady et al. 2015). Allant dans le sens de l'étude mentionnée plus haut (Bollinger et al. 2021), plusieurs auteurs arguent le fait que ce type de consentement pour une utilisation large et non définie précisément ne devrait pas s'appliquer à la recherche sur les organoïdes cérébraux (Boers et Bredenoord 2018; Farahany et al. 2018)). Dans sa revue publiée en 2021, Greely qualifie l'utilisation de cellules souches humaines pour la recherche sur les organoïdes de controversée et soutient que pour ce type d'application, le consentement large n'est pas adapté. Il suggère plutôt que les donneurs soient invités à fournir un consentement explicite, basé sur des détails précis du projet de recherche pour de telles utilisations et que pour des cellules pour lesquelles un consentement large a été donné en amont, leur utilisation pour le développement d'organoïdes fasse l'objet d'un consentement spécifique rétrospectivement (Greely 2021). Le projet HYBRIDA qui s'est déroulé de 2021 à 2024 et qui avait pour ambition d' « intégrer une dimension éthique globale à la recherche basée sur les organoïdes et aux technologies associées » (Programme-cadre Horizon 2020), s'est penché sur la question du consentement des donneurs. Il précise, entre autres, la manière dont les échantillons doivent être collectés (dans le cadre de soins, d'une recherche clinique, auprès de biobanques publiques ou privées) et établi une liste d'informations types à fournir aux donneurs selon l'utilisation qui sera faite des organoïdes (recherche fondamentale, recherche clinique, production industrielle et commerciale de molécules) (Chneiweiss et al. 2020). Cependant, le degré d'incertitude élevée concernant le devenir des organoïdes et notamment la possibilité que entités puissent un jour être dotées d'une forme de conscience (cet aspect sera traité plus en détail au chapitre III de ce mémoire) rend difficile la mission de fournir aux donneurs des informations fiables et arrêtées concernant les enjeux éventuels et les conséquences de la recherche sur les organoïdes cérébraux. Il peut en résulter un consentement a priori éclairé mais en réalité insuffisant, ce qui soulève des doutes quant à sa validité (Kataoka et al. 2024) (Greely 2021; Hyun, Scharf-Deering, et Lunshof 2020; Sugarman et Bredenoord 2019). Il est possible de supposer qu'un donneur puisse accepter le degré d'incertitude élevé quant au devenir des organoïdes et donc aux enjeux moraux qui pourraient découler de l'apparition d'une forme de conscience dans ces entités. Et bien que le consentement du donneur soit considéré comme la première question éthique soulevée par la création d'organoïdes à partir de matériel humain, il est néanmoins insuffisant pour déclarer que dans ce cas, le consentement du donneur ayant été récolté, il n'y a plus lieu de s'interroger sur l'éventualité d'une recherche contraire à l'éthique.

L'apparition de la conscience dans ces entités n'est évidemment pas le seul problème du donneur de cellules souches mais revêt des enjeux moraux plus généraux qui seront abordés dans la suite du document (voir Chapitre III). Malgré tout, de nombreux articles, y compris des ceux traitant des organoïdes sous l'angle d'attaque des problématiques liées aux cellules souches concluent que la véritable problématique propre aux organoïdes de cerveau se cristallise autour de la possibilité de l'émergence d'une conscience (De Jongh et al. 2022; Park et al. 2024).

III.3 Questions éthiques liées à l'émergence potentielle d'une conscience chez les organoïdes cérébraux

Comme cela a été mentionné au chapitre précédant, les problématiques éthiques liées à la nécessité d'avoir recours à des cellules souches humaines dans certains cas pour la conception d'organoïdes de cerveau est très rapidement liée, par les donneurs eux-mêmes à des questions autour de l'apparition potentielle d'une conscience ou d'une forme de sensibilité dans ces entités. Cette question, très spécifique aux organoïdes cérébraux, est traitée de manière centrale dans la quasi-totalité des articles et revues qui abordent les enjeux éthiques soulevés par les organoïdes (Koplin et Savulescu 2019a). L'une des ambitions de la recherche sur ces entités consiste à tendre à ressembler autant que possible d'un point de vue anatomique et fonctionnel à l'organe qu'elles sont censée imiter, c'est à ce titre qu'ils pourront être considérés comme des modèles pertinents pour la compréhension du cerveau, les pathologies qui peuvent l'affecter et le développement de traitements. Il est donc plausible d'imaginer que la recherche progressant et cette technologie se perfectionnant, il arrive un stade où des organoïdes cérébraux entiers « matures » puissent un jour acquérir une sensibilité, et peut-être même des capacités cognitives supérieures. Comme cela a été décrit au chapitre I de ce mémoire, à l'heure actuelle, certains organoïdes développés dans les laboratoires présentent désormais la capacité à intégrer certaines informations à travers la perception de stimuli lumineux (Quadrato et al. 2017) et également la capacité à transmettre une information en induisant par exemple la contraction de fibres musculaires (Giandomenico et al. 2019). De plus, des études ont montré que des organoïdes humains pouvaient présenter une maturation cellulaire et une augmentation de l'activité électrique sur plusieurs mois, pouvant mimer ce qui est observé chez des embryons à 24 semaines de gestation (Paşca et al. 2015; Trujillo et al. 2019). Ces résultats suggèrent qu'il est nécessaire de réfléchir à la possibilité que les organoïdes cérébraux puissent un jour acquérir une forme de conscience ou tout du moins de sensibilité.

Le terme de conscience peut revêtir plusieurs sens et c'est là justement l'une des difficultés rencontrées lorsque l'on cherche à appréhender ce concept complexe. Nous nous concentrerons principalement sur la conscience dite phénoménale qui fait référence à la capacité pour une entité à vivre des expériences, à ressentir quelque chose en étant cette entité (Shepherd, J. 2018a., Shepherd, J. 2018b.). Le développement de certaines capacités sensorielles, comme par exemple le ressenti de la souffrance ou de la douleur par ces organoïdes pourrait donc suffire à pouvoir leur reconnaître une forme de conscience. Il est important de noter que le cerveau en lui-même est dépourvu de récepteurs à la douleur. Cependant si le développement des organoïdes continue de se perfectionner, il est possible de supposer que des méninges (membranes qui entourent le cerveau et la moelle épinière) qui eux possèdent ce type de récepteurs puissent apparaître et donc que cela puisse engendrer la perception de la douleur. De plus, la souffrance ne se limite pas forcément au fait de ressentir la douleur mais peut être également prise au sens de privation sensorielle, et pourrait aussi affecter les organoïdes cérébraux en ce sens. L'enjeu serait donc de pouvoir détecter cette conscience/perception dans des organoïdes cérébraux qui se développent in vitro, ce qui ne sera pas chose aisée étant donné qu'une telle entité ne peut ni communiquer directement avec nous ni manifester les comportements qui suggèrent une expérience consciente. Comment, dès lors, déterminer si un organoïde cérébral est conscient ? Plusieurs approches ont été suggérées dans la littérature jusqu'à maintenant. Le neuroscientifique Andrea Lavazza, qui a écrit ces derniers années de nombreux articles de neuroéthique sur le sujet, propose avec son collègue Massimini deux manières de commencer à aborder ces notions de conscience appliquée aux organoïdes cérébraux (Lavazza et Massimini 2018b).

L'approche structurale

L'approche structurale consiste à se baser sur le niveau d'avancement de leur organisation anatomique. Nous pourrions avoir des inquiétudes raisonnables concernant la conscience des organoïdes cérébraux ayant atteint un stade de développement morphologique équivalent à ceux de fœtus humains pour lesquels il est reconnu une forme de conscience (Koplin et Savulescu 2019a). Certaines estimations situent le début de la conscience vers 25 semaines d'âge gestationnel (Lagercrantz 2014) et le début de la perception de la douleur vers 30 semaines (Lee et al. 2005). Cependant, ce ne sont que des estimations et il est impossible d'affirmer avec certitude le seuil exact à partir duquel une forme de sensibilité émerge chez le fœtus (Brugger 2012)

L'approche fonctionnelle

La seconde approche, complémentaire à la première que nous venons de décrire, pourrait consister à mesurer des processus physiques qui suggèrent la présence d'une conscience comme par exemple des mesures « électroencéphalographiques » permettant de voir la réponse de ces entités à un stimulus donné. La complexité de leur réponse « cérébrale » pourrait être comparée à celle de fœtus, permettant encore une fois de donner une indication bien que très imprécise, sur le degré de conscience des organoïdes (Lavazza et Massimini 2018a). Cependant cette approche, comme la précédente, admet un degré d'imprécision élevé. Il serait risqué par exemple de conclure que ces entités n'ont pas atteint un certain stade permettant la conscience alors qu'en réalité, cette absence de conscience suggérée n'est due qu'à l'incapacité des scientifiques à l'heure actuelle à détecter précisément la présence d'une forme de conscience.

Cet aspect fonctionnel, rejoint d'autres approches retrouvées dans un certain nombre de papiers, qui sont basées sur des théories existantes autour de la conscience.

Approches basées sur les théories de la conscience

Dans une revue publiée quelques années plus tard, il est suggéré de partir cette fois-ci des théories existantes conceptualisant ce qu'il est possible de considérer comme la manifestation biologique d'une forme de conscience et de voir si certains de ces différents concepts sont applicables aux organoïdes cérébraux. Plusieurs théories tendent à conceptualiser le rapport entre le corps, le cerveau et leurs interactions avec l'environnement nécessaire à l'émergence d'une conscience (Zilio et Lavazza 2023). Nous en avons retenu deux qui nous semblaient particulièrement pertinentes.

La théorie de l'information intégrée

La première désignée sous les termes de théorie de l'information intégrée (abrégée TII et issue de l'anglais *Integrated Information Theory*), affirme que si un système est composé de mécanismes interagissant entre eux et capables d'intégrer de l'information, il peut posséder une conscience au sens de conscience phénoménale subjective (Tononi 2017; Tononi et al. 2016). Lavazza et Massimini la définissait de manière plus précise en 2018 dans les termes suivants : « La Théorie de l'Information Intégrée (TII) s'appuie sur des axiomes phénoménologiques pour formuler des postulats sur les propriétés requises des mécanismes physiques pour soutenir la conscience. Les axiomes phénoménologiques fondamentaux sont : (i) l'expérience consciente est informative (chaque expérience consciente diffère à sa manière d'innombrables autres expériences possibles) et (ii) l'expérience consciente est intégrée (chaque expérience consciente est indivisible). Le postulat fondamental correspondant est qu'un système possède une

expérience subjective dans la mesure où il est capable d'intégrer des informations.» (Lavazza et Massimini 2018a)

La TII adopte une vision mécaniste qui se concentre sur les neurones, leurs connexions et leur activité au sein de l'expérience actuelle. Selon cette théorie, l'expérience en tant qu'information intégrée ne nécessite pas l'implication du corps et de l'environnement, du langage, de l'introspection ou de la réflexion, des cadres de référence spatiaux, de la possession du corps, de soi, ni de fonctions cognitives telles que l'attention et la mémoire (Tononi 2017). Ainsi, un système doté d'une architecture permettant d'engendrer des causes et leurs effets peut produire ses propres états internes et donc peut être conscient, de manière totalement détachée du monde extérieur (Oizumi, Albantakis, et Tononi 2014). Cette théorie repose aujourd'hui sur le calcul de l'indice de complexité perturbatrice (ICP, Perturbational Complexity Index en anglais). Ce calcul de l'ICP se fait via une stimulation magnétique transcranienne locale au niveau du cortex cérébral et la mesure par électroencéphalographie de la complexité de la réponse électrique du reste du cerveau (Casali et al. 2013). La valeur de l'ICP est faible si les interactions entre les éléments neuronaux sont réduites (perte d'intégration), car la réponse déclenchée par la stimulation magnétique transcrânienne est spatialement restreinte et ne se propage pas en dehors de la zone stimulée. ICP est également faible si de nombreuses zones en interaction réagissent à la perturbation de manière non spécifique (perte de différenciation), car dans ce cas, la réponse résultante est importante mais simple. L'ICP n'atteint des valeurs élevées que si la perturbation initiale est transmise à un large ensemble d'éléments neuronaux qui réagissent de manière différenciée. (Lavazza et Massimini 2018a). Pour Lavazza et Massimini, la TII semble particulièrement pertinente pour considérer le cas des organoïdes cérébraux parce qu'elle postule que la conscience peut être générée indépendamment du traitement sensoriel, des fonctions exécutives ou du comportement moteur, si l'architecture interne du système est intrinsèquement optimisée pour l'intégration de l'information (Lavazza et Massimini 2018a; Tononi et al. 2016). En effet sur la base de cette théorie, il est donc possible de suggérer que les organoïdes soient dotés de ce que l'on peut considérer comme une forme de conscience du fait de leur capacité à intégrer de l'information de manière spécifique, en étant par exemple capable de réagir à une stimulation (Quadrato et al. 2017) ou en induisant par exemple la contraction de fibres musculaires (Giandomenico et al. 2019). De plus, cette théorie propose explicitement que la conscience puisse être graduée parmi les organismes biologiques, il n'est donc pas nécessaire qu'un organisme est une conscience « totale », au sens de conscience humaine pour qu'une certaine forme de conscience lui soit reconnue (Tononi et Koch 2015). Cependant, si l'on s'en tient à cette définition de la conscience, il est possible d'affirmer qu'un

ordinateur ou même un système plus simple encore comme par exemple une photodiode qui est composant actif qui convertit la lumière en une tension électrique, soient tous les deux dotés d'une conscience.

La théorie de la cognition embarquée

Il existe une autre théorie qui tente de caractériser la conscience, celle de la théorie de la cognition embarquée (Embodied theorie). Au contraire de la théorie de la TII, celle de la cognition embarquée affirme que la perception neuronale des entrées viscéroceptives du corps est essentielle pour susciter le développement de la conscience. À travers une série d'études sur le couplage du cœur et de l'estomac avec le cerveau, Azzalini, Tallon-Baudry et leurs collègues soutiennent que la conscience ne repose pas seulement sur des bases neuronales mais qu'il est plus pertinent de parler de fondements neuroviscéraux de celle-ci. Selon eux, la conscience émerge du traitement d'informations intéroceptives et proprioceptives via les régions sous-corticales du tronc cérébral, au niveau du mésencéphale (Azzalini, Rebollo, et Tallon-Baudry 2019; Tallon-Baudry et al. 2018).

Cette vision, assez restrictive si l'on peut dire de la conscience car l'apparition de celle-ci nécessite la présence d'un corps, semble infirmer la possibilité qu'une conscience puisse émerger d'entités telles que les organoïdes cérébraux. Cependant, plusieurs travaux effectués ces dernières années ont montré qu'il était possible de transplanter ces organoïdes chez des souris et d'induire le développement de réseaux neuronaux et de vaisseaux sanguins dans le greffon, débouchant sur une potentielle connectivité synaptique entre le greffon et le l'hôte. (Mansour et al. 2018; Revah et al. 2022). Il est donc possible que ces organoïdes s'intègrent de manière fonctionnelle à un corps déjà existant. En parallèle de ces tentatives visant à associer des organoïdes cérébraux à des animaux, Kagan et ses collègues ont mis au point un système permettant d'associer in vitro des neurones humains à un réseau de multi-électrodes à haute densité. Grâce à la stimulation et à l'enregistrement électrophysiologiques, les cultures sont intégrées dans un univers de jeu simulé, imitant le jeu d'arcade « Pong » et un apprentissage apparent du jeu au cours du temps a pu être observé. Ces cultures présentent la capacité à auto-organiser leur activité de manière ciblée, en réponse à des informations sensorielles. Les auteurs qualifient ce mécanisme d'intelligence biologique synthétique (Kagan et al. 2022). Le fait qu'il soit possible de « donner un corps », que ce soit de manière biologique (via la greffe chez un animal) ou de manière synthétique (via une intégration dans un système numérique) aux organoïdes cérébraux laisse à penser qu'il est toutefois intéressant de ne pas écarter trop

rapidement cette théorie de la cognition embarquée du champ des possibilités permettant de déterminer s'il est possible de voir émerger dans ces entités une forme de conscience.

Difficultés et limites dans la capacité à appréhender la conscience chez les organoïdes cérébraux

Dans la recherche sur la caractérisation de l'émergence d'une forme de conscience chez les organoïdes cérébraux, il existe néanmoins un défi de taille à relever, celui de réussir à adapter des outils de mesures et d'interprétation de celle-ci qui ont été développés initialement pour rendre compte d'une conscience humaine, comme ceux qui ont été évoqués plus haut. Il n'existe pas par exemple à l'heure actuelle de moyen de réaliser des mesures d'électroencéphalographie *in vitro*, qui puissent s'adapter aux caractéristiques de taille et de morphologie des organoïdes. De plus ces outils et l'interprétation qu'il est fait des mesures qui en ressortent ont été construits, calibrés, développés pour mesurer une conscience humaine dont chacun s'accordait à reconnaître l'existence. Chez des êtres humains ayant perdu la capacité à communiquer et pour lesquels on souhaite déterminer leur état de conscience, les outils de mesure utilisés dans ce but tels que l'imagerie cérébrale par exemple ont été au préalable testés, comparés et étalonnés sur un très grand nombre de personnes capables elles de communiquer (Gaillard 2024). Autrement dit, s'il s'agit chez l'humain de détecter la conscience chez un sujet par rapport à un « état de référence » déterminé chez des individus conscients, pour les organoïdes l'enjeu est de sonder la possibilité d'une forme de conscience via la comparaison avec les résultats obtenus chez l'humain ou l'animal. Le risque est donc que notre aptitude à détecter de manière fiable et incontestable les capacités cognitives et expérientielles des organoïdes soit inférieure à notre capacité à construire des organoïdes neuronaux toujours plus complexes.

IV. Quel statut moral pour les organoïdes cérébraux ?

La majorité des articles de la littérature qui traitent des questions éthiques liées aux organoïdes cérébraux lient *de facto* le problème de l'émergence d'une conscience avec la nécessité de se questionner sur l'attribution d'un statut moral à ces entités (Boers, Van Delden, et Bredenoord 2019; Gaillard 2024; Koplin et Savulescu 2019a; Lavazza 2021; Lavazza et Chinaia 2023b; Lavazza et Massimini 2018a; Zilio et Lavazza 2023). Selon Koplin, le cerveau humain est au cœur de notre statut moral, la notion de statut moral attribué à l'humain étant intimement liée à nos caractéristiques et nos capacités cérébrales. Il semble donc évident de se questionner sur le statut moral d'entités qui tendent à reproduire les propriétés du cerveau humain (Koplin 2024).

La notion de statut moral est caractérisée de la façon suivante par les membres du comité éthique de l'INSERM dans un rapport de 2019 et reprend la définition que Mary Anne Warren en fait: « Avoir un statut moral, c'est être moralement considérable, ou avoir un rang moral. C'est être une entité envers laquelle les agents moraux ont, ou peuvent avoir, des obligations morales » (Comité Ethique de l'Inserm La recherche sur les embryons et les modèles embryonnaires à usage scientifique (MEUS), 2019). Un agent moral est un être capable d'agir en fonction d'une certaine morale, avec une capacité à distinguer le bien du mal et par conséquent considéré comme responsable de ses actes. Un patient moral est une entité à qui l'on est susceptible de faire du tort et qui donc suscite des obligations morales. Ces notions de d'agent moral et de patient moral sont plus ou moins restrictives, n'englobant pour certains que les êtres humains et pour d'autres tous les êtres capables d'une certaine forme de sensibilité, de souffrir ou d'éprouver du plaisir.

Pour Gaillard, le sens de statut moral peut être pris au sens large et donc s'appliquer également, dans une certaine mesure aux organoïdes : « Attribuer un statut moral à l'organoïde cérébral, c'est dire qu'il importe en propre, individuellement, et pas seulement en tant qu'outil de la recherche ». C'est le cas à l'heure actuelle des animaux utilisés dans les laboratoires ou encore pour les embryons, ils sont à la fois un outil de recherche et une entité que l'on doit considérer et traiter avec un certain respect pour ce qu'ils sont.

IV.1 Le statut des embryons

A l'heure actuelle, bien que cela ait fait l'objet d'un certain nombre d'articles scientifiques, le statut moral des organoïdes cérébraux n'a pas été défini clairement. Pour constituer un point de départ à la réflexion ou du moins un « angle d'attaque » pour réfléchir à cette problématique, il apparaît intéressant de regarder ce qui a été fait pour parvenir à définir le statut d'une autre entité biologique utilisée elle aussi pour la recherche que sont les embryons humains. Dans leur rapport intitulé *La recherche sur les embryons et les modèles embryonnaires à usage scientifique de 2019*, les membres du Comité Ethique de l'Inserm, considèrent que le statut moral d'un embryon peut être évalué sur la base de ses caractéristiques intrinsèques ou extrinsèques et en donnent les définitions suivantes :

« La caractéristique que possède un être est intrinsèque lorsqu'elle le caractérise en lui-même, indépendamment de ce qui l'environne. » alors que « la caractéristique que possède un être est extrinsèque lorsqu'elle le caractérise en fonction de ce qui l'environne. ». Le statut moral attribué à une entité repose sur ce qu'elle est pour elle-même, sur le fait de pouvoir être considéré comme une fin en soi et non pas comme un moyen (selon des caractéristiques

intrinsèques), ou bien pour la valeur que nous lui attribuons (qui correspondent à des caractéristiques extrinsèques). L'embryon n'est pas un être humain et ne dispose pas de système nerveux, il ne possède aucune caractéristique intrinsèque supposant une sensibilité quelconque. Cependant, d'après le CCNE, il doit être considéré comme une personne potentielle car, s'il est implanté et se développe il deviendra un individu à part entière. Un être humain n'est une personne qu'à la naissance, selon le droit français, avant celle-ci il est une personne potentielle. A ce titre, l'embryon mérite donc une forme de respect moral, car il possède la caractéristique intrinsèque d'être une personne potentielle. A l'inverse, le fait que l'embryon fasse partie d'un projet parental relève de ses caractéristiques extrinsèques, ce qui lui donne de la valeur d'un point de vue moral ici est lié à un aspect relationnel, à la manière dont il est considéré par une personne qui voit en lui son futur enfant. Il n'est plus alors vu comme une personne potentielle seulement mais comme une personne potentielle en devenir. En France, c'est cet aspect-là qui prime sur les caractéristiques intrinsèques de l'embryon : en effet, comme le « CCNE le souligne, ce qui compte sur le plan éthique, ce n'est pas d'abord que l'embryon est une personne potentielle, mais qu'il est une personne potentielle en devenir » (Comité Ethique de l'Inserm La recherche sur les embryons et les modèles embryonnaires à usage scientifique (MEUS), 2019).

Examinons maintenant, au vu de ce qui vient d'être brièvement dit sur les embryons, ce qui pourrait relever du statut moral des organoïdes cérébraux.

IV.2 Le statut des organoïdes cérébraux

Caractéristiques intrinsèques

Comme cela a déjà été mentionné, il existe un consensus largement partagé, au vu de la récurrence de cette idée dans les articles traitant des enjeux éthiques liés aux organoïdes, et qui concerne le fait que l'apparition d'une forme de conscience ou du moins de sensibilité serait le point déterminant pour l'attribution d'un statut moral aux organoïdes cérébraux (Boers, Van Delden, et Bredenoord 2019; Gaillard 2024; Koplin et Savulescu 2019a; Lavazza 2021; Lavazza et Chinaia 2023b; Lavazza et Massimini 2018a; Zilio et Lavazza 2023). Le fait qu'un organoïde ait la capacité à percevoir certaines choses, éprouver un ressenti, voir à développer une conscience relèverait d'une caractéristique intrinsèque de celui-ci. Il ne pourrait plus être considéré seulement comme un objet de laboratoire mais comme une entité qui existe en propre, non comme un moyen mais comme une fin en soi, à laquelle il est possible de causer du tort et donc envers laquelle les agents moraux auraient une forme de responsabilité. Aujourd'hui la conscience chez les organoïdes cérébraux est vue majoritairement comme une potentialité,

comme une caractéristique pouvant éventuellement être amenée à apparaître et sur laquelle il est nécessaire de réfléchir. Cependant, comme cela a été développé dans le chapitre précédent, le fait même qu'il n'existe pas de consensus autour de la notion de conscience et que plusieurs théories co-existent rend très difficile l'adoption d'une posture catégorique. Si l'on se base sur la théorie de la TII qui consiste à dire que la capacité à intégrer de l'information puisse être attribuée à une forme de conscience, les organoïdes peuvent être à l'heure actuelle considérés comme pourvu de conscience (Lavazza et Massimini 2018a; Niikawa et al. 2022).

Reconnaissance d'une forme de conscience et application du principe de précaution

Niikawa et ses collègues, proposent de sortir de ce dilemme de l'attribution ou non d'une conscience aux organoïdes cérébraux en adoptant un principe de précaution. Selon ce principe, en cas de désaccord théorique sur la question de savoir si oui ou non une entité est pourvue de conscience, il serait judicieux de privilégier la théorie affirmant que l'entité en question est pourvue d'une conscience, car la traiter comme n'en n'ayant pas lui causerait plus de tort que l'inverse (Niikawa et al. 2022). En d'autres termes, dans le cas où les organoïdes cérébraux seraient réellement conscients, les considérer comme dépourvus de conscience leur causerait un préjudice alors que s'ils en sont dépourvus, tenir pour acquis qu'ils en possèdent une n'aurait pour eux aucune conséquence négative. Cependant, le fait d'attribuer par principe de précaution une conscience aux organoïdes cérébraux et donc de limiter ou d'interdire la poursuite des recherches les concernant pourrait également avoir des conséquences morales. En effet cela conduirait à limiter potentiellement la poursuite de la compréhension de plusieurs pathologies neurologiques et de freiner le développement de la recherche pharmaceutique, lésant ainsi des patients en attente de traitements (Żuradzki 2021). Niikawa et ses collègues suggèrent donc que le principe de précaution ne soit pas appliqué de manière stricte mais au regard de l'impact que son application peut avoir. Si la reconnaissance d'une conscience a priori chez les organoïdes cérébraux leur donne un statut moral ne permettant plus de les utiliser comme outils de laboratoire, desservant ainsi la recherche médicale et le développement de traitements pour des patients, elle ne doit pas être établie. Il s'agit donc là d'être capable d'établir une balance bénéfices/risques avant de pouvoir se positionner vis-à-vis de l'acceptation d'une conscience chez les organoïdes et par conséquent de se prononcer sur le statut moral à leur accorder.

Le parallèle peut être fait à ce stade avec l'utilisation d'animaux dans les laboratoires de recherche, comme les souris ou les primates, pour lesquels il est communément admis qu'ils sont dotés d'une forme de conscience, possèdent une sensibilité et sont donc capables

d'éprouver la douleur. Cette certitude n'empêche pas que ceux-ci soient utilisés à des fins de recherche au nom du fait que malgré les préjudices que l'expérimentation animale cause aux animaux, les bénéfices pour l'être humain qu'elle permet sont supérieurs (Koplin 2024).

Pour essayer de commencer à se positionner vis-à-vis de cette balance bénéfice/risque concernant l'utilisation des organoïdes, Koplin et Savulescu proposent une liste de dix critères permettant de commencer à réfléchir à la manière d'utiliser au mieux les organoïdes cérébraux, en tenant compte dans la mesure du possible des « intérêts » de ceux-ci et de ceux de la recherche et des patients (Koplin et Savulescu 2019a) :

« 1. Les bénéfices attendus de la recherche doivent être suffisamment importants pour justifier les coûts moraux, y compris les dommages potentiels causés aux organoïdes cérébraux.

2. Les organoïdes cérébraux conscients ne doivent être utilisés que si les objectifs de la recherche ne peuvent être atteints avec du matériel non sensible.

3. Le nombre minimal d'organoïdes cérébraux doit être utilisé, compatible avec la réalisation des objectifs de la recherche.

4. Les organoïdes cérébraux conscients ne doivent pas présenter un potentiel de souffrance supérieur à celui nécessaire pour atteindre les objectifs de la recherche.

5. Les organoïdes cérébraux conscients ne doivent pas subir de dommages supérieurs à ceux nécessaires pour atteindre les objectifs de la recherche.

6. Les organoïdes cérébraux ne doivent pas subir de dommages graves à long terme, sauf si cela est nécessaire pour atteindre un objectif crucial. Pour les organoïdes cérébraux susceptibles de développer des capacités cognitives avancées, ils ajoutent (p. 765) :

7. Les organoïdes cérébraux devraient être examinés pour déterminer les capacités cognitives avancées qu'ils pourraient vraisemblablement développer.

En général, ces évaluations devraient privilégier la surestimation plutôt que la sous-estimation des capacités cognitives.

8. Les capacités cognitives ne devraient pas être plus sophistiquées que nécessaire pour atteindre les objectifs de la recherche.

9. Les besoins en matière de bien-être associés aux capacités cognitives avancées devraient être satisfaits, sauf si cela est nécessaire pour atteindre les objectifs de la recherche.

10. Les bénéfices attendus de la recherche doivent être suffisamment importants pour justifier les préjudices attendus ou potentiels. Ce calcul doit tenir compte des implications des capacités cognitives avancées pour le bien-être et le statut moral des organoïdes cérébraux. »

Reconnaissance d'une forme de conscience et statut moral « proportionnel »

D'autres approches proposent que le statut moral puisse être attribué non pas sur la base d'un principe de précaution en vertu du fait que selon la TII, les organoïdes seraient doués d'une forme de conscience mais plus que l'application d'un statut moral à ces entités pourrait se faire de manière graduelle. En effet si certaines théories considèrent qu'il existe un statut moral complet (Full Moral Status (FMS) en anglais) distinguant le plus haut statut moral applicable à un individu, d'un statut moral moindre ou « dégradé » qui concernerait par exemple les animaux ou d'autres entités, d'autres développent le fait que le statut moral pourrait être exprimé selon une gradation. La capacité à effectuer certaines fonctions conférerait donc un certain degré de statut moral (Jaworska, A., & Tannenbaum, J, 2023). Cette possibilité d'envisager l'attribution d'un statut moral « proportionnel » en quelque sorte au niveau de conscience des organoïdes a été abordé notamment par Baertschi lors d'une conférence organisée par l'Institut Ethique Histoire et Humanités et la faculté de médecine de Genève en mars 2025. Il suggère qu'au vu du développement actuel des organoïdes cérébraux, il est possible d'affirmer que ceux-ci ne soient dotés d'aucune sensibilité (sans que soit défini clairement ce qui relève de la sensibilité) et puissent donc être considérés comme des choses. Les assembloïdes futurs (organoïdes de cerveaux couplés à d'autres types d'organoïdes mimant d'autres structures ou organes du corps humains par exemple) et les chimères actuelles (organoïdes cérébraux implantés dans des animaux) pourraient présenter une forme sensibilité et de conscience phénoménale et à ce titre être reconnus comme des êtres doués de sensibilité se rapprochant des animaux. Et enfin un troisième niveau de statut moral, équivalent à celui des personnes pourrait être accordé aux chimères futures, potentiellement dotées de conscience réflexive (conscience de soi) et de rationalité (Conférence « Créer des organes et des embryons à partir de cellules. Ethique et organoïdes » 17 mars 2025, Université de Genève).

Dans leur article intitulé *Moral Limits of Brain Organoid Research*, Koplin et Savulescu proposent ce qu'ils qualifient de « cadre moral pour la recherche sur les organoïdes », selon une idée qui rejoint celle évoquée précédemment, à savoir la notion de gradation dans la reconnaissance d'une conscience chez ses entités et la posture morale qu'il convient d'adopter en fonction. Ce cadre moral comporte trois niveaux (voir Figure 2 ci-dessous). Le premier correspond à l'absence vraisemblable de conscience chez les organoïdes cérébraux pour

lesquels les limites d'utilisation seraient les mêmes que celles s'appliquant au matériel biologique humain. Le deuxième niveau s'appliquerait à des organoïdes cérébraux susceptibles d'être dotés d'une conscience et qui donc devraient bénéficier de certaines protections contre la souffrance. Une évaluation des bénéfices à travailler sur ce type d'entités au regard des dommages potentiels qui pourront leur être causés (souffrance potentielle) devra être prise en compte. Et enfin, le troisième niveau concernera les organoïdes cérébraux dits « avancés » et capables d'agir sur leur environnement. Ils devront être examinés pour évaluer leurs capacités cognitives et en cas de difficultés à déterminer précisément ces aptitudes, une surestimation sera privilégiée au détriment d'une sous-estimation qui pourraient leur causer du tort. Leurs besoins en matière de bien-être devront être satisfaits dans la mesure du possible (Koplin and Savulescu, 2019). Les auteurs précisent que ces lignes de conduite ne visent pas à exclure l'idée d'une recherche sur des organoïdes conscients mais plus à être capable de garantir leur bien-être dans ce cadre. Si la perspective de l'émergence d'une conscience chez ces entités est préoccupante du point de vue éthique, l'arrêt de la recherche dans ce domaine pourrait avoir des conséquences très négatives sur notre capacité à produire certaines connaissances scientifiques précieuses (Koplin and Savulescu, 2019).

Table I

Proposed research limits

Equivalent stage of human <i>in vivo</i> brain development	Research restrictions
Non-conscious brain organoids (e.g., equivalent to fewer than 20 weeks' <i>in vivo</i> brain development)	Research should be regulated according to existing frameworks for stem cell and human biospecimen research
Conscious or potentially conscious brain organoids (e.g., equivalent to 20 weeks' <i>in vivo</i> brain development or more)	In addition to the above constraints, research should be subject to the following restrictions: 1. The expected benefits of the research must be sufficiently great to justify the moral costs, including potential harms to brain organoids. 2. Conscious brain organoids should be used only if the goals of the research cannot be met using non-sentient material. 3. The minimum possible number of brain organoids should be used, compatible with achieving the goals of the research. 4. Conscious brain organoids should not have greater potential for suffering than is necessary to achieve the goals of the research. 5. Conscious brain organoids must not experience greater harm than is necessary to achieve the goals of the research. 6. Brain organoids should not be made to experience severe long-term harm unless necessary to achieve some critically important purpose.
Brain organoids with the potential to develop advanced cognitive capacities (e.g., mature brain organoids capable of interacting with outside environment.)	In addition to the above constraints, research should be subject to the following restrictions: 1. Brain organoids should be screened for advanced cognitive capacities they could plausibly develop. In general, such assessments should err on the side of over-estimating rather than under-estimating cognitive capacities. 2. Cognitive capacities should not be more sophisticated than is necessary to achieve the goals of the research. 3. Welfare needs associated with advanced cognitive capacities should be met unless failure to do so is necessary to achieve the goals of the research. 4. The expected benefits of the research must be sufficiently great to justify the expected or potential harms. This calculation should take into account the implications of advanced cognitive abilities for brain organoids' welfare and moral status.

Figure 2 : Proposition de « cadre moral » proposant une ligne de conduite à adopter vis-à-vis des organoïdes cérébraux utilisés pour la recherche, en fonction du niveau de conscience dont ils sont dotés. D'après Koplin and Savulescu, 2019

Caractéristiques extrinsèques

Nous venons de développer les enjeux moraux soulevés par la reconnaissance de caractéristiques intrinsèques chez les organoïdes cérébraux et en particulier de leur capacité potentielle à être pourvu d'une forme de conscience. Il semble également intéressant de s'interroger sur les caractéristiques extrinsèques des organoïdes, comme cela a pu être fait pour les embryons et qui constituent à l'heure actuelle un critère important pour le positionnement moral vis-à-vis de ces entités. A la différence des embryons humains, les organoïdes cérébraux ne sont pas des humains en puissance. Cependant ils ne sont pas dénués pour autant de propriétés liées à ce qu'ils peuvent nous apporter ou représenter pour l'être humain. Pour faire le parallèle avec l'embryon, il est possible d'envisager que les organoïdes cérébraux puissent être perçus comme des cerveaux en puissance. A ce titre, au vu de la symbolique forte et du statut particulier que le cerveau possède au regard d'autres organes dans nos sociétés, il semble pertinent de se questionner sur l'impact de cet aspect sur le statut moral accordé aux organoïdes. Comme le mentionne Lavazza en 2021 dans un article traitant du statut moral des organoïdes, la pratique juridique tend à associer l'encéphale à la personne. Il affirme que dans la plupart des systèmes juridiques occidentaux contemporains par exemple, « l'évaluation de la mort repose sur le critère de la mort cérébrale, ou de la perte irréversible de toutes les fonctions cérébrale ». La mort cérébrale implique également l'absence d'activité électrique à l'électroencéphalogramme, il y a donc un lien fort dans nos représentations entre activité électrique au niveau de l'encéphale et le fait d'être vivant. Une activité électrique ayant été détectée dans les organoïdes, il est donc possible de proposer que par que, par analogie, les organoïdes cérébraux humains puissent être considérés comme méritant une considération éthique particulière (Lavazza 2021). Plusieurs chercheurs soulèvent également le fait qu'un statut moral puisse être attribué aux organoïdes cérébraux, que ceux-ci soient doté de quelque chose s'approchant d'une conscience ou non (Van Till et Bunnik 2023; Zilio et Lavazza 2023). Pour eux, il s'agit d'élargir la portée de l'attribution de ce statut moral en ne se limitant pas à des caractéristiques biologiques et fonctionnelles du cerveau mais en considérant également la valeur symbolique très forte de cet organe dans nos sociétés. Une étude menée auprès de 60 patients aux États-Unis a révélé que les organoïdes cérébraux étaient considérés par les personnes interrogées comme « fondamentalement différents des autres organoïdes », le cerveau étant perçu comme « le siège de la personnalité » (Bollinger et al. 2021). Pour appuyer leur thèse, Zilio et Lavazza citent notamment le best-seller du neurobiologiste Dick Swaab,

« We Are Our Brains », publié en 2010, dans lequel il affirme : « Tout ce que nous pensons, faisons et nous abstenons de faire est déterminé par le cerveau. La construction de cette machine fantastique détermine notre potentiel, nos limites et notre personnalité » (Swaab, 2010, p. 23). Ce message et l'intérêt qu'il a suscité à travers les nombreux lecteurs de cet ouvrage peut être considéré comme un exemple reflétant la place centrale du cerveau humain dans l'imaginaire collectif. Pour citer Zilio et Lavazza, « ce qui serait donc pertinent pour l'attribution d'un statut moral aux organoïdes cérébraux n'est pas la similarité entre leurs capacités structurelles ou fonctionnelles et celles du cerveau humain en soi, mais une possible similarité entre l'organoïde et le cerveau, en tant que source du « soi », ou siège de la personnalité ou de l'identité psychologique ». Puisque l'organoïde cérébral représente ou fait référence aux capacités spécifiques du cerveau humain, il possède donc une valeur symbolique. De la même manière que les embryons sont considérés comme ayant une valeur symbolique, car ils sont perçus comme « une forme de vie humaine en potentielle, et aussi comme un symbole de l'existence humaine » (Steinbock 2009, 436). Ainsi selon Gaillard, un statut moral pourrait être conféré aux organoïdes pour ce qu'ils représentent pour l'être humain et pour ce qu'ils peuvent lui apporter, ce qui n'implique en aucun cas la préservation de leurs intérêts propres ou la prise en considération de leurs ressentis liés à une potentielle conscience (Gaillard 2024).

Pour nuancer quelques peu ces propos, il est possible que l'engouement qu'il existe à l'heure actuelle dans le monde de la recherche en biologie et des biotechnologies autour des organoïdes cérébraux et la manière dont les récentes avancées sont reprises et communiquées dans des articles qui visent le grand public, renforce encore cette association symbolique entre organoïde cérébraux et cerveau. Dans un article de 2023, Lavazza et Chinaia pointent le fait que désinformation ou utilisation de termes versant dans le sensationnalisme tel que « mini-cerveaux » pour désigner les organoïdes cérébraux pourrait nuire à la recherche sur ses entités car elle déforme la perception que nous avons en avons, en associant les organoïdes à de vrai cerveau mais simplement miniaturisés, ce qui est loin d'être le cas à l'heure actuelle (Lavazza et Chinaia 2023b).

IV.3 Le statut moral de l'intelligence artificielle

Dans ce mémoire il a été choisi de faire le parallèle avec les embryons pour tenter d'établir quelques pistes de réflexion quant à la possibilité de l'obtention d'un certain statut moral pour les organoïdes cérébraux. Cependant, il aurait été également possible de s'intéresser à l'intelligence artificielle, un autre outil technologique qui comme les organoïdes tend à vouloir copier certaines facultés cognitives humaines. En effet certaines mécaniques d'apprentissage et

de déduction de l'intelligence artificielle ont été développées sur le modèle de fonctionnement de l'intelligence humaine (Von Braun et al. 2021). En 2017, la question s'est posée de savoir s'il serait pertinent au niveau européen de créer un nouveau statut juridique de « personnalité électronique » pour l'intelligence artificielle (Courtois et al. 2017). Le parlement européen a rejeté cette possibilité mais il existe aujourd'hui toujours un débat autour de la possibilité d'attribuer à cette technologie un statut moral particulier (Redaelli 2023).

V. Quelles pistes pour continuer la recherche sur les organoïdes de manière éthique ?

Nous avons tenté de brosser un tableau général (bien qu'il soit lacunaire) des problématiques éthiques principales soulevées par la création et l'utilisation d'organoïdes cérébraux et qui sont traitées dans la littérature scientifique sur le sujet à l'heure actuelle. Il ressort de cet « état de l'art » qu'il n'existe pas de réel consensus sur la manière d'appréhender la poursuite du développement de cette technologie et la posture éthique à avoir vis-à-vis d'elle.

V.1 L'ethics-by-design

L'idée selon laquelle il faudrait tendre à être capable d'établir une balance bénéfices/risques (comme nous avons commencé à l'évoquer au chapitre IV) concernant la création et l'utilisation des organoïdes cérébraux à la fois pour la recherche et pour des applications médicales revient cependant dans plusieurs revues et articles traitant du sujet. Pour cela, il semble indispensable que la poursuite du développement de cette technologie se fasse en intégrant à la recherche en biologie, une approche éthique. Dans les années 2000, des approches conséquentialistes comme l'approche ELSI (Ethical, Legal, Social Impacts) ont vu le jour, notamment pour tenter de prédire l'impact du développement des nanotechnologies sur nos sociétés et d'orienter celui-ci de façon à générer et favoriser les conséquences jugées comme positives de ces innovations. Ces approches ont été beaucoup critiquées et leurs contributions aux programmes de recherche jugées parfois comme purement décoratives. Elles ont également été, pour citer Xavier Guchet, « accusées de verser dans le management des risques, au détriment de la réflexion éthique proprement dite » (Guchet 2017). Une autre approche, celle de l'ethics-by-design qui consiste à « intégrer la considération des valeurs à respecter le plus en amont possible dans le processus de développement de la technique [permettant] d'anticiper et de prévenir les effets néfastes qui pourraient advenir lors de sa mise en œuvre » semble être une approche intéressante (Gaillard

2023). L'idée est de sortir d'une logique d'éthique « réactive » qui se positionne vis-à-vis de technologies ou d'innovations existantes mais d'aborder l'éthique de manière plus « proactive », la prise en considération des questions éthiques dans la recherche et l'innovation devant donc se faire dès les premières phases de conception. Dans son rapport de 2021 intitulé *Des valeurs pour l'avenir : le rôle de l'éthique dans la gouvernance européenne et mondiale*, le Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies (EGE - Direction générale de la recherche et de l'innovation - Commission européenne) argue que « Tout ce qui est conçu, chaque artefact, chaque élément de technologie et chaque système créé par l'homme contient les préférences, les valeurs et la vision du monde de ses concepteurs et fabricants » (European Commission. Directorate General for Research and Innovation. 2021). Cette posture va à l'encontre d'une vision très répandue selon laquelle les technologies sont par essence neutres et c'est la manière dont nous décidons de les utiliser qui fait intervenir la notion de moralité. Cependant à cela il est possible d'opposer le fait qu'une technologie est conçue avec certaines caractéristiques dans un but précis, comme solution permettant de répondre à un problème, d'une manière qui a été choisie arbitrairement. L'idée défendue par l'ethics-by-design est donc de réfléchir autant que possible en amont du développement d'une technologie à son impact sociétal potentiel et aux valeurs que nous souhaiterions lui voir porter. Plutôt que de déterminer après coup si et sous quelles conditions une technologie peut être moralement acceptable dans nos sociétés, il semble plus judicieux d'amorcer un processus de réflexion avec la société dès les débuts du développement de cette technologie. L'EGE affirme qu'en l'absence d'anticipation et d'engagement précoce, les choix éthiques restent entre les mains du secteur privé : « Nous ne pouvons laisser la conception de notre monde futur aux hasards et à ceux qui la conçoivent à des fins égoïstes, en dehors du contrôle démocratique. La réflexion morale doit donc se situer là où elle peut faire la différence » (European Commission. Directorate General for Research and Innovation. 2021). En pratique l'ethic-by-design peut se mettre en œuvre à travers une approche pluridisciplinaire de la recherche, de l'innovation et des technologies avec notamment l'intégration de philosophes et d'éthiciens dans les équipes de recherches travaillant sur ces technologies qui sont susceptibles de soulever des problèmes d'ordre éthique (Fournieret et Yvert 2020).

A l'heure actuelle, il existe un certain nombre d'articles mentionnant la pertinence de cette démarche d'intégrer une réflexion basée sur l'ethics-by-design à la recherche en biologie et au développement de biotechnologies (Gaillard 2023). Cette approche permettrait de sortir de la logique dans laquelle se positionnent encore certains chercheurs, qui comme l'ont montré Lavazza et Chinaia, considèrent qu'à l'heure actuelle les organoïdes sont très loin de posséder

les caractéristiques du cerveau humain (*« when you actually work with these things, they look like something you take out of your nose. They are like little blobs; they really do not look like actual brains »*, déclare l'un d'eux) et que donc il n'est pas nécessaire pour le moment de se questionner sur l'apparition d'une conscience ou sur un éventuel statut moral (Lavazza et Chinaia 2023a, 2023b).

Néanmoins, hormis le projet HYBRIDA sur lequel nous nous attarderons, il ne semble pas y exister de littérature faisant cas de l'application de cette démarche aux organoïdes cérébraux spécifiquement.

V.2 Le projet HYBRIDA

Le projet HYBRIDA, qui s'est étendu sur une durée de trois ans (de 2021 à 2024), a été financé par le programme-cadre Horizon 2020 (Programme de l'Union européenne pour la recherche et l'innovation). Son objectif principal était de développer une dimension éthique globale pour la recherche sur les organoïdes et les technologies qui en découlent. Le travail de réflexion et de recherche mené au cours de ce projet a abouti, entre autres, à la rédaction d'un document qui permet aux chercheurs de réaliser une « autoévaluation éthique de leur projet » et qui reprend les enjeux éthiques clés de la recherche sur les organoïdes mentionnés dans la majorité des articles scientifiques traitant du sujet et que nous avons développés dans les précédents chapitres.

Il fournit des directives sur l'obtention du consentement éclairé des donneurs et la possibilité de retirer ce consentement, catégorise clairement dans quel but ou pour quel usage les organoïdes sont développés (recherche fondamentale, préclinique ou clinique ou encore bioproduction de molécules) et insiste sur l'importance de la prise en compte de l'origine du matériel biologique utilisé pour la génération d'organoïdes, le traitement des données des donneurs de ce matériel et la création de chimères. Ce document décrit également la manière de rendre reproductible les résultats et de leur assurer une fiabilité ainsi que les désignations devant être employées pour parler des organoïdes (ex : ce ne sont pas des mini-cerveaux). Il souligne l'importance d'être vigilant quant à l'implication dans le programme de recherche de pays hors UE avec des approches éthiques sur le sujet différentes ainsi que l'anticipation de potentielles utilisations abusives des résultats.

Dans le cadre de ce projet, une classification des organoïdes en 4 catégories a également été proposée : la première concernant ceux n'ayant pas besoin d'examen éthique spécifique (foie, rein etc..), la deuxième correspondant à ceux dit « complexes » comme les organoïdes

cérébraux (mais non connectés à des système sensoriels) ou des assembloïdes « simples » (organoïdes interconnectés n'atteignant pas les fonctions cérébrales d'ordre élevé), dont la production nécessite une réflexion éthique de la part du chercheur et une déclarations aux autorités. La troisième catégorie adresse la problématique des « assembloïdes complexes » (cérébroïde connecté à des systèmes sensoriels et éventuellement moteurs, pouvant entraîner une nociception ou l'émergence d'une conscience) et qui requiert la validation par un comité éthique. Il est mentionné qu'il n'existe cependant à l'heure actuelle aucun consensus clair permettant d'objectiver la conscience mais sans que cela ne soit plus développé. Enfin la quatrième catégorie concerne les « organoïdes interdits » car dépourvu de fondement scientifique convaincant et/ou présentant des risques éthiques comme la gestation dans l'utérus de primate de modèles embryonnaires à base de cellules souches humaines ou d'embryons chimériques homme-animal.

Les auteurs du rapport soulignent également la pertinence d'utiliser l'approche de l'ethics-by-design au domaine des organoïdes. Ils développent le fait que cette approche nécessite de parvenir à un consensus en amont sur les valeurs qui doivent guider le processus de développement de cette technologie. A partir de ces valeurs générales, un certain nombre de règles, d'exigences éthiques seront à définir, sans que les auteurs ne précisent explicitement de la méthodologie permettant de passer des unes aux autres. Ils soulignent qu'il est nécessaire d'avoir une vue claire et précise des différentes étapes et des acteurs nécessaires à la production de ces entités pour identifier les points nécessitant l'intervention d'un positionnement éthique. Le fait d'essayer de « standardiser » les protocoles d'obtention d'organoïdes peut donc s'avérer essentiel. Un effort d'anticipation des retombées du développement et de l'utilisation des organoïdes dans nos sociétés ainsi que des évolutions potentielles de cette technologies doit être fait, et il est nécessaire pour cela d'intégrer à la recherche sur ces entités une dimension interdisciplinaire via la participation des sciences sociales.

Il est possible de suggérer que cette approche pourrait permettre aux chercheurs de ne pas seulement se targuer d'intégrité scientifique, relativement à la manière dont ils poursuivent leur recherche (recherche effectuée dans « les règles de l'art »), mais de se questionner sur leur responsabilité scientifique au sens plus large à travers une réflexion sur ce qu'ils créent dans le cadre de leur recherche et sur leur impact sur nos sociétés.

Conclusion

A la lumière des éléments qui ont été développés dans les différents chapitres de ce mémoire, il apparaît que les promesses scientifiques portées par les organoïdes cérébraux s'accompagnent de problématiques éthiques complexes. Ces entités recréant certaines caractéristiques anatomiques et fonctionnelles du cerveau ont d'ores et déjà permis un nombre important d'avancées scientifiques pour la compréhension des mécanismes à l'origine de la mise en place du cerveau ou de l'apparition de maladies neurodéveloppementales, neurodégénératives et infectieuses pouvant affecter cet organe. De plus, la démocratisation de leur utilisation pour la recherche permettrait de réduire l'expérimentation animale. Cependant, le développement futur de ces organoïdes cérébraux, qui sont à l'heure actuelle encore majoritairement envisagé comme outil expérimental, soulève plusieurs questions éthiques. Si l'idée est de faire de ces entités un modèle pertinent pour l'étude du cerveau, capable de recréer le plus fidèlement possible la structure et le fonctionnement de cet organe, cela pose un certain nombre de problèmes et notamment par rapport à la position du donneur de cellules. En effet, à l'heure actuelle, c'est le consentement large du donneur qui est le plus souvent requis pour permettre l'utilisation de son matériel biologique à des fins de recherche pour diverses applications. Cependant, une étude a montré qu'une majorité de donneurs interrogés étaient réticents voire opposés, de manière très spécifique à ce type à l'utilisation de leurs cellules souches pour le développement d'organoïdes cérébraux ayant des fonctions cognitives avancées (Bollinger et al. 2021). Les raisons avancées pour justifier ce refus étaient entre autres la dévalorisation de l'unicité humaine, les utilisations abusives et le bien-être des organoïdes cérébraux conscients. La question d'un consentement spécifique du donneur pour ce genre d'application se pose donc, bien qu'au vu des nombreuses incertitudes qui existent quant aux limites de développement de cette technologie, il soit difficile d'apporter tous les éléments nécessaires à une décision éclairée de la part du donneur. La deuxième question éthique récurrente et la plus centrale (qui rejoint les inquiétudes retrouvées chez les donneurs de cellules mentionnées précédemment) est celle de l'apparition d'une forme de conscience ou du moins de sensibilité chez les organoïdes cérébraux. De nombreuses théories existent pour tenter de définir ce qu'est la conscience et sur quels mécanismes elle repose. J'ai choisi de m'intéresser à deux en particulier, qui sont régulièrement citées dans la littérature en lien avec les organoïdes cérébraux. La théorie de l'information intégrée postule qu'un système doté d'une architecture permettant d'engendrer des causes et leurs effets peut produire ses propres états internes et donc peut être conscient, de manière totalement détachée du monde extérieur. Selon cette définition de la conscience, les organoïdes cérébraux, capable de capter un stimulus extérieur (lumineux ou électrique) et d'y

38

réagir (réponse électrique ou contraction de fibre musculaire reliée) peuvent être considérés comme conscients. A l'inverse, la théorie de la cognition embarquée affirme que la perception neuronale des entrées viscéroceptives du corps est essentielle pour susciter le développement de la conscience. Il faut donc avoir un corps pour être conscient. A ce titre, à l'heure actuelle, les organoïdes ne peuvent donc pas être considérés comme possesseurs d'une conscience, bien que le fait que des expériences tentent de les transplanter dans des modèles animaux ou de les hybrider avec des systèmes électroniques peut laisser à penser qu'ils pourront un jour posséder un « corps ». Dans la majorité des articles scientifiques traitant des organoïdes du point de vue des problématiques éthiques qu'ils peuvent générer, il est communément ou tacitement admis que si ces entités possèdent une forme de conscience, alors elles sont capables de ressentir, de souffrir et à ce titre la question de leur statut moral doit se poser. Avoir un statut moral, c'est être moralement considérable, ou avoir un rang moral. C'est être une entité envers laquelle les agents moraux ont, ou peuvent avoir, des obligations morales. La question du statut de l'attribution d'un statut moral aux organoïdes pourraient remettre en question la manière dont nous les considérons à l'heure actuelle, ils pourraient ne plus seulement être des outils expérimentaux mais des entités envers lesquels nous avons des responsabilités pour ce qu'elles sont en elles-mêmes, non plus comme un moyen mais comme une fin. Les organoïdes pourraient également obtenir un certain statut du fait de ce qu'ils représentent, en tant qu'entité tendant à modéliser le cerveau humain et ses capacités. Ils peuvent être perçus comme des cerveaux en puissance, un organe qui possède une place particulière dans l'imaginaire collectif, perçu comme le siège de la personnalité ou de ce qui nous distingue en tant qu'humain des autres animaux. Comme cela l'a été exposé tout au long de ce mémoire et résumé dans les lignes précédentes, un certain nombre de dilemmes éthiques se posent entre les bénéfices amenés par le développement et l'utilisation des organoïdes et les risques que ceux-ci comportent. Pour tenter de proposer des pistes permettant de continuer la recherche sur ces entités tout en ayant une posture éthique plus claire et réfléchie, il semble qu'une démarche basée sur l'ethics-by-design puisse être une approche souhaitable. En effet elle revendique le fait qu'une technologie n'est pas neutre mais qu'en tant que solution conçue pour répondre à un problème d'une certaine manière, selon un certain parti pris, elle est indéniablement porteuse de certaines valeurs. Il n'est donc pas possible d'envisager le développement d'une technologie sans réfléchir, dès les débuts de sa conception, aux valeurs que l'on souhaite lui voir porter. Appliquée au sujet qui nous intéresse, l'idée ne serait donc pas de s'interroger sur le positionnement éthique à avoir vis-à-vis des organoïdes cérébraux une fois que ceux-ci auront atteint un stade de développement plus évolué qui leur aura permis d'obtenir une forme de

conscience mais plutôt de réfléchir en amont à par exemple s'il est souhaitable ou non que ces entités aient une conscience à ce que l'apparition d'une conscience chez les organoïdes pourraient bouleverser dans notre rapport à l'humain, aux conditions dans lesquelles il serait pertinent ou non de greffer des organoïdes de cerveau humains dans des animaux etc. Au sujet des chimères homme-animal, dans son livre *Bio-Objets*, les nouvelles frontières du vivant, Céline Lafontaine écrit :

« Tout se passe comme si la production d'animaux humanisés, donc littéralement et effectivement des chimères, ne constituaient pas en soi une preuve tangible de la nécessité de repenser les bases mêmes de notre représentation du vivant afin de constater la fragilité d'une conception de l'être humain centrée uniquement sur son exception au lieu de son rattachement essentiel au reste du vivant, plus spécifiquement au monde animal. C'est pourtant cette question de l'animalité première de l'être humain que pose de manière radicale la déconstruction matérielle et corporelle opérée par la civilisation *in vitro* »

(LaFontaine, 2021). Si dans cet extrait il est fait référence spécifiquement à la création de chimères, il me semble que la question de l'animalité de l'homme et de sa place par rapport au reste du vivant peut se poser de manière concernant les enjeux éthiques soulevés par les organoïdes cérébraux. En effet, les organoïdes sont souvent présentés comme une alternative à l'utilisation d'animaux modèles dans la recherche, permettant ainsi de rendre celle-ci plus éthique (voir Chapitre III). Cet argument est nuancé (et cela a fait l'objet de ce mémoire) par l'idée que l'utilisation d'organoïdes cérébraux dans la recherche, loin de solutionner certains problèmes éthiques, en soulève de nouveaux, avec la possibilité notamment que ces entités puissent bénéficier d'un statut moral ce qui tendrait à contraindre et réduire leur utilisation dans la recherche. Cependant, peu d'articles se questionnent réellement sur le parallèle entre l'utilisation d'organoïdes cérébraux et l'utilisation d'animaux.

Bien que très règlementée, la recherche en neurobiologie a notamment recourt à des primates comme outils expérimentaux. Ces derniers sont capables de ressentir la douleur, ont conscience d'eux-mêmes et plus récemment, il a été montré qu'ils étaient capables de percevoir l'injustice au sein d'interactions sociales pour le partage de la nourriture, de se placer dans des postures de compétition pour l'affection des parents ou de mettre en place des schémas de punition liés à certains comportements jugés comme transgressifs au sein du groupe. (Brosnan 2006; Keltner, Horberg, et Oveis 2006). Ces animaux ont donc à l'heure actuelle des capacités cognitives que les organoïdes cérébraux sont très loin de pouvoir posséder un jour et néanmoins ils sont utilisés pour la recherche. Il est possible de supposer que la problématique éthique autour de l'apparition potentielle d'une conscience ou d'une forme de sensibilité chez les organoïdes de cerveau, qui serait bien moins aboutie à ses débuts que celle observée chez les

primates, ne soit pas forcément ce qui constitue le seul nœud du problème, mais que l'origine humaine des organoïdes puisse jouer un rôle majeur également. Dans son article de 2024, Koplin met en avant le fait qu'une partie des scientifiques suggèrent que les organoïdes de cerveau sensibles pourraient avoir un statut moral beaucoup plus élevé que les animaux-non humains sensibles. Par exemple, Hostiuc et ses collègues soutiennent que la recherche sur les organoïdes cérébraux humains devrait être interdite à partir du moment où ces entités présentent une capacité d'apprentissage (qui est une capacité que de nombreux animaux de recherche possèdent clairement) (Hostiuc et al. 2019). Dans un entretien de 2019 avec le journal *The Guardian*, le neuroscientifique Elan Ohayon a soutenu que la recherche avec des organoïdes issus de cellules humaines qui sont même seulement potentiellement conscients ne devraient pas continuer. Selon lui, cela impliquerait de « traverser un rubicon éthique », en poursuivant des recherches sur des entités capables de souffrir (Scientists 'may have crossed ethical line' in growing human brains. *The Guardian*. 2019)

Ces deux points de vue accordent implicitement aux organoïdes de cerveau humain un statut moral plus élevé que les animaux non humains, puisqu'il est possible de mener à bien des expériences sur des animaux non humains capables à la fois d'apprendre et de souffrir. En d'autres termes, ils impliquent une sorte d'exceptionnalisme humain, le fait d'appartenir à la catégorie biologique de l'humain justifierait à elle seule l'obtention d'un statut moral supérieur aux autres animaux. Cet aspect la soulève donc la problématique du spécisme défini par le très controversé Peter Singer comme « un préjugé ou une attitude de parti pris en faveur des intérêts des membres de sa propre espèce et à l'encontre des intérêts des membres des autres espèces. ». Selon lui, cette mécanique de pensée, de préjugés basés sur l'espèce à laquelle appartiennent les individus peut être vue comme la continuité de l'idéologie postulant une hiérarchie des races (Singer, 2009)

A l'inverse, Bernard Williams soutenait dans son ouvrage *Le préjugé humain* que la partialité envers les membres de notre propre espèce est naturelle et inévitable. Toutes les valeurs éthiques sont des valeurs déterminées par l'humain, nous définissons ce qui est moral ou non d'un point de vue qui n'est pas objectif mais qui porte en lui la subjectivité d'un regard humain. Étant donné que la moralité concerne ce qui est important pour nous en tant qu'êtres humains, il semble naturel que nous fassions passer en premier nos intérêts avant ceux d'autres espèces.

Pour autant, ce préjugé humain comme le qualifie Williams ne justifie pas le fait d'octroyer aux organoïdes de cerveau humains un statut moral plus élevé qu'aux animaux non-humains en vertu de leur origine « humaine ». Toutes les entités qui sont biologiquement humaines de par

leur origine ne requièrent que nous leur accordions un statut moral forcément supérieur à d'autres au nom d'une certaine loyauté envers notre espèce (Williams, 1985).

La question n'est donc pas de savoir si les organoïdes cérébraux humains sont, d'une certaine manière ou pour certains aspects, humains, mais plutôt s'ils appartiennent à la catégorie des « êtres humains » (au même titre que les adultes, les enfants et les nourrissons) ou à celle des entités ayant une origine biologique humaine et qui ne sont pas considérés comme des êtres humains. S'ils ne sont pas considérés comme des êtres humains et que leur statut moral repose uniquement sur leurs capacités sensorielles et cognitives, il ne semble pas y avoir de raison valable pour, à capacités égales, préférer moralement l'utilisation d'un animal non-humain à celui d'un organoïde cérébral. Cette réflexion n'est valable que tant que les organoïdes cérébraux humains ne dépassent pas le niveau de conscience et de cognition des animaux non-humains. Il n'est cependant pas exclu que les organoïdes cérébraux humains devenant de plus en plus développés et complexes puissent un jour présenter des caractéristiques cognitives aussi sophistiquées que celles d'êtres humains (Koplin 2024).

Au-delà des questions éthiques liées à l'origine dont sont issus les organoïdes cérébraux ou de la potentialité qu'ils acquièrent un jour une forme de conscience, ces entités soulèvent donc des questions plus larges sur notre position vis-à-vis des autres espèces mais également sur ce que nous considérons jusque-là comme des qualités proprement humaines. La difficulté à définir ce qu'est la conscience, en dehors de l'idée d'une caractéristique rattachée à l'être humain, ou l'absence de consensus concernant les fondements potentiels de l'attribution d'un statut moral à d'autres entités que les êtres humains, reflètent, il me semble, la manière dont s'est construit la représentation que nous avons de notre espèce. En définissant des concepts (comme la notion de conscience ou de statut moral) que nous pensions reposer sur des caractéristiques objectives (certaines capacités par exemple), nous leur donnions en réalité une valeur particulière parce qu'elles nous définissaient en tant qu'être humain et nous permettaient de nous placer dans une position dans laquelle nous ne faisons pas partie du monde vivant au même titre que d'autres espèces mais nous leur étions supérieurs. Les organoïdes cérébraux fascinent à l'heure actuelle aussi parce que de manière plus ou moins consciente, ils nous interrogent sur ce qui ferait notre exceptionnalité en tant qu'être humain. Sur quoi reposera notre spécificité si des entités cultivées *in vitro* sont un jour capables d'être conscientes d'elles-mêmes et du monde qui les entoure, de penser, de ressentir ou d'émettre des jugements moraux au même titre que nous ? Que ferons-nous si ces caractéristiques qui nous servent encore à l'heure actuelle à légitimer une position de supériorité sur le monde ne seront plus l'apanage de l'être humain ?

Dans son ouvrage *Bio-objets, les nouvelles frontières du vivants*, Céline Lafontaine suggère que « Face à cette nouvelle réalité, il ne suffit d'ailleurs plus de tenter de colmater les fissures du mur de l'exceptionnalisme sur lequel s'est édifié l'humanisme moderne, il faut plutôt s'efforcer de repenser de manière profonde notre rattachement au monde vivant. » (LaFontaine 2021)

Bibliographie

- Azzalini, Damiano, Ignacio Rebollo, et Catherine Tallon-Baudry. 2019. « Visceral Signals Shape Brain Dynamics and Cognition ». *Trends in Cognitive Sciences* 23(6): 488-509. doi:10.1016/j.tics.2019.03.007.
- Baertschi, Bernard, Henri Atlan, Mylène Botbol-Baum, Bertrand Bed'hom, Hélène Combrisson, Christine Dosquet, Anne Dubart-Kupperschmitt, et al. 2020. « La recherche sur les organoïdes: quels enjeux éthiques? »
- Boers, Sarah N., et Annelien L. Bredenoord. 2018. « Consent for Governance in the Ethical Use of Organoids ». *Nature Cell Biology* 20(6): 642-45. doi:10.1038/s41556-018-0112-5.
- Boers, Sarah N, Johannes J M Van Delden, et Annelien L Bredenoord. 2019. « Organoids as Hybrids: Ethical Implications for the Exchange of Human Tissues ». *Journal of Medical Ethics* 45(2): 131-39. doi:10.1136/medethics-2018-104846.
- Bollinger, Juli, Elizabeth May, Debra Mathews, Mark Donowitz, et Jeremy Sugarman. 2021. « Patients' Perspectives on the Derivation and Use of Organoids ». *Stem Cell Reports* 16(8): 1874-83. doi:10.1016/j.stemcr.2021.07.004.
- Brosnan, Sarah F. 2006. « Nonhuman Species' Reactions to Inequity and Their Implications for Fairness ». *Social Justice Research* 19(2): 153-85. doi:10.1007/s11211-006-0002-z.
- Brown, Rebecca M., Pranav S. J. B. Rana, Hannah K. Jaeger, John M. O'Dowd, Onesmo B. Balemba, et Elizabeth A. Fortunato. 2019. « Human Cytomegalovirus Compromises Development of Cerebral Organoids » éd. Rozanne M. Sandri-Goldin. *Journal of Virology* 93(17): e00957-19. doi:10.1128/JVI.00957-19.
- Brugger, E. Christian. 2012. « The Problem of Fetal Pain and Abortion: Toward an Ethical Consensus for Appropriate Behavior ». *Kennedy Institute of Ethics Journal* 22(3): 263-87. doi:10.1353/ken.2012.0014.
- Casali, Adenauer G., Olivia Gosseries, Mario Rosanova, Mélanie Boly, Simone Sarasso, Karina R. Casali, Silvia Casarotto, et al. 2013. « A Theoretically Based Index of Consciousness Independent of Sensory Processing and Behavior ». *Science Translational Medicine* 5(198). doi:10.1126/scitranslmed.3006294.
- Cerutti, Letizia, et Martina Brofiga. 2024. « Unraveling Brain Diseases: The Promise of Brain-on-a-Chip Models ». *Journal of Neuroscience Methods* 405: 110105. doi:10.1016/j.jneumeth.2024.110105.
- Chia, Shirley Pei Shan, Sharleen Li Ying Kong, Jeremy Kah Sheng Pang, et Boon-Seng Soh. 2022. « 3D Human Organoids: The Next "Viral" Model for the Molecular Basis of Infectious Diseases ». *Biomedicines* 10(7): 1541. doi:10.3390/biomedicines10071541.
- Chneiweiss, Hervé. 2020. « Organoïdes: nouvelles perspectives et nouvelles questions éthiques ». *médecine/sciences* 36(2): 99-100. doi:10.1051/medsci/2020020.

- Chneiweiss, Hervé, Anne Dubart-Kupperschmitt, Bernard Baertschi, Jean-Luc Galzi, Jacques Haiech, et Corinne Sébastiani. 2020. « D5.1: Operational Guidelines for the Field of Organoids and Organoid-Related Technologies ».
- « Comité Ethique de l’Inserm La recherche sur les embryons et les modèles embryonnaires à usage scientifique (MEUS) ». 2019.
- Courtois, Georgie, Alexandra Bensamoun, Danièle Bouriser, et Stephane Duplan. 2017. « « Anticiper les impacts économiques et sociaux de l’intelligence artificielle » ».
- Cugola, Fernanda R., Isabella R. Fernandes, Fabiele B. Russo, Beatriz C. Freitas, João L. M. Dias, Katia P. Guimarães, Cecília Benazzato, et al. 2016. « The Brazilian Zika Virus Strain Causes Birth Defects in Experimental Models ». *Nature* 534(7606): 267-71. doi:10.1038/nature18296.
- De Jongh, Dide, Emma K. Massey, the VANGUARD consortium, Ekaterine Berishvili, Laura Mar Fonseca, Fanny Lebreton, Kevin Bellofatto, et al. 2022. « Organoids: A Systematic Review of Ethical Issues ». *Stem Cell Research & Therapy* 13(1). doi:10.1186/s13287-022-02950-9.
- Dos Reis, Roberta S., Shilpa Sant, Hannah Keeney, Marc C. E. Wagner, et Velpandi Ayyavoo. 2020. « Modeling HIV-1 Neuropathogenesis Using Three-Dimensional Human Brain Organoids (hBORGs) with HIV-1 Infected Microglia ». *Scientific Reports* 10(1): 15209. doi:10.1038/s41598-020-72214-0.
- Dowden, Helen, et Jamie Munro. 2019. « Trends in Clinical Success Rates and Therapeutic Focus ». *Nature Reviews Drug Discovery* 18(7): 495-96. doi:10.1038/d41573-019-00074-z.
- Eiraku, Mototsugu, Nozomu Takata, Hiroki Ishibashi, Masako Kawada, Eriko Sakakura, Satoru Okuda, Kiyotoshi Sekiguchi, Taiji Adachi, et Yoshiki Sasai. 2011. « Self-Organizing Optic-Cup Morphogenesis in Three-Dimensional Culture ». *Nature* 472(7341): 51-56. doi:10.1038/nature09941.
- European Commission. Directorate General for Research and Innovation. 2021. *Des valeurs pour l’avenir: le rôle de l’éthique dans la gouvernance européenne et mondiale*. LU: Publications Office. <https://data.europa.eu/doi/10.2777/27216> (9 juin 2025).
- Farahany, Nita A., Henry T. Greely, Steven Hyman, Christof Koch, Christine Grady, Sergiu P. Pașca, Nenad Sestan, et al. 2018. « The Ethics of Experimenting with Human Brain Tissue ». *Nature* 556(7702): 429-32. doi:10.1038/d41586-018-04813-x.
- Fournieret, Eric, et Blaise Yvert. 2020. « Digital Normativity: A Challenge for Human Subjectivation ». *Frontiers in Artificial Intelligence* 3: 27. doi:10.3389/frai.2020.00027.
- Gaillard, Maxence. 2023. « L’approche *ethics-by-design* et sa pertinence pour l’éthique des biotechnologies ». *médecine/sciences* 39(4): 371-76. doi:10.1051/medsci/2023043.
- Gaillard, Maxence. 2024. « Organoïdes cérébraux : de la conscience dans des systèmes microphysiologiques in vitro ? »: *Revue de métaphysique et de morale* N° 121(1): 29-45. doi:10.3917/rmm.241.0029.

- Garcez, Patricia P, Erick Correia Loiola, Luiza M Higa, Pablo Trindade, Rodrigo Delvecchio, Juliana Minardi Nascimento, Rodrigo Brindeiro, Amilcar Tanuri, et Stevens K Rehen. 2016. « Zika Virus Impairs Growth in Human Neurospheres and Brain Organoids ». *Nature Neuroscience* 22(4): 669-79. doi:10.1038/s41593-019-0350-2.
- Giandomenico, Stefano L., Susanna B. Mierau, George M. Gibbons, Lea M. D. Wenger, Laura Masullo, Timothy Sit, Magdalena Sutcliffe, et al. 2019. « Cerebral Organoids at the Air-Liquid Interface Generate Diverse Nerve Tracts with Functional Output ». *Nature Neuroscience* 22(4): 669-79. doi:10.1038/s41593-019-0350-2.
- Grady, Christine, Lisa Eckstein, Ben Berkman, Dan Brock, Robert Cook-Deegan, Stephanie M. Fullerton, Hank Greely, et al. 2015. « Broad Consent for Research With Biological Samples: Workshop Conclusions ». *The American Journal of Bioethics* 15(9): 34-42. doi:10.1080/15265161.2015.1062162.
- Greely, Henry T. 2021. « Human Brain Surrogates Research: The Onrushing Ethical Dilemma ». *The American Journal of Bioethics* 21(1): 34-45. doi:10.1080/15265161.2020.1845853.
- Guchet, Xavier. 2017. « L'éthique des nanotechnologies: » *Esprit* Mars-Avril(3): 149-56. doi:10.3917/espri.1703.0149.
- Guy, Brian, Jingliang Simon Zhang, Leighton H. Duncan, et Robert J. Johnston. 2021. « Human Neural Organoids: Models for Developmental Neurobiology and Disease ». *Developmental Biology* 478: 102-21. doi:10.1016/j.ydbio.2021.06.012.
- Habibollahi, Forough, Brett J. Kagan, Anthony N. Burkitt, et Chris French. 2023. « Critical Dynamics Arise during Structured Information Presentation within Embodied in Vitro Neuronal Networks ». *Nature Communications* 14(1): 5287. doi:10.1038/s41467-023-41020-3.
- Hostiuc, Sorin, Mugurel Constantin Rusu, Ionuț Negoii, Paula Perlea, Bogdan Dorobanțu, et Eduard Drima. 2019. « The Moral Status of Cerebral Organoids ». *Regenerative Therapy* 10: 118-22. doi:10.1016/j.reth.2019.02.003.
- Hyun, Insoo, J.C. Scharf-Deering, et Jeantine E. Lunshof. 2020. « Ethical Issues Related to Brain Organoid Research ». *Brain Research* 1732: 146653. doi:10.1016/j.brainres.2020.146653.
- Kagan, Brett J., Andy C. Kitchen, Nhi T. Tran, Forough Habibollahi, Moein Khajehnejad, Bradyn J. Parker, Anjali Bhat, et al. 2022. « In Vitro Neurons Learn and Exhibit Sentience When Embodied in a Simulated Game-World ». *Neuron* 110(23): 3952-3969.e8. doi:10.1016/j.neuron.2022.09.001.
- Kataoka, Masanori, Christopher Gyngell, Julian Savulescu, et Tsutomu Sawai. 2024. « The Donation of Human Biological Material for Brain Organoid Research: The Problems of Consciousness and Consent ». *Science and Engineering Ethics* 30(1): 3. doi:10.1007/s11948-024-00471-7.
- Keltner, Dacher, E. J. Horberg, et Christopher Oveis. 2006. « Emotional Intuitions and Moral Play ». *Social Justice Research* 19(2): 208-17. doi:10.1007/s11211-006-0006-8.

- Khajehnejad, Moein, Forough Habibollahi, Aswin Paul, Adeel Razi, et Brett J. Kagan. 2024. « Biological Neurons Compete with Deep Reinforcement Learning in Sample Efficiency in a Simulated Gameworld ». doi:10.48550/arXiv.2405.16946.
- Kim, SujungJun, Jiaxin Li, et Vasiliki Mahairaki. 2021. « Stem Cell-Derived Three-Dimensional (Organoid) Models of Alzheimer's Disease: A Precision Medicine Approach ». *Neural Regeneration Research* 16(8): 1546. doi:10.4103/1673-5374.303019.
- Koplin, Julian J. 2024. « Weighing the Moral Status of Brain Organoids and Research Animals ». *Bioethics* 38(5): 410-18. doi:10.1111/bioe.13290.
- Koplin, Julian J., et Julian Savulescu. 2019a. « Moral Limits of Brain Organoid Research ». *Journal of Law, Medicine & Ethics* 47(4): 760-67. doi:10.1177/1073110519897789.
- Koplin, Julian J., et Julian Savulescu. 2019b. « Moral Limits of Brain Organoid Research ». *Journal of Law, Medicine & Ethics* 47(4): 760-67. doi:10.1177/1073110519897789.
- Lafontaine C., Bio-objets Les nouvelles frontières du vivant, Seuil, 2021 p. 42 et p.59
- Lagercrantz, Hugo. 2014. « The Emergence of Consciousness: Science and Ethics ». *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 19(5): 300-305. doi:10.1016/j.siny.2014.08.003.
- Lancaster, Madeline A., Magdalena Renner, Carol-Anne Martin, Daniel Wenzel, Louise S. Bicknell, Matthew E. Hurles, Tessa Homfray, et al. 2013. « Cerebral Organoids Model Human Brain Development and Microcephaly ». *Nature* 501(7467): 373-79. doi:10.1038/nature12517.
- Lavazza, Andrea. 2021. « Potential Ethical Problems with Human Cerebral Organoids: Consciousness and Moral Status of Future Brains in a Dish ». *Brain Research* 1750: 147146. doi:10.1016/j.brainres.2020.147146.
- Lavazza, Andrea, et Alice Andrea Chinaia. 2023a. « Human Brain Organoids and Their Ethical Issues: Navigating the Moral and Social Challenges between Hype and Underestimation ». *EMBO Reports* 25(1): 13-16. doi:10.1038/s44319-023-00007-3.
- Lavazza, Andrea, et Alice Andrea Chinaia. 2023b. « Human Cerebral Organoids: The Ethical Stance of Scientists ». *Stem Cell Research & Therapy* 14(1): 59. doi:10.1186/s13287-023-03291-x.
- Lavazza, Andrea, et Marcello Massimini. 2018a. « Cerebral Organoids: Ethical Issues and Consciousness Assessment ». *Journal of Medical Ethics* 44(9): 606-10. doi:10.1136/medethics-2017-104555.
- Lavazza, Andrea, et Marcello Massimini. 2018b. « Cerebral Organoids: Ethical Issues and Consciousness Assessment ». *Journal of Medical Ethics* 44(9): 606-10. doi:10.1136/medethics-2017-104555.
- Lee, Susan J, Henry J Peter Ralston, Eleanor A Drey, John Colin Partridge, et Mark A Rosen. 2005. « Fetal Pain: A Systematic Multidisciplinary Review of the Evidence ».

- Lensink, Michael A., Karin R. Jongsma, Sarah N. Boers, Jacqueliën J. Noordhoek, Jeffrey M. Beekman, et Annelien L. Bredenoord. 2020. « Responsible Use of Organoids in Precision Medicine: The Need for Active Participant Involvement ». *Development* 147(7): dev177972. doi:10.1242/dev.177972.
- Lu, Xiaoxiang, Jiajie Yang, et Yangfei Xiang. 2022. « Modeling Human Neurodevelopmental Diseases with Brain Organoids ». *Cell Regeneration* 11(1): 1. doi:10.1186/s13619-021-00103-6.
- Mansour, Abed AlFatah, J Tiago Gonçalves, Cooper W Bloyd, Hao Li, Sarah Fernandes, Daphne Quang, Stephen Johnston, et al. 2018. « An in Vivo Model of Functional and Vascularized Human Brain Organoids ». *Nature Biotechnology* 36(5): 432-41. doi:10.1038/nbt.4127.
- Mathieu, Cyrille, Francesca T. Bovier, Marion Ferren, Nicole A. P. Lieberman, Camilla Predella, Alexandre Lalande, Vikas Peddu, et al. 2021. « Molecular Features of the Measles Virus Viral Fusion Complex That Favor Infection and Spread in the Brain » éd. W. Paul Duprex et Michael S. Diamond. *mBio* 12(3): e00799-21. doi:10.1128/mBio.00799-21.
- Morales Pantoja, Itzy E., Lena Smirnova, Alysson R. Muotri, Karl J. Wahlin, Jeffrey Kahn, J. Lomax Boyd, David H. Gracias, et al. 2023. « First Organoid Intelligence (OI) Workshop to Form an OI Community ». *Frontiers in Artificial Intelligence* 6: 1116870. doi:10.3389/frai.2023.1116870.
- Niikawa, Takuya, Yoshiyuki Hayashi, Joshua Shepherd, et Tsutomu Sawai. 2022. « Human Brain Organoids and Consciousness ». *Neuroethics* 15(1): 5. doi:10.1007/s12152-022-09483-1.
- Oizumi, Masafumi, Larissa Albantakis, et Giulio Tononi. 2014. « From the Phenomenology to the Mechanisms of Consciousness: Integrated Information Theory 3.0 » éd. Olaf Sporns. *PLoS Computational Biology* 10(5): e1003588. doi:10.1371/journal.pcbi.1003588.
- Pamies, David. 2017. « A Human Brain Microphysiological System Derived from Induced Pluripotent Stem Cells to Study Neurological Diseases and Toxicity ». *ALTEX*: 362-76. doi:10.14573/altex.1609122.
- Park, Guiyoung, Yeri Alice Rim, Yeowon Sohn, Yoojun Nam, et Ji Hyeon Ju. 2024. « Replacing Animal Testing with Stem Cell-Organoids : Advantages and Limitations ». *Stem Cell Reviews and Reports* 20(6): 1375-86. doi:10.1007/s12015-024-10723-5.
- Paşca, Anca M, Steven A Sloan, Laura E Clarke, Yuan Tian, Christopher D Makinson, Nina Huber, Chul Hoon Kim, et al. 2015. « Functional Cortical Neurons and Astrocytes from Human Pluripotent Stem Cells in 3D Culture ». *Nature Methods* 12(7): 671-78. doi:10.1038/nmeth.3415.
- Pavoni, Serena, Rafika Jarray, Ferid Nassor, Anne-Cécile Guyot, Steve Cottin, Jessica Rontard, Jacqueline Mikol, et al. 2018. « Small-Molecule Induction of A β -42 Peptide Production in Human Cerebral Organoids to Model Alzheimer's Disease Associated Phenotypes » éd. Stephen D. Ginsberg. *PLOS ONE* 13(12): e0209150. doi:10.1371/journal.pone.0209150.

- Pellegrini, Laura, Claudia Bonfio, Jessica Chadwick, Farida Begum, Mark Skehel, et Madeline A. Lancaster. 2020. « Human CNS Barrier-Forming Organoids with Cerebrospinal Fluid Production ». *Science* 369(6500): eaaz5626. doi:10.1126/science.aaz5626.
- Priyathilaka, Thantrige Thiunuwan, Collin James Laaker, Melinda Herbath, Zsuzsanna Fabry, et Matyas Sandor. 2022. « Modeling Infectious Diseases of the Central Nervous System with Human Brain Organoids ». *Translational Research* 250: 18-35. doi:10.1016/j.trsl.2022.06.013.
- Quadrato, Giorgia, Tuan Nguyen, Evan Z. Macosko, John L. Sherwood, Sung Min Yang, Daniel R. Berger, Natalie Maria, et al. 2017. « Cell Diversity and Network Dynamics in Photosensitive Human Brain Organoids ». *Nature* 545(7652): 48-53. doi:10.1038/nature22047.
- Redaelli, Roberto. 2023. « Different Approaches to the Moral Status of AI: A Comparative Analysis of Paradigmatic Trends in Science and Technology Studies ». *Discover Artificial Intelligence* 3(1): 25. doi:10.1007/s44163-023-00076-2.
- Revah, Omer, Felicity Gore, Kevin W. Kelley, Jimena Andersen, Noriaki Sakai, Xiaoyu Chen, Min-Yin Li, et al. 2022. « Maturation and Circuit Integration of Transplanted Human Cortical Organoids ». *Nature* 610(7931): 319-26. doi:10.1038/s41586-022-05277-w.
- Rodrigues, Raquel O., Su-Ryon Shin, et Manuel Bañobre-López. 2024. « Brain-on-a-Chip: An Emerging Platform for Studying the Nanotechnology-Biology Interface for Neurodegenerative Disorders ». *Journal of Nanobiotechnology* 22(1): 573. doi:10.1186/s12951-024-02720-0.
- Rossi, Giuliana, Andrea Manfrin, et Matthias P. Lutolf. 2018. « Progress and Potential in Organoid Research ». *Nature Reviews Genetics* 19(11): 671-87. doi:10.1038/s41576-018-0051-9.
- Rybak-Wolf, Agnieszka, Emanuel Wyler, Tancredi Massimo Pentimalli, Ivano Legnini, Anna Oliveras Martinez, Petar Glazar, Anna Loewa, et al. 2023. « Modelling Viral Encephalitis Caused by Herpes Simplex Virus 1 Infection in Cerebral Organoids ». *Nature Microbiology* 8(7): 1252-66. doi:10.1038/s41564-023-01405-y.
- Sakaguchi, Hideya, Yuki Ozaki, Tomoka Ashida, Takayoshi Matsubara, Naotaka Oishi, Shunsuke Kihara, et Jun Takahashi. 2019. « Self-Organized Synchronous Calcium Transients in a Cultured Human Neural Network Derived from Cerebral Organoids ». *Stem Cell Reports* 13(3): 458-73. doi:10.1016/j.stemcr.2019.05.029.
- Sato, Toshiro, Robert G. Vries, Hugo J. Snippert, Marc Van De Wetering, Nick Barker, Daniel E. Stange, Johan H. Van Es, et al. 2009. « Single Lgr5 Stem Cells Build Crypt-Villus Structures in Vitro without a Mesenchymal Niche ». *Nature* 459(7244): 262-65. doi:10.1038/nature07935.
- Scientists ‘may have crossed ethical line’ in growing human brains. *The Guardian*. 2019 Octobre 20 <https://www.theguardian.com/science/2019/oct/21/scientists-may-have-crossed-ethical-line-in-growing-human-brains>
- Shepherd, J. a. Consciousness and moral status. New York: Routledge. 2018

Shepherd, J. b. Ethical (and epistemological) issues regarding consciousness in cerebral organoids. *Journal of Medical Ethics* 2018

Shiri, Zahra, Susan Simorgh, Somayeh Naderi, et Hossein Baharvand. 2019. « Optogenetics in the Era of Cerebral Organoids ». *Trends in Biotechnology* 37(12): 1282-94. doi:10.1016/j.tibtech.2019.05.009.

Singer, P. Animal liberation: The definitive classic of the animal movement (Updated ed. edition) 2009

Smirnova, Lena. 2023. « Organoid Intelligence (OI) – The Ultimate Functionality of a Brain Microphysiological System ». *ALTEX*: 191-203. doi:10.14573/altex.2303261.

Smirnova, Lena, Brian S. Caffo, David H. Gracias, Qi Huang, Itzy E. Morales Pantoja, Bohao Tang, Donald J. Zack, et al. 2023. « Organoid Intelligence (OI): The New Frontier in Biocomputing and Intelligence-in-a-Dish ». *Frontiers in Science* 1: 1017235. doi:10.3389/fsci.2023.1017235.

Smirnova, Lena, et Thomas Hartung. 2024. « The Promise and Potential of Brain Organoids ». *Advanced Healthcare Materials* 13(21): 2302745. doi:10.1002/adhm.202302745.

Song, Eric, Ce Zhang, Benjamin Israelow, Alice Lu-Culligan, Alba Vieites Prado, Sophie Skriabine, Peiwen Lu, et al. 2021. « Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in Human and Mouse Brain ». *Journal of Experimental Medicine* 218(3): e20202135. doi:10.1084/jem.20202135.

Su, Xuan, Peng Yue, Jing Kong, Xin Xu, Yu Zhang, Wenjing Cao, Yuxin Fan, et al. 2022. « Human Brain Organoids as an In Vitro Model System of Viral Infectious Diseases ». *Frontiers in Immunology* 12: 792316. doi:10.3389/fimmu.2021.792316.

Sugarman, Jeremy, et Annelien Bredenoord. 2019. « Reflections on Organoid Ethics: Jeremy Sugarman and Annelien Bredenoord ». *Cell Stem Cell* 24(6): 849-51. doi:10.1016/j.stem.2019.05.010.

Sun, Xin-Yao, Xiang-Chun Ju, Yang Li, Peng-Ming Zeng, Jian Wu, Ying-Ying Zhou, Li-Bing Shen, et al. 2022. « Generation of Vascularized Brain Organoids to Study Neurovascular Interactions ». *eLife* 11: e76707. doi:10.7554/eLife.76707.

Tallon-Baudry, Catherine, Florence Campana, Hyeong-Dong Park, et Mariana Babo-Rebelo. 2018. « The Neural Monitoring of Visceral Inputs, Rather than Attention, Accounts for First-Person Perspective in Conscious Vision ». *Cortex* 102: 139-49. doi:10.1016/j.cortex.2017.05.019.

Tononi, Giulio. 2017. « Integrated Information Theory of Consciousness: Some Ontological Considerations ». In *The Blackwell Companion to Consciousness*, éd. Susan Schneider et Max Velmans. Wiley, 621-33. doi:10.1002/9781119132363.ch44.

Tononi, Giulio, Melanie Boly, Marcello Massimini, et Christof Koch. 2016. « Integrated Information Theory: From Consciousness to Its Physical Substrate ». *Nature Reviews Neuroscience* 17(7): 450-61. doi:10.1038/nrn.2016.44.

- Tononi, Giulio, et Christof Koch. 2015. « Consciousness: Here, There and Everywhere? » *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 370(1668): 20140167. doi:10.1098/rstb.2014.0167.
- Trujillo, Cleber A., Richard Gao, Priscilla D. Negraes, Jing Gu, Justin Buchanan, Sebastian Preissl, Allen Wang, et al. 2019. « Complex Oscillatory Waves Emerging from Cortical Organoids Model Early Human Brain Network Development ». *Cell Stem Cell* 25(4): 558-569.e7. doi:10.1016/j.stem.2019.08.002.
- Van Norman, Gail A. 2020. « Limitations of Animal Studies for Predicting Toxicity in Clinical Trials ». *JACC: Basic to Translational Science* 5(4): 387-97. doi:10.1016/j.jacbts.2020.03.010.
- Van Till, Sietske A. L., et Eline M. Bunnik. 2023. « Symbolic Value of Brain Organoids: Shifting the Focus from Consciousness to Sociocultural Perspectives on Resemblance ». *AJOB Neuroscience* 14(2): 210-12. doi:10.1080/21507740.2023.2188307.
- Von Braun, Joachim, Margaret S. Archer, Gregory M. Reichberg, et Marcelo Sánchez Sorondo, éd. 2021. *Robotics, AI, and Humanity: Science, Ethics, and Policy*. Cham: Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-030-54173-6.
- Wang, Lu, Charlotte Owusu-Hammond, David Sievert, et Joseph G. Gleeson. 2023. « Stem Cell–Based Organoid Models of Neurodevelopmental Disorders ». *Biological Psychiatry* 93(7): 622-31. doi:10.1016/j.biopsych.2023.01.012.
- Wray, Selina. 2021. « Modelling Neurodegenerative Disease Using Brain Organoids ». *Seminars in Cell & Developmental Biology* 111: 60-66. doi:10.1016/j.semcdb.2020.05.012.
- Williams. B The human prejudice. In A. W. Moore (Ed.), *Philosophy as a Humanistic Discipline* (pp. 135–154). Princeton University Press 1985.
- Zhang, Shun, Zhengpeng Wan, et Roger D. Kamm. 2021. « Vascularized Organoids on a Chip: Strategies for Engineering Organoids with Functional Vasculature ». *Lab on a Chip* 21(3): 473-88. doi:10.1039/D0LC01186J.
- Zhao, Xingli, Zilu Xu, Lang Xiao, Tuo Shi, Haoran Xiao, Yeqin Wang, Yanzhao Li, Fangchao Xue, et Wen Zeng. 2021. « Review on the Vascularization of Organoids and Organoids-on-a-Chip ». *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 9: 637048. doi:10.3389/fbioe.2021.637048.
- Zilio, Federico, et Andrea Lavazza. 2023. « Consciousness in a Rotor? Science and Ethics of Potentially Conscious Human Cerebral Organoids ». *AJOB Neuroscience* 14(2): 178-96. doi:10.1080/21507740.2023.2173329.
- Żuradzki, Tomasz. 2021. « Against the Precautionary Approach to Moral Status: The Case of Surrogates for Living Human Brains ». *The American Journal of Bioethics* 21(1): 53-56. doi:10.1080/15265161.2020.1845868.

Titre: Problématiques éthiques liées aux organoïdes cérébraux

Résumé: Les organoïdes sont des structures 3D dérivées de cellules souches ou de cellules progénitrices qui, à des échelles beaucoup plus petites, recréent certains aspects de l'anatomie ou de la fonction d'organes tels que la peau, les reins, le foie ou encore le cerveau. Les organoïdes cérébraux ont d'ores et déjà permis de modéliser un certain nombre de mécanismes à l'origine du développement du cerveau mais aussi de pathologies neurodéveloppementales et neurodégénératives. Bien que porteuses de nombreuses promesses pour la recherche fondamentale, clinique ou pour la médecine, la création et l'utilisation de ces entités présentent certaines problématiques éthiques majeures qui font l'objet de ce mémoire. En effet l'origine la plus souvent humaine des cellules dont sont issues les organoïdes cérébraux pose la question du consentement du donneur à l'utilisation de son matériel biologique pour ce genre d'application. De plus, le développement en constante progression des technologies permettant de créer des organoïdes laisse à penser qu'il existe une possibilité pour qu'à l'avenir certaines de ces entités présentent une forme de sensibilité, voire de conscience. A l'heure actuelle, plusieurs théories autour de la conscience existent sans qu'il ne semble y avoir de réel consensus, ce qui rend difficile la possibilité de déterminer sur la base de quoi nous pourrions trancher quant à l'attribution de cette faculté ou non aux organoïdes. La présence éventuelle d'une sensibilité ou d'une conscience pose ensuite la question de leur accorder potentiellement un certain statut moral en vertu du fait qu'ils seraient capables de souffrir et mériteraient donc une considération particulière et ne pourraient plus être vus seulement comme de simples outils expérimentaux. Ce mémoire est un état de l'art balayant la manière dont sont abordées ces problématiques éthiques dans la littérature et qui propose des pistes de réflexion pour continuer la recherche dans ce domaine en tenant compte de ces problématiques.

Mots clés:

Organoïdes cérébraux, cellules souches humaines, conscience, statut moral, Ethics-by-design

Adresse de l'auteur:

8 rue Joseph Rey 38000 Grenoble
charlotte.ravanello@orange.fr