

Une approche éthique des neurosciences

1. Considérations générales

La Société des Neurosciences est une association scientifique créée en 1988, qui regroupe plus de 2000 membres, avec pour missions de promouvoir la recherche fondamentale et clinique sur le système nerveux à tous les niveaux de complexité, et de partager le savoir qui en est issu. Dans ses objectifs, elle i) organise des manifestations scientifiques, ii) met en place des actions spécifiques vers les jeunes chercheurs, iii) entretient des partenariats au niveau national avec des sociétés sœurs et des associations de patients, notamment au travers du Conseil Français du Cerveau dont elle est un membre fondateur, ainsi qu'au niveau international (FENS, IBRO), et iv) coordonne en France la Semaine du Cerveau, un rendez-vous annuel des Neurosciences avec le grand public.

Les enjeux des recherches en neurosciences sont de 2 ordres, étroitement liés.

Il s'agit d'une part, de relever le défi de dévoiler l'organisation et le fonctionnement de l'organe complexe que représente notre cerveau et plus généralement de notre système nerveux, à toutes les étapes de la vie et dans ses nombreuses fonctions, ouvrant une fenêtre sur la connaissance du soi et de nos comportements. Cette connaissance, en dehors de tout contexte pathologique, permet d'envisager une amélioration de certaines de nos facultés pour favoriser l'épanouissement de la personne (mieux apprendre, communiquer, interagir avec notre environnement...), sans pour autant chercher à dépasser nos limites biologiques comme prôné par le transhumanisme¹. Cependant des dérives sont prévisibles. Ainsi par exemple, les enjeux éthiques soulevés par l'essor des approches de neuroimagerie fonctionnelle, dont les apports dans la connaissance du fonctionnement cérébral sont indéniables, mais dont l'utilisation potentielle hors du cadre scientifique ou médical inquiète car les données obtenues sont susceptibles d'être sur- ou mal-interprétées ou détournées.

D'autre part, les neuroscientifiques tentent de répondre à des besoins thérapeutiques non satisfaits, avec la nécessité d'apporter de nouvelles options pour combattre les nombreuses atteintes et maladies qui affectent le système nerveux, dont les conséquences entravent souvent l'autonomie relationnelle de la personne et altèrent sa qualité de vie. S'y ajoutent les coûts induits par le suivi médical, évalués dans la Communauté Européenne à près de 800 milliards d'Euros, soit plus d'un tiers des dépenses de santé. Là encore, les avancées appellent à une vigilance éthique. Devant l'afflux des données issues de la recherche en neurosciences, le développement d'outils permettant d'appréhender et de modifier le fonctionnement du système nerveux, et les implications sociétales de ces avancées, notre responsabilité de neuroscientifique est de soulever les nombreux questionnements éthiques qui se posent. Il convient de faire la part entre utilisation thérapeutique et cosmétique des données, les possibilités effectives et les fantasmes.

Nous avons choisi d'axer notre réflexion sur les questionnements bioéthiques soulevés par les recherches en lien avec les atteintes et maladies du système nerveux. Certains de ces questionnements ne sont pas spécifiques au champ des recherches en neurosciences et ne seront pas développés ici. Ainsi les questions liées à la recherche sur l'embryon et les cellules souches, ou à l'usage qui pourrait être fait des approches de manipulation génétique, avec notamment la possibilité par la technique CRISPR-Cas9 de modifier le génome humain au niveau de l'embryon et de ses cellules germinales ne sont pas spécifiques à notre discipline. La réflexion que nous présentons se

¹ En 2016, plusieurs géants du numérique annoncent le lancement de programmes de recherche dans le domaine des interfaces cerveau-machine. Leurs motivations, largement médiatisées, sont pour les uns d'étendre encore notre capacité et notre vitesse de communication ; pour les autres, d'augmenter les capacités cognitives de l'homme en en faisant un être hybride, seule façon selon eux d'empêcher le cauchemar du règne des machines, promis par les progrès de l'intelligence artificielle. Si ces investissements privés d'envergure permettront certainement de progresser techniquement, ces discours (volontairement) outranciers sont de nature à donner de faux espoirs aux patients et à leurs familles. Il devient d'autant plus important dans ce contexte de communiquer largement et sereinement sur l'état réel des recherches dans ce domaine.

limite à quelques questions éthiques posées par i) la recherche de biomarqueurs susceptibles de permettre un diagnostic précoce des maladies neurodégénératives et ii) les innovations technologiques qui ouvrent la possibilité de modifier ou d'exploiter l'activité neuronale au travers d'interfaces entre cerveau et machine.

2. Biomarqueurs et diagnostic précoce

Il est essentiel d'encourager la recherche portant sur les biomarqueurs, qu'ils soient issus de la neuroimagerie, des analyses génomiques ou protéomiques, permettant d'aider à poser un diagnostic fiable des maladies neurodégénératives, comme la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer, et de permettre un suivi de leur évolutivité. Par exemple, il existe actuellement des biomarqueurs en neuroimagerie permettant d'acter que les lésions de la maladie d'Alzheimer sont présentes dans le cerveau. Les individus présentant ces lésions ne sont pas tous des patients diagnostiqués au niveau clinique. Ils sont même parfois considérés comme sains. Ces biomarqueurs restent des balises des lésions neuropathologiques sans prendre en compte la réserve cognitive de chaque individu. Ils ne sont donc pas utiles au pronostic et ne permettent pas de dire à quel moment la maladie va débiter. Question bioéthique : quelle attitude adopter à l'égard de ces biomarqueurs, s'il s'avérait qu'ils deviennent suffisamment fiables pour détecter la maladie avant qu'elle ne se présente sous forme de symptômes ? On sait l'impact psychologique majeur que représente un tel diagnostic, alors même qu'il n'y a aucune prévention ni aucun traitement « disease-modifying » disponible, et que cette phase plus ou moins silencieuse pourrait durer des années. Quel accompagnement proposer ? Toutefois, ces biomarqueurs représentent un intérêt pour comprendre et suivre la phase prodromique ainsi que l'évolution de la maladie et l'efficacité des traitements. Peut-on refuser à un individu ne développant pas encore de signes cliniques d'intégrer un essai clinique, alors qu'il présente les lésions neuropathologiques de la maladie ? Annoncer à un individu sain la possibilité de développer une maladie sans en avoir la certitude, induit une situation anxiogène qui pourrait lui être évitée. Mais annoncer à un individu qu'il présente des lésions significatives d'une évolution probable vers la maladie et lui proposer d'être inclus dans un essai clinique préventif relève d'une démarche différente. Il semble essentiel d'anticiper les conséquences de l'identification possible de biomarqueurs par une information adaptée et un accompagnement des résultats. Actuellement, l'approche des biomarqueurs se situe au stade de la recherche expérimentale, de telle sorte que les résultats ne sont pas communiqués. Mais qu'en sera-t-il demain et de quelles règles d'encadrement des pratiques nous doterons-nous ? La question se pose différemment dans le cadre des maladies génétiques à transmission dominante, comme par exemple la maladie de Huntington. Dans ce cas, le test génétique est préconisé et fréquemment réalisé dans les familles à risque, permettant un accompagnement à la fois clinique et psychologique (centres spécialisés, associations de patients). Cette démarche ne permet toutefois pas de prédire l'âge d'apparition des symptômes, de préciser la fenêtre thérapeutique optimale, ou encore de l'efficacité d'un traitement. Par exemple, dans la maladie de Huntington, le premier essai clinique de phase 1 visant à réduire la huntingtine (par approche antisens) a permis de réduire les taux de huntingtine mutée retrouvée dans le liquide cérébro-spinal des patients traités. C'est pourquoi la recherche et l'utilisation de biomarqueurs précoces, par mesures dans le liquide cérébro-spinal, le sang, ou par imagerie cérébrale représentent un atout important.

3. Interfaces entre machine et cerveau

a- Stimulation cérébrales

La stimulation cérébrale profonde est une technique neurochirurgicale invasive, basée sur la modulation électrique de circuits neuronaux au travers d'une électrode implantée dans une structure cérébrale. Elle a été développée avec succès dans le cadre du traitement de pathologies du mouvement (tremblement essentiel, maladie de Parkinson puis dystonie), pour des patients présentant des symptômes invalidants malgré une pharmacothérapie optimisée. L'indication de ce traitement neurochirurgical a été ensuite étendue aux troubles obsessionnels compulsifs dans la

sphère des maladies psychiatriques. De nombreuses observations chez les patients parkinsoniens traités par stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique ainsi que des études sur des modèles animaux ont démontré que cette stratégie thérapeutique n'était pas dénuée d'effets péjoratifs. Outre les risques liés à l'intervention chirurgicale et au matériel implanté (hémorragie, infection, confusion mentale), elle présente le risque de survenue d'effets indésirables, avec l'observation de troubles comme l'apathie ou l'impulsivité. Il est essentiel de poursuivre les recherches visant à réduire les effets indésirables de la stimulation cérébrale profonde tout en restant aussi efficace sur les symptômes que l'on vise à améliorer, ou en anticipant la réponse au traitement en termes de modification comportementale. Ainsi, des données récentes d'imagerie métabolique ont mis en évidence un profil métabolique prédictif, avant implantation, du développement de l'apathie sous stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique chez les patients parkinsoniens. De plus, ce traitement chronique induit une plasticité dans de vastes réseaux, qui dépassent la structure implantée et ses cibles, plasticité qui pourrait à la fois sous-tendre le maintien des effets bénéfiques et l'apparition d'effets secondaires. On comprend bien qu'avec l'émergence d'une multitude de nouvelles indications potentielles et de cibles (incluant troubles du comportement alimentaire, addiction, dépression majeure, maladie d'Alzheimer, etc.), il soit important d'élargir le champ de la stimulation cérébrale profonde en respectant un cadre strict de recherche scientifique soumise au contrôle éthique. Cette démarche inclut une connaissance approfondie de la physiopathologie des troubles et des études préalables sur des modèles animaux, pour identifier notamment la cible anatomique la plus pertinente dans un cadre pathologique donné, et une évaluation critique des bénéfices/risques. Le questionnaire concerne aussi les techniques de stimulation non invasives, comme la **stimulation magnétique transcrânienne** (utilisée notamment dans le traitement de troubles dépressifs), dont la plus grande facilité d'accès pourrait ouvrir la porte à des applications non médicales, qui d'un côté alimentent la peur d'une prise de contrôle du comportement de l'individu et de l'autre la promesse de neuroamélioration, comme le proposent certaines offres commerciales sur internet.

L'optogénétique est une approche associant optique et génétique qui permet de prendre le contrôle optique du fonctionnement de cellules excitables au travers de l'expression génétiquement ciblée de protéines sensibles à la lumière, appelées opsines. Cette approche a révolutionné les neurosciences fondamentales, en permettant, au travers de la manipulation de l'activité (activation ou inhibition) de populations neuronales spécifiques dans les circuits neuronaux chez des modèles murins, de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau en conditions physiologiques et pathologiques. Les applications thérapeutiques de l'optogénétique pour les pathologies cérébrales chez l'homme paraissent peu probables à court terme. En effet, cette technique, qui reste très invasive, nécessite à la fois des approches de thérapie génique utilisant des virus pour faire exprimer l'opsine dans la population neuronale d'intérêt et l'implantation d'une fibre optique dans le cerveau pour illuminer et contrôler l'activité des neurones modifiés dans l'aire cérébrale ciblée. Néanmoins, cette forme de thérapie est actuellement à l'étude dans la perspective de restaurer la vision (expression de l'opsine dans les cellules ganglionnaires de la rétine ou dans les neurones du cortex visuel). Par conséquent, ces applications rejoignent le domaine des interfaces machine-cerveau puisqu'un dispositif optique devra également faire partie du traitement pour l'activation des neurones exprimant l'opsine.

b- Neuroprothèses sensorielles

Le succès des implants cochléaires pour les patients atteints de surdité a encouragé le développement de neuroproth ses visuelles. Les implants visuels ou prothèses rétiniennes sont des implants électroniques qui permettent de rétablir une forme de vision chez des patients non-voyants dont l'infirmité est caus e par une maladie de la rétine, telle que la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou la rétinopathie pigmentaire. Il ne semble pas y avoir actuellement d'application non-médicale envisagée ou décrite avec ces prothèses sensorielles. Ceci peut s'expliquer par les performances relativement modestes des prothèses actuelles et par le caractère invasif et la technicité chirurgicale élevée nécessaire à l'implantation. Un essai clinique est en cours en France avec des implants rétiniens sensibles aux infrarouges. La sensibilité des implants rétiniens dans

l'infrarouge amène certains à penser que des personnes normales pourraient vouloir utiliser de tels dispositifs pour acquérir une sensibilité dans l'infrarouge en plus de leur performance visuelle normale. Cependant, il faut rappeler que la sensibilité de ces dispositifs dans l'infrarouge est si faible que les patients doivent porter des lunettes pour convertir les signaux en stimulation infrarouge à hautes intensités lumineuses. Sans de telles lunettes et sans chirurgie pour implanter la prothèse rétinienne, les patients ne pourront pas espérer avoir une vision par la perception des infrarouges émis dans l'environnement comme peuvent le procurer actuellement les capteurs infrarouges avec écran. Le cadre de développement de ces prothèses est donc pour l'instant strictement clinique, mais il est important de rester vigilant sur les considérations éthiques qu'une application non-clinique, pour améliorer ou augmenter la vision humaine, pourrait avoir.

c- Interfaces cerveau-machine

Les interfaces cerveau-machine au sens restrictif désignent les dispositifs qui prennent leur commande dans la mesure en ligne de l'activité cérébrale, principalement par les techniques d'électrophysiologie, invasives (capteurs implantés) ou non (électroencéphalogramme), et renvoient un retour vers l'utilisateur. Actuellement, les recherches dans ce domaine ciblent principalement des applications médicales, avec l'objectif premier de rétablir une fonction perdue à la suite d'un accident ou d'une maladie. Les applications s'appuyant principalement sur des techniques invasives visent à i) remplacer un effecteur faisant défaut, par le contrôle de membres robotisés ou d'un système de communication, ii) restaurer le mouvement d'un membre dont le contrôle a été altéré (traumatisme moelle épinière), en traduisant un patron d'activité cérébrale approprié en patron de stimulation de muscles, avec également l'idée de fournir un retour qui pourrait favoriser l'apprentissage et la prise en main de l'interface cerveau-machine, iii) permettre une communication (locked-in syndrome), par une interface exploitant les modulations attentionnelles des réponses cérébrales (électroencéphalogramme) à une stimulation sensorielle (visuelle, auditive ou tactile) pour sélectionner une action spécifique. Les approches non invasives sont désormais privilégiées dans les recherches dont l'objectif est de rééduquer ou réhabiliter après atteinte cérébrale. Ces recherches visent à améliorer les capacités cérébrales, notamment au travers du neurofeedback, technique qui consiste à fournir à un utilisateur en temps-réel des informations concernant son activité cérébrale, dans l'objectif de modifier à long terme une activité cérébrale pathologique ou non optimale pour corriger le comportement associé à cette activité, ou de réhabiliter une fonction perdue, comme après accident vasculaire cérébral.

Les progrès réalisés dans les applications médicales laissent entrevoir l'utilisation des interfaces cerveau-machine pour améliorer, voire augmenter le sujet sain, appelant à une veille éthique. Ces recherches non médicales visent notamment par des interfaces dites passives à accroître les performances cérébrales par la reconnaissance et l'utilisation de la signature électrophysiologique d'un état mental (état de vigilance, de fatigue, de concentration, émotionnel ou niveau d'expertise), pour optimiser une interaction ou un apprentissage. Les applications potentielles sont nombreuses avec des fins civiles (par exemple le maintien d'un niveau suffisant de vigilance pour des questions de sécurité, la gestion des émotions négatives, les réactions au stress), militaires (accélérer les apprentissages des soldats au cours de leur entraînement, augmenter le rendement d'analyse d'images pour mieux repérer des menaces potentielles) et même commerciales (jeux vidéo). Les applications non-médicales soulèvent des risques d'atteinte à la vie privée en donnant accès à des données personnelles pouvant être utilisées à des fins de sélection ou de neuromarketing, des risques de coercition implicite ou explicite même en cas de volontarisme, ainsi que d'inégalités sociales. La réalité ne rattrape pas encore la fiction, mais il est néanmoins nécessaire de réfléchir à des mesures adaptées pour encadrer l'utilisation potentielle future des interfaces cerveau-machine à des fins d'amélioration de performance d'un individu sain, tout en soutenant et promouvant le développement de ces dispositifs à des fins médicales (amélioration des implants, simplification des dispositifs et réduction des coûts, amélioration du traitement du signal) et le rapprochement du monde technique des interfaces cerveau-machine de celui des neurosciences.

Conclusions

L'évocation de ces quelques aspects de la recherche développée dans le champ des neurosciences justifie une approche éthique appropriée. Il convient d'anticiper les conséquences et l'impact sociétal d'évolutions technologiques qui parfois peuvent être considérées intrusives, voire de nature à mettre en cause les libertés individuelles, faute d'un encadrement approprié. L'acceptabilité de ces avancées dont l'intérêt en termes de prévention et de traitements s'avère évident, est conditionné par le souci d'éviter tout risque de dérive ou d'usage inconsidéré. Les états généraux de la bioéthique peuvent favoriser une concertation indispensable entre chercheurs, praticiens, usagers de la santé et société, dans la perspective de développer une approche responsable de l'innovation en neurosciences.

Remerciements. Le bureau de la Société des Neurosciences remercie Olivier Bertrand, Jérémie Mattout, José-Alain Sahel, Serge Picaud et Emmanuel Hirsch pour les discussions et échanges sur ce texte.