

# Les organoïdes cérébraux : de la conscience dans des systèmes microphysiologiques *in vitro* ?

This text is the AAM (after peer review) of Gaillard, M. (2024). Organoïdes cérébraux : de la conscience dans des systèmes microphysiologiques *in vitro* ? *Revue de métaphysique et de morale*, 121, 29-45. <https://doi.org/10.3917/rmm.241.0029>

Maxence Gaillard

UCLouvain, Institut supérieur de philosophie et Université d'Oslo, Centre for Medical Ethics

## RÉSUMÉ

Le progrès des biotechnologies conduit au développement d'entités de laboratoire qui sont des formes de vie nouvelles et de plus en plus complexes. C'est le cas notamment des organoïdes cérébraux développés à partir de cellules souches. L'article présente le débat bioéthique autour de la possibilité de l'apparition d'une forme de conscience ou de sensibilité dans ces organoïdes. Ce débat repose sur une question épistémologique qu'il est non seulement très difficile de résoudre mais dont la résolution suppose de prendre le risque de poursuivre la recherche.

Mots-clés : cellules souches ; organoïdes ; conscience ; sensibilité ; neuroéthique

## **Title: Brain organoids: Consciousness and *in vitro* microphysiological systems**

**Abstract:** This article discusses the possible emergence of some form of consciousness or sentience in human brain organoids, a new type of laboratory entity developed in the context of stem cell research. After a brief description of organoid technology, the current debate on the moral status of brain organoids in bioethics is introduced. The discussion highlights the entanglement of the ethical issue (what would the emergence of consciousness mean, in terms of morality and the way we deal with these entities?) with an epistemological issue (how can we generate knowledge from these new systems on such a difficult topic?). Since the resolution of both issues is interdependent, the attempt to solve them is a circle. The article argues that assuming some form of risk is the only reasonable way to proceed with research.

Keywords: stem cells; organoids; consciousness; sentience; neuroethics

Apparus il y a une dizaine d'années, les organoïdes cérébraux s'invitent dans les débats sur la conscience en proposant une option nouvelle, celle d'une conscience qui se développerait à partir de matériel biologique cultivé *in vitro*. Les organoïdes sont des cultures cellulaires en trois dimensions, développés à partir de cellules souches embryonnaires ou reprogrammées, qui tentent de reproduire certaines fonctions ou structure des organes du corps. Ainsi, des cellules d'intestin, cultivées dans une boîte de Petri sous les bonnes conditions de température et dans un environnement chimique et mécanique propice, peuvent donner lieu à des structures physiologiques qui ressemblent à des petits morceaux d'intestin ou à des stades précoces du développement embryonnaire de cet organe. Cette nouvelle biotechnologie est d'abord un outil pour la recherche sur les mécanismes et les pathologies du développement, mais certaines applications cliniques sont également en vue.

Les organoïdes de cerveau sont des structures composées de cellules nerveuses qui, sans être identiques à des structures cérébrales naturelles, ont un certain degré d'organisation et dans lesquelles les biologistes peuvent enregistrer des activités typiques du système nerveux, comme l'échange de signaux électriques. À partir du moment où ces morceaux de système nerveux existent et possèdent certaines structures et fonctions biologiques, on est en droit de se demander sous quelles conditions l'on peut s'attendre à l'apparition de quelque chose comme

une activité mentale, une forme de sensibilité ou encore de conscience, dont la nature et la qualification exacte resteraient à définir. Si l'on reconnaît que les animaux ont des formes de sensibilité et que celles-ci sont notamment liées à la complexité de leur système nerveux, pourquoi des systèmes constitués en laboratoire mais composés des mêmes matériaux ne le pourraient-ils pas également, s'ils atteignent un certain degré de complexité ? Envisager cette hypothèse a d'emblée des conséquences sérieuses du point de vue de l'éthique de la recherche, puisque cela pourrait nous imposer de changer la manière dont l'on considère et l'on traite ces objets : de simples produits de laboratoire, faut-il faire évoluer leur statut en leur conférant celui de sujet, et les traiter avec des précautions comparables relatives aux animaux sur lesquels on expérimente, voire leur donner des droits, comme les patients ou les participants volontaires à la recherche ? Mais avant cela, il faudrait évaluer précisément le « degré de conscience » ou la nature de la sensibilité qui pourrait apparaître. Il faudrait également comparer ce degré de conscience avec celui que l'on peut attribuer à, par exemple, des animaux de laboratoire. À partir de cette évaluation, la définition d'un cadre éthique cohérent et juste tenant compte de la diversité des entités sensibles engagées dans la recherche pourra être entreprise.

Il y a là un intéressant phénomène de chevauchement des questions éthiques et épistémologiques puisqu'il semble qu'on ne puisse avancer l'une sans l'autre. Répondre aux questions éthiques – que peut-on faire (ou ne pas faire) avec ces entités ? – passe par la résolution d'un problème épistémique (que pouvons-nous savoir des capacités de ces entités ?). La science actuelle n'ayant pas à sa disposition les outils pour travailler cette question, il faudrait prendre la décision de construire ces entités pour y chercher des réponses, notamment empiriques, puisqu'il ne s'agit pas d'un matériau présent, disponible. La recherche en biotechnologie est manifestement prise dans un cercle qu'il faudra rompre d'une manière ou d'une autre.

Après un bref exposé de l'histoire et des enjeux du développement des organoïdes cérébraux, les grandes lignes du débat contemporain en bioéthique sont présentées. Ce débat se heurte à l'incertitude qui règne au niveau épistémique et à l'absence de perspective consensuelle capable de résoudre cette incertitude. Certains tentent de mettre en avant le principe de précaution, qui permettrait de passer outre l'incertitude épistémique. La dernière section montre les limites de cette solution et suggère des pistes de résolution.

## DES MODÈLES DU DÉVELOPPEMENT BIOLOGIQUE AUX ORGANES ARTIFICIELS

La culture des organoïdes prend son essor entre 2008 et 2011, lorsque des laboratoires spécialisés dans la manipulation des cellules souches décrivent le développement *in vitro* de cupules optiques (une étape du développement embryonnaire de l'œil) à partir de cellules souches embryonnaires<sup>1</sup> et l'apparition de structures similaires à des intestins à partir de cellules souches adultes<sup>2</sup>. L'innovation repose d'abord sur le mode de culture cellulaire qui permet aux cellules de se déployer en trois dimensions et de former des tissus possédant une certaine morphologie, différant en cela des cultures cellulaires classiques s'étalant au fond de la boîte de Petri qui ont fait les beaux jours de la biologie cellulaire depuis les années 1950<sup>3</sup>. La seconde technique à maîtriser est le dosage des facteurs de différenciation – les indices chimiques qui font que les cellules souches vont adopter tel ou tel chemin développemental et se différencier (par exemple en cellule d'organe interne, puis en cellule d'intestin, puis en cellule de Paneth – un type de cellule intestinale). Dit autrement, il s'agit de reproduire artificiellement (*in vitro*,

---

<sup>1</sup> M. EIRAKU et al., « Self-Organizing Optic-Cup Morphogenesis in Three-Dimensional Culture », *Nature*, 2011, 472 (7341), p. 51-6.

<sup>2</sup> T. SATO et al., « Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche », *Nature*, 2009, 459 (7244), p. 262-5. Il s'agit du premier article à faire un usage explicite du terme « organoïde » en son sens contemporain.

<sup>3</sup> H. LANDECKER, *Culturing Life, How Cells Became Technologies*, Cambridge, Harvard University Press, 2007.

dans un bioréacteur) une partie du milieu du développement embryonnaire jusqu'au développement de structures qui vont ressembler à des organes ou parties d'organes à diverses étapes du développement de l'embryon. Les biologistes du développement insistent sur la capacité de ces cultures cellulaires à l'auto-organisation (contrairement par exemple à la bioimpression ou aux techniques dites « sur puce »), puisque les cellules s'agrègent d'elles-mêmes en tissus et occupent des positions qui peuvent être approximativement celles qui leurs reviennent dans l'embryon typique, pourvu que l'environnement artificiel et contrôlé soit le bon.

Biotechnologie récente, les organoïdes ont rapidement séduit la communauté de la recherche biomédicale<sup>4</sup>. La méthode initiale a été adaptée pour produire des organoïdes de tous types, c'est-à-dire de tous les organes du corps et à partir de tout type de cellule souches. Il existe aujourd'hui dans les laboratoires de biologie des organoïdes d'intestin, mais aussi de foie, de rein, de cœur..., et notamment de cerveau. Des organoïdes cérébraux qui reproduisent le développement du cerveau humain dans son ensemble ont été observés pour la première fois par Madeline Lancaster dans le laboratoire de Jürgen Knoblich à Vienne<sup>5</sup>. Une autre voie consiste à diriger les cellules de telle sorte qu'elles se différencient en telle ou telle partie du système nerveux, comme cela avait été le cas dans les travaux pionniers du laboratoire de Yoshiki Sasai à Kyoto sur la cupule optique<sup>6</sup>, et former ainsi des modèles du cervelet, de certaines régions du cortex, de l'hippocampe, etc.

Les applications présentes ou envisagées sont nombreuses. Il s'agit d'abord d'un outil pour comprendre les mécanismes du développement, reproduisant partiellement des stades précoces de l'embryogénèse qu'il est difficile d'observer *in vivo*. De plus, un modèle cellulaire construit à partir de matériau humain pourra se révéler plus pertinent pour l'étude de la santé humaine que les modèles animaux généralement utilisés en recherche biomédicale. Cela est particulièrement vrai des pathologies du développement : combinés avec le génie génétique, les modèles en trois dimensions promettent de mettre en lumière les mécanismes qui vont d'une mutation génique ou d'une perturbation de l'environnement à un défaut de structure ou de fonction de l'organe en développement. Les organoïdes de cerveau ont ainsi permis de comprendre le mécanisme par lequel le virus Zika pouvait causer la microcéphalie au cours de la grossesse<sup>7</sup>. Ces mêmes modèles peuvent être mobilisés dans la recherche préclinique pour le test de médicaments, voire dans le cadre de la médecine personnalisée s'ils sont développés à partir de cellules de patients<sup>8</sup>.

Non seulement les modèles d'organes couvrent un champ de plus en plus large, mais ils se complexifient, c'est-à-dire que les cultures se développent plus longtemps, comportent plus de cellules, correspondent à des stades plus avancés du développement, ou, pour parler en termes de modèles, « ressemblent » de plus en plus à l'organe cible en ce qu'ils contiennent plus de types cellulaires ou manifestent plus de fonctions. Dans l'état actuel de la technologie, il faut toutefois conjurer l'image d'organes « de synthèse », voire de remplacement, en premier lieu parce qu'il est question d'organes embryonnaires. De plus, outre toutes les incertitudes liées au fait que ces entités sont des modèles – des objets que la recherche explore – il y a des limites à ce qui peut croître dans une boîte de Petri. Un obstacle important est celui de la

---

<sup>4</sup> Par exemple, la méthode de culture des organoïdes a été élue « méthode de l'année » en 2017, voir N. DE SOUZA, « Organoids », *Nature Methods*, 2018, 15 (1), p. 23.

<sup>5</sup> M. LANCASTER et al., « Cerebral organoids model human brain development and microcephaly », *Nature*, 2013, 501 (7467), p. 373-79.

<sup>6</sup> M. EIRAKU et al., « Self-Organizing Optic-Cup Morphogenesis in Three-Dimensional Culture ».

<sup>7</sup> F. CUGOLA et al., « The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models », *Nature*, 2016, 534 (7606), p. 267-71.

<sup>8</sup> S. GREEN, M. DAM ET M. SVENDSEN, « Patient-derived organoids in precision oncology – towards a science of and for the individual? » in C. Beneduce et M. Bertolaso (dir.), *Personalized medicine in the making*, Springer, 2022, p. 125-46.

vascularisation, en particulier pour les organoïdes de cerveau puisque les organes en développement ont besoin d'être irrigués en sang au risque de la nécrose. Les organoïdes cérébraux ne sont donc pas des mini-cerveaux<sup>9</sup>, mais des agrégats cellulaires de quelques millimètres cube qui peuvent être maintenus en culture pendant des mois sans atteindre la forme et la taille d'un cerveau de fœtus « du même âge ». Toutefois, le progrès des biotechnologies est parfois tellement rapide qu'il est difficile d'assurer que les limites qui existent aujourd'hui vaudront encore dans quelques années. La capacité des organoïdes à s'auto-assembler a également été exploitée à un niveau supérieur, amenant le développement de ce que l'on a pu appeler des « assemloïdes » : des organoïdes développés séparément mais qui, une fois mis en culture ensemble, établissent des connections pour former des systèmes plus complets, représentatifs de l'interaction entre les organes. Dans le cas des organoïdes cérébraux, un premier type d'assemloïde consiste à développer des modèles de différentes parties du cerveau puis à les faire fusionner. Un second type consiste à laisser s'établir des connections entre un organoïde cérébral et des organoïdes d'autres organes (intestin, cœur, muscle...). Dans ce second cas, les signaux envoyés par l'organoïde cérébral peuvent être transmis, par exemple à l'organoïde de muscle, pour le contracter.

Une autre voie pour faire gagner les modèles en complexité est celle de la greffe d'organoïdes humains dans des receveurs animaux. Les limites de la culture en bioréacteur sont alors dépassées : l'organoïde greffé dans un organisme vivant s'intègre à ce dernier pour se développer. L'équipe de Sergiu Pașca à l'université Stanford a récemment opéré ce type de xénogreffe sur un jeune rongeur, ce qui a permis à l'organoïde cérébral dérivé de cellules humaines de « mûrir » bien plus que ce qu'il est possible d'obtenir *in vitro*<sup>10</sup>. Ce faisant, l'organoïde s'intègre à son hôte et se développe avec lui, ses neurones se projettent et forment des synapses fonctionnelles. Ainsi, l'organoïde cérébral stimulé par optogénétique provoque une réponse comportementale de la part du rongeur. Des expérimentations sont également en cours pour connecter des organoïdes à des corps robotiques afin d'étudier la manière dont les neurones sont capables de traiter des signaux qui viennent de l'extérieur et produire un comportement.

## LE DÉBAT BIOÉTHIQUE

Une équipe de recherche a déclaré avoir observé dans des organoïdes des oscillations cérébrales équivalentes à celle d'un fœtus de plusieurs mois, voire d'un nourrisson né avant terme<sup>11</sup>. Même si bien des neuroscientifiques avancent plus prudemment, ce sur quoi nous reviendrons plus loin, la bioéthique s'est emparée du sujet<sup>12</sup>. Suite à ce soupçon, ou ce risque, qu'une forme de pensée apparaisse *in vitro*, la question principale est celle du statut moral à conférer à ces entités en fonction de leurs capacités : faut-il leur attribuer un statut d'exception au sein du matériel biologique avec lequel on travaille en laboratoire ? Il y a ici deux présupposés à expliciter.

En premier lieu, il faudrait éclaircir comment une forme de conscience ou de contenu mental pourrait émerger d'un système nerveux artificiel. Il est aisé d'insister sur les limitations actuelles des modèles et les obstacles techniques rencontrés lorsque l'on entreprend de cultiver un système nerveux « comme nature », mais on ne peut pas affirmer qu'il s'agit d'une

---

<sup>9</sup> Ce point est notamment souligné dans le rapport que le comité d'éthique de l'Inserm consacre au sujet : B. BAERTSCHI et al., « La recherche sur les organoïdes : quels enjeux éthiques », 2020. <https://inserm.hal.science/CEI/inserm-02544395> (consulté le 05/10/2023)

<sup>10</sup> O. REVAH et al., « Maturation and circuit integration of transplanted human cortical organoids », *Nature*, 2022, 610 (7931), p. 319-26.

<sup>11</sup> C. TRUJILLO et al., « Complex oscillatory waves emerging from cortical organoids model early human brain network development », *Cell Stem Cell*, 2019, 25 (4), p. 558-69.

<sup>12</sup> Pour un article de synthèse, voir notamment T. SAWAI et al., « Mapping the ethical issues of brain organoid research and application », *American Journal of Bioethics – Neuroscience*, 2021, 13 (2), p. 81-94.

impossibilité en droit. Une position neurocentrée, pour laquelle le système nerveux constitue le lieu d'émergence de la pensée, est tout à fait compatible avec cette hypothèse. Si l'on suit l'hypothèse fondamentale des neurosciences cognitives selon laquelle la pensée est la fonction du système nerveux, il n'y a guère de raisons de douter qu'un système, même artificiel, qui posséderait une structure anatomique proche d'un certain système naturel, et en manifesterait des propriétés physiologiques, puisse produire les mêmes fonctions. L'objection principale pourrait venir des neurosceptiques<sup>13</sup> qui défendent la nécessité de l'incarnation de la cognition et des approches énaïves<sup>14</sup>. Dans cette perspective, l'organoïde ne développera pas une sensibilité tant qu'il n'est qu'un simple système nerveux et qu'il n'est pas réellement un organisme actif dans un environnement. Toutefois, les organoïdes ne sont probablement pas destinés à rester des systèmes nerveux isolés dans des boîtes de Petri sans interactions avec l'environnement ni corps, certaines des expérimentations mentionnées plus haut cherchant à réaliser des xénogreffes ou à doter l'organoïde d'un corps artificiel. On ne peut donc pas refuser la possibilité de conscience aux organoïdes potentiellement développés à l'avenir au prétexte que leur version présente est, pour l'instant, désincarnée. On peut poser des exigences encore plus élevées en avançant que, pour développer une conscience similaire à celle des êtres humains, il faudrait entretenir des relations sociales, recevoir une éducation, appartenir à une culture (non plus au sens de la culture cellulaire...)<sup>15</sup> et que les produits de laboratoire sont d'emblée exclus de ce champ. Une telle exigence paraît toutefois trop forte car le risque n'est pas tant que les organoïdes deviennent conscients « comme des humains » que celui de les voir développer une certaine forme de sensibilité.

Il y a ensuite un présupposé éthique, selon lequel le fait d'avoir une capacité mentale confère un certain statut moral. Autrement dit, qu'un organoïde cérébral devienne conscient doit être quelque chose qui importe moralement. Attribuer un statut moral à l'organoïde cérébral, c'est dire qu'il importe en propre, individuellement, et pas en tant qu'outil de la recherche. Il peut être les deux, comme les animaux mobilisés dans les expérimentations : un outil de la recherche et une entité que l'on doit traiter avec certains égards. En tant que produits dérivés de matériel humain (cellules souches), la culture des organoïdes appartient déjà à un domaine fortement régulé de la recherche et les cellules humaines cultivées disposent déjà d'une certaine protection. L'usage de ce matériel est soumis à des autorisations : le consentement informé des donneurs est requis et des règles particulières s'appliquent si les cellules souches ont été prélevées sur des embryons (encadré en France par l'Agence de la Biomédecine). Dans une autre perspective, on voit ce que les organoïdes peuvent avoir en commun avec les organes prélevés pour greffe : un greffon doit (moralement) être traité avec précaution pour ce qu'il représente en termes d'origine (le don d'une personne) et de destination (son rôle potentiel pour sauver une vie humaine). Ce type de traitement particulier ne doit rien toutefois à ce que pourrait ressentir le greffon et à la possible émergence d'une subjectivité en dehors de celle du donneur et du receveur.

La conscience ne semble pas une condition nécessaire pour l'attribution d'un statut moral en un sens large, comme on le voit dans la manière dont on considère les œuvres d'art, qui ne sont manifestement pas des sujets sensibles. Cependant, les œuvres d'art ont un statut pour ce qu'elles apportent à l'humanité et pour ce qu'elles représentent pour nous, pas pour ce qu'elles ressentent en tant qu'individus ou en fonction de leurs intérêts propres. Dans le cas d'une culture cellulaire dont l'usage est déjà gouverné par certaines règles, la question de

---

<sup>13</sup> D. FOREST, *Neuroscepticisme*, Paris, Ithaque, 2014.

<sup>14</sup> F. VARELA, E. THOMPSON et E. ROSCH, *L'inscription corporelle de l'esprit : Sciences cognitives et expérience humaine*, Paris, Seuil, 1999. A. NOE, *Out of our heads: Why you are not your brain, and other lessons from the biology of consciousness*, New York, Hill and Wang, 2009.

<sup>15</sup> I. HYUN, J.C. SCHARF-DEERING, J. LUNSHOF, « Ethical issues related to brain organoid research », *Brain Research*, 2020, 1732 (146653).

l'attribution d'un nouveau statut moral repose sur la subjectivité<sup>16</sup> : cette entité doit-elle être considérée pour elle-même, et non pas en tant qu'elle représente quelqu'un d'autre ou en tant qu'elle représente une chance de traitement pour un groupe humain ? La question devient donc : quelle forme de conscience constitue une condition nécessaire à l'attribution d'un statut moral à l'organoïde cérébral ?

On peut penser en premier lieu au sens traditionnel de la conscience morale, entendue comme la capacité qu'a un sujet libre à être la cause de ses actions, capacité qui lui confère une responsabilité. Cette capacité requiert un niveau de rationalité et de délibération qui n'est pas plausible dans le contexte actuel de développement des organoïdes.

Si l'on considère la conscience phénoménale, c'est-à-dire la possibilité d'avoir une expérience subjective ou de ressentir quelque chose, on pourrait introduire une distinction entre la capacité à avoir une expérience, comme percevoir un changement de luminosité dans l'environnement, et celle à ressentir de la douleur ou du plaisir en plus de simples variations d'expérience. Cette dernière correspondrait au fait pour l'entité de préférer certaines expériences plutôt que d'autres en fonction de son intérêt propre. La seule conscience phénoménale, en tant que simple apparition d'un contenu mental, n'est pas nécessairement un critère pour l'attribution d'un statut moral<sup>17</sup>, en revanche la question de la sensibilité est bien plus évidente, en particulier la possibilité de l'émergence d'une forme de douleur. Les recherches en laboratoire sont déjà encadrées par la politique dite des « 3R » de sorte à limiter la souffrance<sup>18</sup> des animaux<sup>19</sup>. Il serait donc inapproprié de remplacer les expérimentations sur des animaux par des expérimentations sur des modèles cellulaires si ces derniers possèdent également une capacité à souffrir équivalente ou supérieure à celle des animaux qu'ils remplacent. Selon cette hypothèse, il faudrait prendre en compte la possibilité de la souffrance des organoïdes avant d'autoriser les protocoles expérimentaux.

Dans un contexte utilitariste qui s'inspirerait de la recherche avec des animaux, cela ne revient pas à bannir toute forme d'expérimentation<sup>20</sup>. Une première étape serait de caractériser et quantifier cette souffrance afin de la mettre en balance avec les gains espérés de la recherche. Si créer un peu de douleur *in vitro* dans des cultures cellulaires est le prix à payer pour obtenir des thérapies innovantes relatives à des maladies qui causent beaucoup de souffrance (par exemple des maladies neurodégénératives à forte prévalence), alors dans un cadre conséquentialiste on peut estimer que la recherche biomédicale sera légitime à s'engager dans cette voie. Des conditions d'usage peuvent également être précisées en s'inspirant de la règle des 3R : ne pas utiliser plus d'organoïdes que nécessaire, adopter des stratégies comme

---

<sup>16</sup> C'est le sens que donne M. WARREN à cette notion dans *Moral status, obligations to persons and other living things*, Oxford, Clarendon Press, 2000.

<sup>17</sup> Telle est la position défendue par J. KOPLIN, O. CARTER, ET J. SAVULESCU, « Moral Status of Brain Organoids », in S. CLARKE, H. ZOHNY ET J. SAVULESCU (dir.), *Rethinking Moral Status*, Oxford, Oxford University Press, 2021. La question pourrait se discuter, puisque l'on pourrait défendre que le fait d'avoir une expérience est déjà une étape importante en termes de forme de vie qui pourrait mériter considération.

<sup>18</sup> On pourrait distinguer entre la douleur strictement sensible et la souffrance comme phénomène plus général de privation (d'interactions, de liberté, etc.). L'encadrement de la recherche avec les animaux couvrent les deux aspects : les souris doivent à la fois pouvoir interagir avec des congénères, jouer, être correctement nourries en dehors des expérimentations, et être anesthésiées avant une opération douloureuse. Les organoïdes seraient surtout concernés dans un premier temps par la question de la douleur mais rien n'exclut qu'un organoïde capable d'interagir avec son environnement privilégie des stimuli variés dans un objectif d'apprentissage, dont la privation pourrait provoquer de la souffrance. Nous utilisons indistinctement les deux termes par la suite.

<sup>19</sup> Réduire l'utilisation des animaux pour la recherche, « raffiner » (améliorer) leur usage, et les remplacer si possible. Ces principes ont d'abord été proposés par W. RUSSELL ET R. BURCH, *The Principles of the Humane Experimental Technique*, Londres, Methuen & Co, 1959. La protection des animaux utilisés à des fins scientifiques fait partie du droit européen : directive européenne 2010/63, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32010L0063> (consulté le 05/10/2023).

<sup>20</sup> J. KOPLIN, ET J. SAVULESCU, « Moral limits of brain organoid research », *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 2019, 47 (4), p. 760-7.

l'anesthésie en cas de doute pour éviter la douleur, créer des organoïdes potentiellement sensibles uniquement pour des recherches cruciales<sup>21</sup>.

Une première difficulté tient à l'ambiguïté dans l'application de ces principes : comme c'est déjà le cas pour l'application de la règle des 3R, il reviendrait à chaque comité d'éthique de décider ce qui peut être considéré comme nécessaire ou quelles recherches méritent d'être qualifiées d'importantes. La difficulté qui tient à l'incertitude épistémique qui règne quant à l'estimation de la souffrance ou de toute forme d'expérience valorisée par l'organoïde représente un défi supplémentaire pour la position utilitariste. En l'absence de consensus sur ce que peut ressentir l'organoïde cérébral, et en l'absence de commune mesure avec la souffrance des animaux de laboratoire et avec celles de humains qui souffrent des pathologies étudiées, le calcul de plaisirs et des peines reste un dispositif rhétorique. Pour répondre à cette objection, certains font appel au principe de précaution<sup>22</sup>. Le principe de précaution est un guide de l'action publique qui consiste à s'interdire d'engager des actions susceptibles de causer des dommages (à l'environnement, à la santé des populations, etc.) même en l'absence de preuves définitives, comme par exemple une validation complète des mécanismes par lesquels ces dommages interviendront. Dans le présent cas, la recherche conduit à créer des entités dont on peut envisager qu'elles subissent des dommages (de la souffrance). Le principe de précaution suggère alors qu'en cas de doute, il vaut mieux supposer de la conscience dans des entités qui en sont en réalité dépourvues, plutôt que de faire souffrir, faute de preuves, des entités possiblement sensibles. Autrement dit, surestimer la conscience potentielle des organoïdes cérébraux dans le débat et les décisions bioéthiques ne peut être que bénéfique du point de vue moral.

Toutefois ce principe, même adopté de manière temporaire, peut conduire à une évaluation biaisée de la balance bénéfice-risque que présente la recherche sur les modèles cellulaires. En effet, il faudrait également prendre en compte le désavantage qu'il y aurait à surestimer les capacités de ces entités si cela conduisait à suspendre le développement de la biotechnologie au détriment de l'avancement d'une recherche biomédicale qui présente de vraies promesses de bénéfices (cognitifs ou cliniques)<sup>23</sup>. En d'autres termes, les faux positifs (projeter de la conscience là où il n'y en a pas) peuvent s'avérer autant regrettables que les faux négatifs (manquer de la détecter si elle est là). Cela est d'autant plus vrai que les limites imposées à la recherche au nom de l'éthique sont aussi des limites à l'accroissement du savoir dans ce domaine, donc qu'elles empêchent de lever à long ou moyen terme l'incertitude qui fait que le principe de précaution prévaut. Autrement dit, toute proposition de suspendre les recherches au nom d'un principe de précaution qui se voudrait temporaire (« en attendant d'en savoir plus ») deviendrait de fait une interdiction définitive puisqu'on ne pourrait pas recueillir par d'autres voies les connaissances requises.

#### L'ÉTERNEL RETOUR DE LA QUESTION ÉPISTÉMIQUE

Dans ce contexte, il est envisageable que la question épistémique pèse finalement plus que la question éthique pour influencer sur le cours de la recherche. Il faut d'abord noter que la vaste majorité des scientifiques s'exprimant sur le sujet s'affirment sceptiques quant à l'hypothèse de l'émergence présente ou prochaine de conscience dans des organoïdes. Cette tonalité se retrouve dans les rapports officiels publiés récemment et qui expriment l'opinion

---

<sup>21</sup> *Id.*

<sup>22</sup> *Id.* Voir aussi J. BIRCH ET H. BROWNING, « Neural Organoids and the Precautionary Principle », *The American Journal of Bioethics*, 2021, 21 (1), p. 56-8.

<sup>23</sup> T. ŻURADZKI, « Against the Precautionary Approach to Moral Status: The Case of Surrogates for Living Human Brains », *The American Journal of Bioethics*, 2021, 21 (1), p. 53-6.

dominante dans les sociétés savantes<sup>24</sup>. Une telle unanimité ne permet pas d'écarter l'hypothèse sociologique d'une communauté soucieuse de préserver son activité et donc nécessairement discrète sur des développements qui risquent d'être perçus comme problématiques<sup>25</sup>.

Au-delà des déclarations et des jugements de comités, il n'existe pas de méthodologie qui permettrait de mesurer le degré de conscience ou de confirmer ou d'infirmer la présence de sensibilité dans un organoïde donné. C'est pourtant un outil de ce type qui permet par exemple de diagnostiquer la mort cérébrale (confirmée par un certain nombre de procédures en électroencéphalographie – EEG). Plus récemment, le débat bioéthique à propos du statut des patients comateux a été relancé dans le contexte des expérimentations de « détection de conscience »<sup>26</sup>. La précision accrue des outils d'imagerie cérébrale et les nouveaux protocoles expérimentaux mis en place ont permis aux neuroscientifiques d'entrer en communication avec des patients sans signe extérieur de vie mentale et dont on pensait pour certains qu'ils avaient perdu toute conscience. Ces expérimentations représentent le prolongement de décennies de cartographie de l'activité cérébrale humaine, cartographie qui s'est à son tour transformée en tests de « l'inférence inverse » consistant à prédire l'activité mentale à partir de la seule activité cérébrale<sup>27</sup>.

En ce qui concerne l'organoïde, l'absence d'un tel outil n'est pas étonnante dans la mesure où l'objet lui-même est une entité apparue depuis peu. La question de la construction et de la validation du test d'un tel outil mérite en revanche d'être posée. On peut imaginer qu'il faille partir d'une théorie biologique de la conscience telle qu'on la trouve dans l'abondante littérature sur les corrélats neuronaux de la conscience pour décrire les conditions auxquelles un système biologique peut servir de support à un tel phénomène. Les difficultés sont de deux ordres.

La première difficulté est liée à la nouveauté de l'objet et au pari à effectuer pour passer de théories développées pour décrire le fonctionnement de systèmes biologiques que l'on sait conscients à des prédictions sur les capacités de conscience de systèmes dont le statut nous est inconnu. Les corrélats neuronaux de la conscience recherchés par les neurosciences cognitives correspondent à ce qui produit la conscience chez les êtres humains, avec des expérimentations portant sur des sujets sains, des conditions pathologiques ou des cas limites comme les patients comateux. Certains outils parviennent par exemple à prédire à partir de l'activité cérébrale si la personne a vu le stimulus ou non. Appliquer un outil de ce type à des cultures cellulaires de petite dimension et au chemin développemental encore inconnu relève plus que de l'adaptation. Il faudra probablement forger de nouveaux outils.

Il y a ensuite la nature du champ des recherches sur la conscience, qui est notoirement un espace de débat interdisciplinaire au sein duquel il est difficile de trouver une théorie sinon consensuelle, du moins dominante, ou un paradigme au sens de Kuhn sur lequel s'appuyer. Le foisonnement des théories qui rendent compte de l'émergence de la conscience, même si l'on se restreint aux théories les plus citées dans le champ des neurosciences cognitives et qui donnent lieu à des modèles précis fondés sur l'activité cérébrale, rend improbable l'accord de la communauté autour d'une « signature neurale de la conscience » que l'on pourrait rechercher dans les organoïdes, même au prix d'une adaptation des théories existantes.

---

<sup>24</sup> INTERNATIONAL SOCIETY FOR STEM CELL RESEARCH, « ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation », 2021, <https://www.isscr.org/guidelines> (consulté le 05/10/2023). NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE, « The Emerging Field of Human Neural Organoids, Transplants, and Chimeras: Science, Ethics, and Governance », Washington, The National Academies Press, 2021.

<sup>25</sup> À l'inverse, les membres de la communauté responsables des quelques affirmations plus téméraires sont accusés de représenter une tendance à l'exagération afin de mettre en avant leurs travaux individuels.

<sup>26</sup> A. OWEN et al., « Detecting Awareness in the Vegetative State », *Science*, 2006, 313 (5792), p. 1402–1402.

<sup>27</sup> R. POLDRACK, « Can Cognitive Processes Be Inferred from Neuroimaging Data ? », *Trends in Cognitive Science*, 2006, 10 (2), p. 59-63.

Prenons pour illustration la tentative d'Andrea Lavazza, qui constitue à ce jour l'essai le plus abouti pour proposer un outil (encore théorique) de détection de la conscience applicable aux organoïdes<sup>28</sup>. Lavazza s'appuie sur la théorie de l'information intégrée (IIT) qui a l'avantage de proposer une mesure de la conscience à travers la détermination d'un index de conscience, correspondant à des degrés de conscience plus ou moins élevés que l'on pourrait situer sur une échelle continue et applicable à tout type d'être. D'une théorie des corrélats biologiques de la conscience, IIT a évolué ensuite en une théorie à la portée plus générale qui prétend s'émanciper du substrat (les boucles thalamocorticales dans lesquelles ses premières versions logeaient les corrélats neuronaux) pour proposer un modèle plus général du système physique capable de porter le phénomène<sup>29</sup>. D'après IIT, la conscience correspond à la capacité qu'a un système physique d'intégrer de l'information, un état conscient devant être à la fois différencié (singulier, différent d'autres états conscients) et intégré (le champ de l'expérience est unique)<sup>30</sup>. La théorie postule aussi que plus les états mentaux sont différenciés et intégrés, plus ils peuvent être qualifiés de conscients, ce qui a pour conséquence de définir une échelle de conscience le long de laquelle on pourrait situer les états mentaux d'une personne éveillée et attentive, ceux de la même personne rêvant ou encore d'un patient végétatif, d'une souris, d'une mouche, etc. Elle aboutit au calcul d'un indice (un coefficient) qui est censé correspondre au degré de complexité de la structure et donc, selon la théorie, à son degré de conscience. Le calcul de l'indice proposé par IIT n'est pas sans soulever un certain nombre de difficultés méthodologiques sur lesquelles nous ne pouvons pas nous attarder ici. L'option choisie pour les organoïdes<sup>31</sup> consiste à adopter la méthode de l'indice de « perturbation de complexité ». La mesure de l'indice requiert la combinaison de la stimulation magnétique transcrânienne avec une mesure par EEG : plus la perturbation induite par la stimulation se répercute dans le réseau, plus celui-ci montre sa capacité à intégrer l'information, et donc plus l'indice sera élevé. Cette méthode a déjà été appliquée avec un certain succès en expérimentation humaine, permettant de prédire l'état de conscience de participants éveillés ou anesthésiés et de patients dans un état végétatif<sup>32</sup>.

On comprend bien ce qui, dans ce modèle, peut attirer les bioéthiciens en quête d'un biomarqueur de la conscience et d'un critère opérationnel pour fixer un seuil de conscience afin d'évaluer le statut moral des entités problématiques. Son application aux organoïdes relève toutefois d'une gageure, bien que la nature de la théorie IIT suggère qu'elle permette de surmonter certains des obstacles généraux évoqués plus haut. Si les outils de mesure (par exemple, l'EEG), ne sont pas applicables en l'état, il est concevable de développer des outils, adaptés à la taille et aux caractéristiques morphologiques des organoïdes, qui mesureraient des paramètres similaires. En revanche, le calcul de l'indice à partir de ces paramètres et surtout la signification de celui-là seront beaucoup plus difficiles à interpréter. La méthode opérationnelle qui consiste à enregistrer les conséquences globales d'une perturbation locale chez des êtres humains constitue justement une réponse très partielle, et il est peu probable que son extension à des systèmes très différents permette d'obtenir un indice fiable.

En un sens, l'attribution de conscience est toujours un pari, un raisonnement par induction à partir des signes que l'on perçoit et que l'on attribue à d'autres consciences. Dans cette perspective, l'attribution de conscience aux patients incapables de communiquer repose

---

<sup>28</sup> Voir par exemple A. LAVAZZA ET M. MASSIMINI, « Cerebral Organoids: Ethical Issues and Consciousness Assessment », *Journal of Medical Ethics*, 2018, 44 (9), p. 606-10.

<sup>29</sup> G. TONONI, « An information integration theory of consciousness », *BMC Neuroscience*, 2004, 5 (42).

<sup>30</sup> Différentes versions de la théorie font reposer la formalisation sur des définitions légèrement différentes de la conscience, voir par exemple G. TONONI et al., « Integrated information theory: from consciousness to its physical substrate », *Nature Reviews Neuroscience*, 2016, 17 (7), p. 450-461.

<sup>31</sup> A. LAVAZZA ET M. MASSIMINI, « Cerebral Organoids: Ethical Issues and Consciousness Assessment ».

<sup>32</sup> A. CASALI et al. « A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior », *Science Translational Medicine*, 2013, 5 (198), p. 198ra105.

sur le même type d'induction et donc sur le même pari. Pourrait-on défendre alors que le saut est simplement un peu plus grand pour les organoïdes mais qu'il n'est pas de nature différente ? La difficulté est ici que la base de l'induction est très différente. Pour les êtres humains, même s'ils ont perdu la capacité de communiquer au moment de l'expérimentation, les outils de mesure (par exemple d'imagerie cérébrale) ont été testés et retestés, comparés, calibrés par des milliers d'expérimentations sur des personnes aptes à communiquer. Il y a donc une confiance dans l'outil et un terreau expérimental qui est sans commune mesure avec les configurations originales proposées par les organoïdes.

La recherche sur les organoïdes aura donc probablement besoin de plus d'imagination et ne devra pas chercher à construire un outil qui repose sur les similarités potentielles entre l'objet nouveau et les autres systèmes que l'on sait conscients. La construction de la question bioéthique – et celle de l'évaluation de la conscience potentielle – à partir d'une vision naïve des modèles comme quelque chose qui se rapproche asymptotiquement d'une nature à modéliser peut être trompeuse<sup>33</sup>. Les modèles du développement eux-mêmes sont très variables, pour la simple raison qu'ils sont à chaque fois créés à des fins *ad hoc*, pour étudier telle pathologie, l'impact de tel gène ou de tel facteur environnemental dans le développement. En fonction des contextes expérimentaux, il n'y a donc pas deux modèles semblables, et surtout ces modèles ne cherchent pas à s'aligner sur une structure idéale, normative, de ce que serait un modèle de cerveau parfait, avancé, au point que la modèle ressemble *in fine* à un système nerveux naturel<sup>34</sup>. Les modèles se rapprochent de l'organe et de son développement naturel par certains aspects, s'en éloignent par d'autres, et ils peuvent même développer de nouvelles fonctionnalités qui nous sont à ce jour inconnues.

Face à la multiplicité des modèles et à la difficulté de voir se dégager une théorie unique comme support d'un outil d'évaluation de la conscience des organoïdes, il est probable que se forme un créole au sens de Peter Galison<sup>35</sup>. Le domaine de développement des organoïdes (biologie cellulaire et moléculaire, génétique, recherche sur les cellules souches, biotechnologie) est loin des domaines qui ont le plus formalisé l'approche de la conscience (psychologie, neurosciences cognitives). Devant la difficulté à communiquer entre champs théoriques différents et face à l'impossibilité de trancher entre différentes théories de la conscience, le besoin de communication et d'échange (au moins en ce qui concerne les décisions bioéthiques) fera émerger un certain nombre de phénomènes biologiques ou mesurables comme marqueurs d'une potentialité intéressante. Ces marqueurs pourront être notamment l'existence de certains types de neurones plus importants que d'autres, la complexité du réseau, les connections longue-distance, les oscillations et la synchronisation, sans pour autant que la présence de l'un de ces indices constitue une preuve définitive et validée. L'existence d'un certain nombre de ces marqueurs pourra être considérée comme un faisceau d'indices convergents, sans que l'un ou l'autre ne représente une preuve définitive de la présence (ou de l'absence) d'un certain état mental.

## CONCLUSION

La conséquence générale de ces difficultés méthodologiques et épistémologiques est la suivante. Si l'on peut envisager que des outils donnant des indications sur la possibilité

---

<sup>33</sup> H. GREELY, « Human Brain Surrogates Research: The Onrushing Ethical Dilemma », *The American Journal of Bioethics*, 2021, 21 (1) p. 34-45.

<sup>34</sup> M. GAILLARD ET M. BOTBOL-BAUM, « Pursuit of Perfection? On Brain Organoids as Models », *American Journal of Bioethics - Neuroscience*, 2022, 13 (2), p. 79-80.

<sup>35</sup> P. GALISON, *Image and Logic: A Material Culture of Microphysics*, Chicago, Chicago University Press, 1997. Galison utilise l'analogie avec le créole, langue composée d'éléments empruntés à différentes langues naturelles dans des zones d'échanges, pour montrer comment les membres de la communauté de la physique théorique communiquent avec ceux de la communauté des expérimentalistes quand la définition en commun des protocoles expérimentaux l'exige.

d'émergence de conscience *in vitro* soient développés et progressent, on ne peut pas attendre de leur part de réponse définitive. L'évaluation restera à faire au cas par cas, en fonction des modèles, et sera nécessairement sujette à controverse car reposant sur des présupposés théoriques qui ne sont pas consensuels. Le saut à effectuer pour attribuer un certain degré de conscience à un organoïde donné au point que l'on en vienne à tirer des conclusions pratiques quant au statut moral que l'on doit lui accorder est donc très important. On peut également se demander qui sera institutionnellement en charge de cette évaluation : les biologistes qui développent l'organoïde ? ou une autre équipe spécialisée dans la cognition et la détection de conscience ? ou encore un comité d'éthique supervisant ces travaux ?

Dans ce contexte, comment le débat peut-il réellement avancer ? Il faut d'abord remarquer que, en l'absence d'expérimentations, le versant épistémologique de l'enquête ne peut pas évoluer. Il faut donc accepter de développer des organoïdes si l'on veut savoir de quoi ils sont capables. Cette première réponse importe moralement, puisqu'il s'agit d'assumer une part de risque. Les biotechnologies contemporaines illustrent bien un certain renversement de la hiérarchie entre la science et la technique : la bioingénierie ne construit pas toujours ses objets suivant des plans établis en connaissance de cause. Au contraire, on accepte une certaine opacité de la technique et c'est par la manipulation que l'on apprend de ces modèles. En d'autres termes, les progrès de la biotechnologie rendent possible l'existence d'objets dont on ne sait pas toujours ce qu'ils peuvent et qui deviennent des objets d'étude. En cherchant avec des modèles, on se retrouve à chercher sur les modèles eux-mêmes<sup>36</sup>.

La recherche doit en revanche adopter une politique des petits pas. Il ne s'agit pas simplement d'entériner un état de fait parce qu'il serait dans la nature de la recherche scientifique ou technologique de franchir successivement des paliers. Il s'agit d'une injonction, au sens où la considération des enjeux éthiques l'exige. L'hypothèse la plus dérangement – l'émergence d'une conscience strictement similaire à une conscience humaine – est aussi la moins probable ou celle qui se situe le plus loin des capacités actuelles de la technologie. L'exploration de l'éventail des possibles peut donc continuer, à condition de garder un œil sur ce qu'il se passe dans ces modèles.

Que la recherche puisse continuer sous un certain contrôle est déjà la conclusion de rapports officiels<sup>37</sup>. Bien qu'il s'agisse d'un point crucial et sujet à controverse, la manière dont ce contrôle doit s'effectuer au niveau épistémique n'est en général pas précisée. Il faut donc que les communautés scientifiques concernées prennent au sérieux cette question épistémique et consacrent suffisamment de ressources pour la construction d'outils d'évaluation de l'émergence de la conscience. Or ces outils ne sont pas nécessairement une priorité pour des recherches qui veulent d'abord produire des modèles pour comprendre des mécanismes du développement, par exemple de toxicité, sans pour autant étudier la problématique de la conscience. Il en va pourtant de la connaissance des potentialités des entités que nous créons : il y a, en ce sens, un devoir de « savoir ce que l'on fait ».

## RÉFÉRENCES

BAERTSCHI B. et al., « La recherche sur les organoïdes : quels enjeux éthiques », 2020.

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

BIRCH J. ET H. BROWNING, « Neural Organoids and the Precautionary Principle », *The American Journal of Bioethics*, 2021, 21 (1), p. 56-8.

---

<sup>36</sup> Il est possible que ce que l'on apprend avec ces modèles artificiels de la conscience intègre bien le corpus des connaissances sur la conscience comme phénomène naturel, mais il ne s'agit que d'une perspective de long terme.

<sup>37</sup> INTERNATIONAL SOCIETY FOR STEM CELL RESEARCH, « ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation ».

CUGOLA F. et al., « The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models », *Nature*, 2016, 534 (7606), p. 267-71.

DE SOUZA N., « Organoids », *Nature Methods*, 2018, 15 (1), p. 23.

EIRAKU M. et al., « Self-Organizing Optic-Cup Morphogenesis in Three-Dimensional Culture », *Nature*, 2011, 472 (7341), p. 51-6.

FOREST D., *Neurosepticisme*, Paris, Ithaque, 2014.

GAILLARD M. ET M. BOTBOL-BAUM, « Pursuit of Perfection? On Brain Organoids as Models », *American Journal of Bioethics – Neuroscience*, 2022, 13 (2), p.79-80.

GREELY H., « Human Brain Surrogates Research: The Onrushing Ethical Dilemma », *The American Journal of Bioethics*, 2021, 21 (1) p. 34-45.

GREEN S., M. DAM ET M. SVENDSEN, « Patient-derived organoids in precision oncology – towards a science of and for the individual? » in C. Beneduce et M. Bertolaso (dir.), *Personalized medicine in the making*, Springer, 2022, p. 125-46.

HYUN I., J.C. SCHARF-DEERING, J. LUNSHOF, « Ethical issues related to brain organoid research », *Brain Research*, 2020, 1732 (146653).

INTERNATIONAL SOCIETY FOR STEM CELL RESEARCH, « ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation », 2021, <https://www.isscr.org/guidelines>.

KOPLIN J., O. CARTER, ET J. SAVULESCU, « Moral Status of Brain Organoids », in *Rethinking Moral Status*, S. CLARKE, H. ZOHNY et J. SAVULESCU (dir.), Oxford, Oxford University Press, 2021.

KOPLIN J. ET J. SAVULESCU, « Moral limits of brain organoid research », *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 2019, 47 (4), p. 760-7.

LANCASTER M. et al., « Cerebral organoids model human brain development and microcephaly », *Nature*, 2013, 501 (7467), p. 373-79.

LANDECKER H., *Culturing Life, How Cells Became Technologies*, Cambridge, Harvard University Press, 2007.

LAVAZZA A. ET M. MASSIMINI, « Cerebral Organoids: Ethical Issues and Consciousness Assessment », *Journal of Medical Ethics*, 2018, 44 (9), p. 606-10.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE, « The Emerging Field of Human Neural Organoids, Transplants, and Chimeras: Science, Ethics, and Governance », Washington, The National Academies Press, 2021.

NOE A., *Out of Our Heads : Why You Are not Your Brain, and Other Lessons from the Biology of Consciousness*, New York, Hill and Wang, 2009.

OWEN A. et al., « Detecting Awareness in the Vegetative State », *Science*, 2006, 313 (5792), p. 1402–1402.

POLDRACK R., « Can Cognitive Processes Be Inferred from Neuroimaging Data ? », *Trends in Cognitive Science*, 2006, 10 (2), p. 59-63.

REVAH O. et al., « Maturation and circuit integration of transplanted human cortical organoids », *Nature*, 2022, 610 (7931), p. 319-26.

RUSSELL W. ET R. BURCH, *The Principles of the Humane Experimental Technique*, Londres, Methuen & Co, 1959.

SATO T. et al., « Single Lgr5 stem cells build crypt–villus structures in vitro without a mesenchymal niche », *Nature*, 2009, 459 (7244), p. 262-5.

SAWAI T., et al., « Mapping the Ethical Issues of Brain Organoid Research and Application », *American Journal of Bioethics – Neuroscience*, 2021, 13 (2), p. 81-94.

TONONI G., « An information integration theory of consciousness », *BMC Neuroscience*, 2004, 5 (42).

TONONI G. et al., « Integrated information theory: from consciousness to its physical substrate », *Nature Reviews Neuroscience*, 2016, 17 (7), p. 450-461.

TRUJILLO C. et al., « Complex Oscillatory Waves Emerging from Cortical Organoids Model Early Human Brain Network Development », *Cell Stem Cell*, 2019, 25 (4), p. 558-69.

VARELA F., E. THOMPSON ET E. ROSCH, *L'inscription corporelle de l'esprit : Sciences cognitives et expérience humaine*, Paris, Seuil, 1999.

WARREN M., *Moral status, obligations to persons and other living things*, Oxford, Clarendon Press, 2000

ŻURADZKI T., « Against the Precautionary Approach to Moral Status: The Case of Surrogates for Living Human Brains », *The American Journal of Bioethics*, 2021, 21 (1), p. 53-6.