



## **Interfaces cerveau-machine : essais d'applications médicales, technologie et questions éthiques**

**Bernard Bioulac<sup>\*</sup>, Bruno Jarry<sup>\*\*</sup> et Raymond Ardaillou<sup>\*1</sup>**

Mots-clés : électrodes, handicaps, éthique, dispositifs médicaux

Key-words : electrodes, disabilities, ethics, medical devices

### **Résumé**

L'interface cerveau-machine (ICM) est une technique permettant de recueillir l'activité du cortex et de la transformer, grâce à un logiciel, en commande d'activités motrice ou sensorielle définies respectivement comme asynchrone et synchrone parce que dans ce dernier cas le cortex est stimulé par un événement extérieur alors que dans le premier il enclenche par la pensée un ordre moteur indépendant des nerfs et des muscles. Le recueil de l'activité corticale est soit extra crânien, et utilise l'électroencéphalographie, soit intracrânien avec implantation d'électrodes dans le cortex recueillant les potentiels émis. Les applications médicales de l'ICM visent à restaurer la mobilité d'un ou plusieurs membres suite à un accident ou une maladie. LA Benabid a mis au point une technique de commande corticale d'un exosquelette pour traiter des patients paraplégiques. G Courtine et J Bloch proposent de réactiver des circuits moteurs lombaires épargnés lors de l'accident. N Jarasse et G Morel font appel à des patrons supports constitués à partir des mouvements du tronc et de l'épaule accompagnant le mouvement voulu de la prothèse du bras amputé. A Lecuyer a développé un logiciel OpenViB appliqué au neurofeedback qui permet au patient visualisant les ondes de son cerveau de les ramener par entraînement à une norme afin d'améliorer déficits moteurs et troubles mentaux. Pour restaurer la vision en cas de perte des photorécepteurs, S Picaud applique une stratégie consistant à réintroduire des informations visuelles dans le circuit neuronal en utilisant une puce électronique implantée en épi ou sous-rétinien afin de stimuler les cellules ganglionnaires et atteindre in fine le cortex visuel. Toutes ces recherches concernent un nombre isolé de malades rarement étudiés dans des conditions de vie normale. Pour passer à l'étape industrielle plusieurs défis doivent être affrontés : mieux connaître les réseaux neuronaux impliqués, développer la détection des signaux neuronaux avec des électrodes plus fines, plus résistantes et assemblées dans des matrices en positionnant un très grand nombre à la surface du cortex, progresser dans le domaine de l'informatique et de l'analyse des données. Toutes ces techniques soulèvent des problèmes éthiques dont les 3 principaux sont de préserver le caractère personnel de l'activité neuronale, de refuser toute coercition vis-à-vis du patient,

---

<sup>1</sup> \*Académie nationale de médecine ; \*\* Académie des Technologies

et d'optimiser des dispositifs sauvegardant son pouvoir de décider. Ce rapport recommande un soutien public en faveur de la recherche académique et des startups, la création d'une structure de mise en réseau des unités de recherche travaillant dans le domaine, le refus d'une autocratie permise par le développement du numérique.

## Summary

Brain-Machine Interface (BMI) is a technique which allows the activity of the cortex to be collected and transformed, by means of software, into the control of motor or sensory activities defined as asynchronous and synchronous, respectively, because in the latter case the cortex is stimulated by an external event whereas in the former it triggers by thought a motor order independent of the nerves and muscles. The collection of cortical activity is either extra-cranial, using electroencephalography, or intra-cranial with the implantation of electrodes in the cortex collecting the emitted potentials. The medical applications of the BMI aim to restore the mobility of one or more limbs following an accident or illness. LA Benabid developed a technique for cortical control of an exoskeleton to treat paraplegic patients. G Courtine and J Bloch propose another approach, which is to reactivate lumbar motor circuits spared during the accident. N Jarasse and G Morel support patterns made from the movements of the trunk and shoulder accompanying the desired movement of the amputated arm prosthesis. A Lecuyer developed OpenViB software applied to neurofeedback which allows the patient visualising the waves of his brain to bring them back to a standard by training which improves motor deficits and mental disorders. To restore vision in the event of loss of photoreceptors, S Picaud implemented a strategy consisting of reintroducing visual information into the neuronal circuit using an electronic chip implanted in the epi or sub-retinal to stimulate the ganglion cells and reach the visual cortex. All this research concerns an isolated number of patients rarely studied in normal living conditions. In order to move to the industrial stage, challenges must be faced: better knowledge of the neuronal networks, developing the detection of neuronal signals with thinner, more resistant electrodes assembled in matrices by positioning a very large number on the surface of the cortex, progress in computer science and data analysis. All these techniques raise ethical problems, the 3 main ones being the collection of neuronal activity which will preserve its personal character, the refusal of any coercion towards the patient, and the optimisation of the devices so that they do not get the power to decide. This report leads us to recommend public support for academic research and start-ups, the creation of a network to bring together the research units working in the field, the refusal of an autocracy made possible by the development of digital technology.

## Introduction

L'exploration du système nerveux est au centre d'une considérable effervescence technologique. Un domaine retient particulièrement l'attention, celui des interfaces cerveau-machine (ICM). Une interface cerveau-machine (ICM) aussi appelée interface cerveau-ordinateur (ICO) ou encore interface neuronale directe (IND), désigne un moyen de communication utilisant l'activité cérébrale. Cette approche technologique s'effectue de manière indépendante des nerfs périphériques et des muscles, les périphériques habituels du cerveau. Le but ultime d'une ICM est de fournir au cerveau un autre intermédiaire de communication sous contrôle de l'utilisateur. Ce champ multidisciplinaire ouvre des voies thérapeutiques nouvelles pour des affections neurologiques ou psychiatriques dont la gravité reste souvent sans recours.

Ce document est issu des auditions de plusieurs spécialistes français et étrangers du domaine par un groupe d'étude composé d'académiciens de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie des technologies, constitué pour établir l'état de la recherche sur les ICM en France. Après avoir défini le concept d'ICM, il sera fait référence à cinq exemples significatifs de ces travaux. Un second chapitre tente une revue de l'état de l'art des technologies mises en œuvre dans ce type de système ainsi que de quelques-uns des verrous technologiques rencontrés, dont la levée est un préalable au passage du stade expérimental où nous sommes actuellement au stade industriel, c'est-à-dire la production à une échelle commerciale des dispositifs médicaux sélectionnés. Dans une dernière partie et comme, aussi, pour toutes les techniques médicales nouvelles, la question se pose de définir les problèmes éthiques soulevés et les contraintes qui s'ensuivent. Enfin, le rapport fait un certain nombre de recommandations qui lui paraissent nécessaires pour maintenir la France dans la course à l'innovation qui caractérise ce domaine en pleine expansion.

## **1- Interfaces cerveau-machine : concept et essais d'applications médicales**

### **Historique**

Eberhard Fetz, en 1969, est le premier à rapporter qu'un singe apprend très vite à commander le déplacement d'un curseur sur un écran par la seule activité des neurones du cortex moteur, c'est-à-dire les trains de potentiels d'action émis par ces neurones lors d'un mouvement (1). Cette observation démontre que la commande volontaire neuronale d'une ICM est possible. Dans les années 1980, l'équipe de John Donoghue développe, chez le primate non humain, des techniques d'enregistrement de l'activité neuronale provenant des aires corticales à fonction motrice et les utilise pour contrôler des équipements (2).

Miguel Nicolelis franchit une étape supplémentaire, il entraîne des singes à atteindre des objets présentés sur un écran d'ordinateur. Leurs « intentions d'agir » sont décodées et transmises à un bras robotisé dont ils ne peuvent voir le mouvement. Par la suite les singes apprennent à contrôler les mouvements du bras robotisé en le regardant. Finalement, les singes s'alimentent en se servant du bras robotisé entièrement piloté par la pensée. Le cerveau du singe se réorganiserait en incluant la représentation du bras robotisé comme extension de son propre membre (3).

Plusieurs techniques d'ICM, avec implantation d'électrodes dans les aires motrices, ont été mises au point dans le but de restaurer la mobilité chez l'être humain (tétraplégie, syndrome d'enfermement.). Ainsi, le « Brain Gate System » utilisé dès 2000, consiste à entraîner le patient dont les capacités à communiquer sont altérées, à imaginer qu'il a sous la main une souris d'ordinateur. Par la pensée, il déplace un curseur sur un clavier virtuel situé sur un écran. Il forme des mots avec des lettres ou choisit des mots prédéfinis pour composer des phrases. On cite le cas de Matthew Nagle, patient tétraplégique, qui contrôlait un bras robotisé, un curseur d'ordinateur, l'éclairage, la télévision (4).

A côté de ces ICM invasifs, plusieurs chercheurs ont développé des techniques de collecte de l'activité cérébrale moins invasives. Il s'agit essentiellement de l'électroencéphalographie (EEG) et aussi des techniques de neuro-imagerie telles l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ou la magnétoencéphalographie (MEG).

## Description d'une ICM

Une ICM forme le plus souvent un système en boucle fermée, incluant six étapes principales (5) :

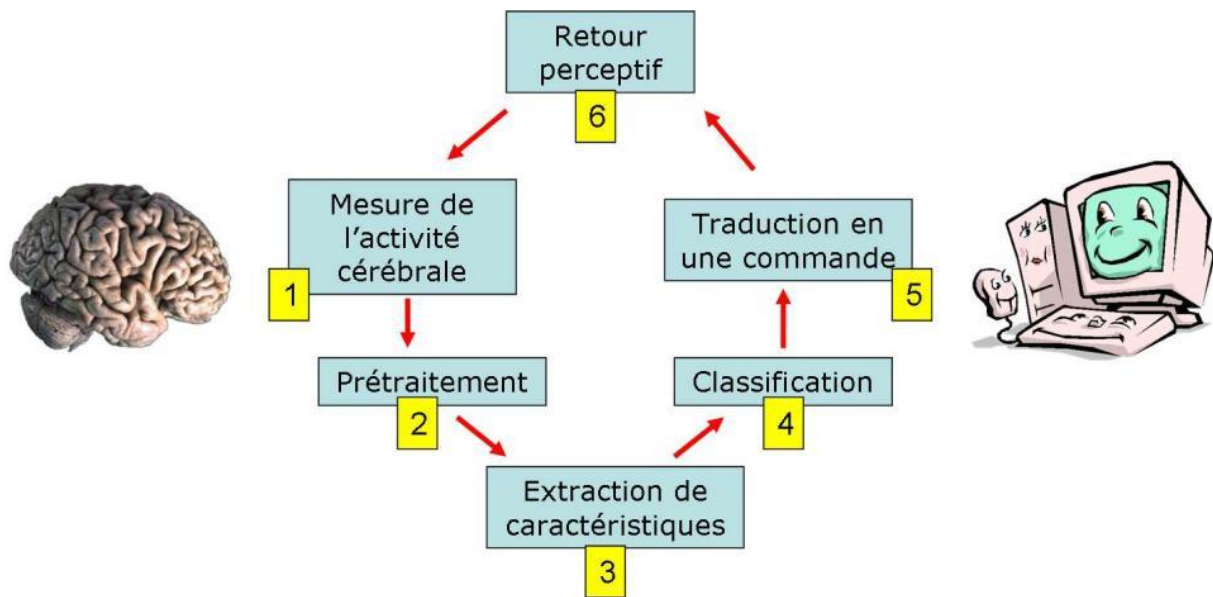


Figure 1 : Exemple d'Interface cerveau-machine d'après (6)

*1-Collecte et Mesure de l'activité cérébrale.* Les méthodes d'enregistrement peuvent être invasives ou non. Les premières font appel à différents types de grilles d'électrodes directement implantées dans les zones d'intérêt corticales (aires à fonction motrice, visuelle, auditive...). Les électrodes sont au contact des neurones et captent les potentiels d'action qu'ils émettent. Ces derniers, par leur organisation, sous-tendent les codes formant les messages centraux (intention, idées...).

Même si ces méthodes opèrent au plus près de la signalisation centrale, elles recèlent de nombreux inconvénients : déplacements et pertes de contact neuronal, gliose, infections.

Parmi les méthodes non invasives il faut citer les techniques de neuro-imagerie (IRMf, MEG) mais l'EEG demeure la méthode plus utilisée ; elle mesure, grâce à des électrodes, les micro-courants présents en surface du cuir chevelu. L'électrocorticogramme (EcoG) est un EEG réalisé au contact direct du cortex cérébral, il est partiellement invasif.

*2-Prétraitement.* On élimine, grâce à des filtres spatio-temporels, les activités parasites musculaires et oculaires.

*3-Extraction de caractéristiques.* Il s'agit d'extraire d'un grand nombre de signaux, des caractéristiques (ou motifs) concernant une puissance donnée dans une bande de fréquence. Ainsi, imaginer un mouvement déclenche une activité  $\mu$  ou  $\beta$  dans les aires motrices, mais les caractéristiques (ou patterns) de l'activité motrice imaginaire sont de plus faible intensité que celles de la motricité réelle.

*4-Classification.* Cette étape consiste à attribuer, grâce à un algorithme et une valeur seuil, une classe au vecteur de caractéristiques qui représente le type de tâche mentale effectuée par l'utilisateur de l'ICM.

*5-Traduction en commande.* L'information est traduite en commande selon l'application recherchée. La commande s'opère grâce à un système émetteur-récepteur avec ou sans fil.

*6-Retour perceptif.* Cela correspond à la fermeture de la boucle de rétroaction permettant au sujet d'apprendre à contrôler son activité cérébrale ; sans ce feedback il n'en est pas capable. C'est la base du principe de neurofeedback.

## **ICM asynchrones et synchrones**

Dans l'utilisation d'*une ICM asynchrone*, le sujet interagit avec le système quand il le décide en modifiant volontairement son activité cérébrale (EEG) (6). Les signaux de commande sont continus et permettent un contrôle progressif tel celui d'un curseur. Plusieurs signaux sont utilisés :

(1) *Les Potentiels corticaux lents (SCPS : Slow Cortical Potential Shifts)*. Ce sont des variations progressives du potentiel cortical moyen (1 à 2 Hz pendant quelques secondes), elles sont liées à des états mentaux (disponibilité...). La plupart des sujets apprennent à contrôler, par feedback, ce potentiel et à en provoquer une variation positive ou négative qui est ensuite transformée en commande par l'ICM ;

(2) *L'Activité oscillatoire sensorimotrice*. Elle est enregistrée à l'aplomb des aires motrices et se modifie durant l'activité motrice et aussi lorsque le sujet imagine un mouvement. L'énergie de ces signaux se situe dans les bandes de fréquences  $\mu$  (8-15 Hz) et  $\beta$  (15-25 Hz). Le sujet apprend, par feedback, à contrôler les variations de ces rythmes dans le cas de mouvements imaginés afin de piloter une ICM.

Dans *une ICM synchrone*, ce n'est pas l'activité spontanée du cerveau qui est enregistrée mais sa réponse à un stimulus (6). Ce dernier est détecté dans l'EEG et transformé en commande. On distingue deux types principaux de réponses cérébrales :

(1) *Les Potentiels évoqués visuels de bas-niveau (SSVERs : Steady State Visual Evoked Responses)*. Ils apparaissent dans le cortex visuel primaire après un stimulus visuel. Ces potentiels se manifestent avec une augmentation de l'amplitude du signal EEG dans la bande de fréquence correspondant à celle du stimulus. Les sujets apprennent à contrôler l'amplitude du SSVER grâce au feedback et à l'utiliser pour interagir avec l'ICM comme dans le jeu « Mind Shooter » ;

(2) *Les Potentiels évoqués par un événement (ERPs : Event Related Potentials)*. Les ERPs sont des signaux EEG de faible durée engendrés par une réponse cérébrale à des stimuli externes (visuel, auditif, tactile). Un des plus utilisés est l'*ERP de type P 300* qui apparaît 300 ms après le stimulus et est relié à une tâche cognitive. Dès lors, la détection de l'ERP type 300 est traitée par l'ICM pour générer des commandes binaires.

## **Vers des applications médicales**

Parmi les domaines d'application, le domaine médical vient naturellement à l'esprit où les ICM permettent à des personnes handicapées motrices (amputation, hémiplégie, paraplégie, AVC, sclérose latérale amyotrophique...) de contrôler une prothèse, un exosquelette et divers dispositifs. Ils offrent également des perspectives thérapeutiques pour les déficits sensoriels. C'est le cas, depuis 1975, pour la surdité avec les implants cochléaires et aussi pour la perte de la vision avec les implants rétiniens. Ces implants n'impliquent pas comme première étape la

commande de l'activité corticale, mais la réponse corticale à un stimulus, ce qui en fait des ICM à effet immédiat dites « synchrones ». On a également recours à des ICM, via le neurofeedback, dans le traitement de pathologies telles que le trouble avec déficit de l'attention et hyperactivité chez l'enfant (TDAH) ou certaines dépressions. A titre d'exemple nous décrivons ci-dessous cinq applications actuellement en développement. Il existe d'autres domaines d'utilisation des ICM : divertissements, multimédias, neuromarketing et applications militaires qui ne sont pas traités ici.

### **Tétraplégie, ICM et exosquelette**

Louis-Alim Benabid (Clnatec, Grenoble) développe une ICM destinée à suppléer l'absence de mouvement et de locomotion chez des patients tétraplégiques porteurs de lésion spinale en C4-C5 (7). Cette ICM repose sur un système qui comprend deux implants cérébraux avec chacun 64 électrodes positionnées en épidual au-dessus de la représentation somatotopique du membre supérieur. Les signaux enregistrés par cette électrocorticographie épidual sont traités en ligne par un algorithme de décodage approprié. Ils sont envoyés ensuite, par transmission sans fil, à un exosquelette qui appareille le patient. Ces signaux électriques sont « isomorphes » à « l'intention ou la volonté d'agir » du sujet et assurent la commande et le contrôle de l'effecteur. Ce dernier est principalement l'exosquelette utilisé au laboratoire mais il peut être aussi un avatar virtuel utilisé à domicile. Pendant les 24 mois d'expérimentation, les deux patients inclus dans cette étude se sont entraînés à de nombreuses tâches mentales pour accroître le nombre de degrés de liberté (mouvements indépendants les uns des autres), en matière de mouvements et de locomotion.

A ce jour, les patients contrôlent « corticalement » un programme qui simule la marche et autorise certains mouvements bi-manuels et polyarticulaires du membre supérieur. Ces mouvements, ayant jusqu'à huit degrés de liberté concernent l'atteinte et le toucher d'objets ou la prosupination et la rotation du poignet.

Plus particulièrement pour la locomotion, la partie de l'exosquelette correspondant aux membres inférieurs est robotisée et fonctionne de façon quasi autonome. Le patient commande de façon cérébrale un « je marche ou je m'arrête » en déclenchant un commutateur qui est un logiciel de marche humanisée automatisée.

Des améliorations sont envisagées. Il y a la perspective de développer une main capable de préhension pilotée par ordinateur qui donnerait deux degrés de liberté supplémentaires (ouverture et fermeture de la main). Une autre difficulté concerne l'équilibre. Actuellement la marche nécessite que le patient soit soutenu par un système suiveur. L'exosquelette maintient l'équilibre vers l'avant mais pas sur le côté, le robot ne peut pas se positionner en abduction. Une solution consiste à mettre au point un « épisquelette » sur lequel on greffe des moteurs des articulations notamment pour la hanche. Une autre approche serait d'utiliser les hanches de type Boston Dynamics déjà fonctionnelles chez des chiens robots.

Cette démarche ouvre la perspective d'une réhabilitation pour les patients tétraplégiques. Elle s'appuie sur la mise en œuvre d'une ICM constituée d'une neuroprothèse, formée d'un exosquelette à quatre membres, commandée par le patient de façon centrale via une échographie épidual. Ce dispositif jouit jusqu'à huit degrés de liberté en termes de mouvements et est utilisable au moins sept semaines sans recalibrage.

## **Paraplégie, stimulation électrique des circuits locomoteurs et entraînement volontaire**

Pour recréer de la locomotion volontaire chez les paraplégiques Grégoire Courtine et Jocelyne Bloch (EPFL-CHU, Lausanne) proposent une autre approche (8). En s'appuyant sur le modèle du rongeur paraplégique, ils montrent qu'il est possible de réactiver les circuits locomoteurs lombaires par la stimulation électrique couplée à l'apport de sérotonine. Mais, surtout, grâce à la technique CLARITY qui rend transparent le cerveau et la moelle épinière, G Courtine a découvert l'existence de fibres nerveuses descendantes épargnées venant du cortex moteur et gagnant les circuits locomoteurs lombaires. Dès lors l'entraînement volontaire, facilité par un robot qui suspend l'animal et allège les effets de la gravité, consiste à la fois à stimuler les racines postérieures liées aux circuits lombaires et à créer de la motivation. Il en résulte un accroissement de la repousse neuronale de ces fibres résiduelles entre le cortex moteur, le tronc cérébral et la moelle lombaire. Au plan clinique on observe une locomotion volontaire non automatique.

Ces données ont permis de valider le concept chez l'homme. Huit paraplégiques incomplets en phase chronique (1 à 13 ans) ont bénéficié de ce protocole. Le champ des électrodes de stimulation est placé sur les six derniers centimètres de la moelle. Pendant les séances d'entraînement les sujets sont supportés par un robot. Après six mois la plupart d'entre eux ont récupéré une marche possible mais limitée et poursuivent les séances de stimulation en dehors du laboratoire.

A terme, le souhait de ces chercheurs est d'implanter des champs d'électrodes sur la moelle épinière et d'autres sur le cortex moteur et de les relier par des ponts électroniques pour court-circuiter la lésion du système nerveux et aider la fonction des jambes réalisant ainsi une prothèse d'aide à la marche.

## **Patrons supports des coordinations motrices et commande de prothèse**

Au sein de l'équipe Agathe (Inserm, CNRS, Université Pierre et Marie Curie), Nathanael Jarasse et Guillaume Morel dans leur approche robotique chez un amputé du membre supérieur évitent de faire appel à la commande centrale du bras robotisé via le cortex moteur (9). Ils s'appuient sur ce qu'ils dénomment « le langage du corps humain ». À cette fin, lorsque le sujet décide de guider la prothèse vers une cible, ils décryptent, grâce à des capteurs placés du côté du bras amputé, les signaux émis par les mouvements du tronc, de l'épaule et de la partie supérieure de ce bras. Ces signaux contiennent, en termes de codage, les patrons supports des coordinations motrices capables d'engendrer le mouvement de guidage du membre supérieur normal. Ils injectent donc « le langage de cette coordination motrice » dans le bras robotisé. La prothèse devient, dès lors, capable de décoder et interpréter ces informations et de déterminer comment compléter le mouvement naturel.

À titre expérimental ils montrent, chez un individu sain avec un coude bloqué par un exosquelette (verrouillage du coude normal mimant l'amputation) que le bras robotique suit la trajectoire que le bras normal suivrait naturellement.

L'équipe Agathe travaille également sur la question du bouclage sensoriel (feedback). Comme l'indiquent les chercheurs « la prothèse peut parler en retour » grâce à des vibreurs installés sur le bras valide du patient. Ce bras reçoit ainsi des signaux vibratoires lui indiquant l'orientation de la main robotisée, ce qui permet de positionner la prothèse avec précision et de s'assurer qu'elle est bien placée en « ressentant les informations » qu'elle reçoit.

## **OpenViBE, Signaux centraux et Handicaps, Neurofeedback**

Les travaux d'Anatole Lécuyer et de l'équipe HYBRID (Inria, Rennes) ont débouché sur le développement du logiciel OpenViBE, devenu depuis 2009, un des standards dans le secteur des logiciels faciles à utiliser pour faire de l'interfaçage cerveau-machine et, plus particulièrement, dans les applications médicales du neurofeedback (10).

Une application de OpenViBE, dans le cadre de handicaps sévères (syndrome d'enfermement, sclérose latérale amyotrophique évoluée), concerne une matrice de lettres à épeler par la pensée (« matrix speller »). Elle est basée sur l'utilisation de l'ERP type P300, potentiel évoqué cortical, qui se manifeste lorsque survient un événement attendu par le sujet. Dans la matrice les lettres clignotent et le sujet doit se concentrer sur celle qu'il souhaite sélectionner en comptant les occurrences de cette lettre. L'attention portée par le sujet sur une lettre va entraîner l'apparition de la P300 sur l'EEG et il est alors possible d'en déduire la lettre sélectionnée.

Mais un des points forts de l'équipe d'Anatole Lécuyer est de développer des logiciels destinés à appliquer le neurofeedback au plan thérapeutique. L'idée est de corriger, chez certains patients, les ondes cérébrales déviantes par rapport à la population normative. Le sujet s'entraîne à ramener les ondes cérébrales visualisées par l'EEG à une certaine norme et ainsi obtenir des effets positifs sur la pathologie. Un exemple classique est celui du patient placé face à un écran montrant un ballon qui monte et qui descend. S'il réussit à développer l'onde cérébrale appropriée et correctrice de celle liée à la maladie, le ballon monte et s'il n'y arrive pas le ballon descend. En s'entraînant le patient met en place les connexions cérébrales de la normalité et le ballon monte.

Avec le projet « Hemisfer » cette équipe introduit une démarche encore plus originale en combinant, dans la rééducation par le neurofeedback, EEG et IRM. L'intérêt de ce couplage réside dans la complémentarité de ces techniques en termes de résolution, l'EEG pour l'aspect temporel et l'IRM pour l'aspect spatial.

Les pathologies visées concernent essentiellement : (1) les déficits moteurs associés aux AVC où le sujet va s'entraîner à produire des rythmes  $\alpha$  et  $\beta$  sur les aires motrices ; (2) le trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) où le sujet s'efforcera, par son attention, d'instaurer des rythmes  $\alpha$  et surtout  $\beta$  pour contrecarrer le rythme  $\theta$  trop puissant dans les régions frontales et cingulaires ; (3) la dépression résistante où le sujet tentera de corriger l'asymétrie frontale  $\alpha$ .

Il faut citer d'autres applications. C'est le cas d'un simulateur d'apprentissage chirurgical avec une interface de retour à l'effort. Le but, ici, est de maîtriser la charge cognitive lors d'un geste opératoire. Un autre exemple renvoie à la combinaison EEG, ICM et réalité augmentée où le sujet peut voir son cerveau « en action » et essayer de mobiliser telle ou telle zone et déclencher tel ou tel type d'activité cérébrale...

## **Evolution des implants rétiniens**

Dans le cadre du traitement de la perte de la vision, de forts espoirs sont fondés sur l'utilisation des implants rétiniens. Serge Picaud, de l'Institut de la Vision à Paris, fait le point sur les données actuelles concernant ces implants, autres formes d'ICM.

Parmi les maladies à l'origine de la perte de la vision, il y a celles dues à l'altération des photorécepteurs rétiniens (bâtonnets et cônes) telles : la DMLA et la rétinopathie pigmentaire et celles dont la cause relève d'une dégénérescence des cellules ganglionnaires comme la rétinopathie diabétique ou le glaucome.



Pour restaurer la vision en cas de perte des photorécepteurs, la stratégie consiste à réintroduire des informations visuelles dans le circuit neuronal en utilisant une puce électronique implantée en épi ou sous-rétinien afin de stimuler les cellules ganglionnaires et atteindre in fine le cortex visuel.

Dans le cas des implants épirétiniens, José Alain Sahel et Pierre Olivier Barale ont proposé un dispositif original (11). Dans celui-ci, les patients portent une paire de lunettes munies d'une caméra faisant une photo, celle-ci est envoyée à un microprocesseur qui transforme l'image en une matrice de codes de stimulation électrique, elle-même transmise à un boîtier électronique. Ce dernier transforme ces codes en véritables courants électriques diffusant vers une petite plaque de 60 électrodes « clouée » sur la rétine afin de stimuler les cellules ganglionnaires. Ce dispositif permet aux patients de localiser un carré sur un écran. Certains parviennent à lire des mots. Cependant, cette technique n'a pas encore atteint un pouvoir résolutif de 600 pixels indispensable pour que les patients puissent reconnaître un visage ou se mouvoir de façon autonome.

Dans le cas des implants subrétiniens, une puce de silicium est glissée sous la rétine. Elle est constituée d'unités porteuses d'une électrode de stimulation centrale entourée de photodiodes avec un amplificateur à grille de masse encerclant ces unités (12). Le faisceau lumineux fournit à la fois l'énergie et l'information. Ce dispositif a été testé chez le rat aveugle avec la lumière infrarouge et a induit des potentiels d'action dans le cortex visuel. Le projet chez l'homme, conduit par Yannick Lemer, comprend une paire de lunettes équipée d'une caméra/vidéoprojecteur qui capte les images et les transforme en patterns lumineux infrarouges et les projette sur le fond d'œil. La puce subrétinienne est alors activée par les infrarouges qui fournissent les patterns et la puissance. Des essais précliniques menés chez le primate aveugle révèle que la stimulation induit des potentiels d'action et qu'une cellule ganglionnaire répond à un pixel. Les essais cliniques ont inclus des patients atteints de DMLA. Ce dispositif permet de reconnaître des formes, des objets et des lettres. L'objectif, cependant, est d'accroître la résolution de l'implant en tapissant le fond d'œil avec plusieurs petits implants.

Alternativement, Serge Picaud a développé la thérapie optogénétique en insérant un canal ionique photosensible présent dans une algue dans un virus vecteur puis en l'injectant dans les cellules ganglionnaires, les transformant ainsi en photorécepteurs. Dans ces conditions, les cellules ganglionnaires stimulées avec de la lumière génèrent des potentiels d'action (13).

## **Conclusion**

La mise en œuvre des différents types d'ICM est susceptible, à partir de signaux centraux (intention, imagination..), de produire des signaux de commande pour de nombreux dispositifs médicaux : curseur, prothèses robotisées (mains, exosquelettes...), fauteuils roulants automatisés, robots mobiles autonomes ou non, « matrix speller », interaction avec des environnements virtuels... Alternativement, via les implants rétiniens ou cochléaires, le recours aux ICM vaut aussi pour les déficits sensoriels.

## **2- Les interfaces cerveau-machine : les défis technologiques à affronter**

Le lancement des grands programmes scientifiques BRAIN (14) aux États-Unis et Human-BRAIN en Europe ont suscité un grand intérêt de la part des journaux scientifiques spécialisés mais aussi des media plus généralistes et, même, du grand public (15). Ces programmes visent une description détaillée de la structure et de l'organisation du cerveau humain, et de son fonctionnement. Souvent présentés comme la nouvelle frontière de la connaissance dans le domaine biologique, les travaux scientifiques financés par ces grands programmes ont généré un regain d'attention pour un ensemble de développements technologiques, parmi lesquels les ICM dont l'état de lieux a été magistralement dressé récemment (16).

Dans cet article, les auteurs rappellent les barrières qui ont limité les succès passés de cette discipline et décrivent l'entrée aux côtés des acteurs historiques qui l'ont marquée comme la DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency) (17, 18), agence du département de la Défense des États-Unis chargée de la recherche et développement des nouvelles technologies, de nouveaux investisseurs privés, souvent issus de la Silicon Valley. Ces investisseurs et les compagnies qu'ils financent partagent une même vision : obtenir des avancées technologiques majeures dans le domaine des dispositifs d'enregistrement, d'analyse et d'utilisation des ondes provenant du cerveau ; en poussant la technologie à ses limites, proposer de nouvelles applications cliniques pour soigner une grande variété de patients, des maladies neurodégénératives et des suites de traumatismes jusqu'aux déficits auditifs ou de vision, et au-delà.

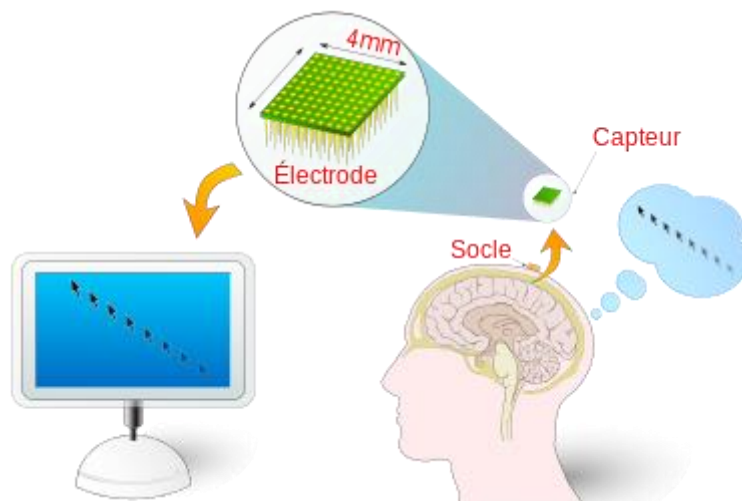


Figure 2 : Schéma d'une interface neuronale directe (source : Wikipédia)

### Les progrès de l'ingénierie neuronale

Les origines de l'ingénierie neuronale remontent aux premiers essais d'enregistrement de l'activité électrique des neurones dans les années 50 quand des électrodes ont été implantées dans le cortex de singes Rhésus pour mesurer l'amplitude des ondes qu'il émet (19). L'amélioration ultérieure des techniques d'enregistrement a permis de doubler le nombre de neurones enregistrés approximativement tous les 7 ans, selon une règle comparable à la loi de Moore mais avec une progression bien plus lente. Les toutes premières applications cliniques des ICMs se sont centrées sur la restauration des perceptions de patients souffrant de déficits sensoriels. Une des études pionnières a été les travaux conduits sur les implants cochléaires dans les années 70 qui ont mené à un changement de paradigme majeur pour les patients malentendants à partir des années 80 (20).

En parallèle aux développements sur les implants cochléaires l'application d'un courant électrique sur le cortex visuel de patients aveugles en utilisant des électrodes de surface a conduit au développement de prothèses de la vue, permettant à des personnes aveugles d'apprendre à reconnaître des objets simples (21). Il s'agissait dans ces deux cas de fournir au cerveau des signaux générés de manière externe, capables d'y produire un effet similaire aux capteurs humains habituels suivi des mêmes résultats fonctionnels.

Plus tard la mise au point de systèmes d'enregistrements multicanaux des signaux du cortex a permis de contrôler le mouvement d'un bras robotisé avec de multiples degrés de liberté (22). A la différence des précédents exemples il s'agit là d'une ICM où l'on capture un signal du cerveau, et dont par contre l'effet est externe.

## **Nouveaux défis**

Comme l'ont bien montré les avancées spectaculaires rappelées ci-dessus, chaque système nécessite l'identification et l'enregistrement de signaux spécifiques des neurones impliqués. L'expérience du passé montre que la mise au point de nouvelles applications à finalité médicale passera par des ruptures dans au moins trois domaines différents :

- (i) L'avancée des connaissances dans les neurosciences d'abord qui permettra de mieux connaître les réseaux neuronaux impliqués dans les processus recherchés.
- (ii) Le développement de systèmes de détection des signaux neuronaux comme des électrodes plus fines, plus résistantes et assemblées dans des matrices capables d'en positionner un très grand nombre à la surface du cortex en permettant une densité de plus en plus importante de sites d'enregistrement et de résolution spatiale.
- (iii) Les avancées dans le domaine de l'informatique et de l'analyses des données.

## **Les électrodes**

Les modalités non-invasives comme l'électroencéphalogramme (EEG), la tomographie à émission de positron (PET) ou l'imagerie fonctionnelle à résonance magnétique n'ont pas la résolution spatiale suffisante pour recueillir les signaux électriques émis par les neurones individuels d'un circuit neuronal.

Pour aller vraiment plus loin, il faut implanter directement dans la boîte crânienne les systèmes d'électrodes et les microprocesseurs de pré-traitement auxquels elles sont connectées par une étape de chirurgie lourde. Ces réseaux d'électrodes, leur configuration, leur localisation, etc. nécessitent de grands développements. On note cependant que la mise au point d'électrodes endovasculaires ou de systèmes d'électrocorticogramme de surface, objets moins invasifs, sont le sujet de programmes de recherche en cours et d'expérimentation.

Un autre défi est celui de la qualité des enregistrements obtenus avec les électrodes implantables actuelles qui se dégrade au cours du temps suite à la présence des cellules gliales entourant les neurones qui, en se multipliant, diminuent le contact entre ceux-ci et les sondes, ou de réactions de rejet immunologique et de dégradation des systèmes eux-mêmes. On ne peut donc enregistrer les signaux que pendant quelques mois ou au mieux une année, même si l'utilisation de matériaux compatibles ou de câbles ultrafins prévus pour diminuer les phénomènes de cisaillement ont montré récemment des améliorations substantielles (23).

## **La composante informatique**

Par définition la détection des signaux neuronaux ne constitue que la moitié d'un système ICM. Ces signaux doivent pouvoir être transmis à un ordinateur en utilisant soit une connexion à fil

ou mieux encore, sans fil. La connexion filaire implique un passage intracrânien, difficile à poser et source de contaminations biologiques. Les systèmes sans fil n'exposent évidemment pas à ce type de problème mais en créent toute une série d'autres, par exemple la largeur de bande disponible, la sécurité et la nécessité d'implanter une pile – qui ne pourra produire du courant électrique que pendant quelques mois si elle doit apporter l'énergie à un système très consommateur- et devra donc être changée au bout d'un certain temps. Pour donner un ordre de grandeur on peut calculer qu'un système basé sur 100.000 électrodes nécessitera un protocole de transmission aussi rapide qu'une connexion Thunderbolt TM 3 (Apple, Inc & Intel, Inc.), aujourd'hui considérée comme la plus rapide sur le marché grand public. La largeur de bande pourrait être drastiquement réduite par la mise en place d'un microprocesseur de pré-traitement, en diminuant la taille des données à transmettre, mais, à son tour, cette possibilité implique la mise au point de systèmes beaucoup plus complexes, limitant sans doute le nombre d'électrodes disponibles et augmentant grandement le volume nécessaire, une situation problématique pour un système devant être positionné à l'intérieur du crâne. De plus il faudra peut-être limiter la chaleur dissipée localement par le microprocesseur.

Les systèmes peuvent actuellement suivre quelques centaines de neurones localisés dans une région précise du cerveau. Les systèmes ICMs de demain nécessiteront d'enregistrer des dizaines si ce n'est des centaines de milliers d'unités, provenant peut-être de régions éloignées les unes des autres sur le cortex. Cela pose des questions d'ingénierie mais aussi de chirurgie comme on l'a vu plus haut, à ce jour insurmontables.

### **L'analyse du signal**

L'analyse des données récupérées par ces systèmes complexes est un autre axe de travail, compte tenu de la nature hautement parallèle des enregistrements provenant d'unités individuelles séparées. En général, on utilise quatre étapes pour décoder l'activité neuronale : (i) la filtration du signal pour diminuer le plus possible le bruit de fond ; (ii) la détection des points de transition de neurones d'un état à un autre (spike) et leur tri, la forme des trains d'ondes détectés pouvant être quantifiée sous forme d'expression de neurones individuels. (iii) Enfin ces trains d'ondes doivent être décodés pour fournir l'information qu'ils contiennent, par exemple un signal de contrôle. Si les deux premières étapes sont bien connues et résolues avec des systèmes capables de fournir des signaux dont le rapport au bruit de fond est suffisamment élevé, l'identification de l'information contenue dans les spikes reste un axe de recherche actif, sans solution optimale claire et repose aujourd'hui sur des systèmes semi-automatisés qui demandent encore un grand savoir-faire du chercheur. Le tri et l'identification des spikes ne sont pas strictement nécessaires pour décoder certaines informations, et le pattern de l'activité spatiotemporelle peut suffire, mais si c'est le cas on réduit par la même l'information contenue dans les données recueillies.

Le traitement (processing) en temps réel des systèmes d'enregistrements hautement parallèles reste un défi important.

Parmi les technologies prometteuses on étudie actuellement la possibilité de ne plus se baser sur des unités de traitement universelles (CPUs), comme dans nos ordinateurs, mais d'utiliser des circuits intégrés spécifiques des applications envisagées effectuant un nombre limité d'opérations du type du *Tensor processing unit* (TPU) de manière bien plus efficace qu'un processeur universel, système développé par Google pour accélérer les charges computationnelles de *machine learning*. Une autre option à l'étude est celle des cartes

graphiques des ordinateurs. On peut penser que la solution pour décoder l'activité neuronale sera basée demain sur des *decoding processing units* spécialisées.

## **La conception des ICMs**

L'évolutivité physique des systèmes ICMs pose aussi une question difficile. Le cerveau étant une structure tri-dimensionnelle, la mise au point et la fabrication de systèmes tridimensionnels de structure complexe pose un problème de fabrication compliqué. Les structures actuellement proposées pour positionner de nombreuses électrodes sont généralement fixes et difficiles à adapter à des personnes différentes. Elles nécessitent de plus la création d'un nouveau modèle pour chaque nouvelle génération d'appareil. La solution à ces problèmes passe par la modélisation et l'optimisation du système de traitement de l'information qui corrige par le calcul la non-optimisation du système physique d'ICM mais il est à noter que cela est de plus en plus complexe au fur et à mesure que l'on augmente le nombre de points de mesure et la résolution spatiale recherchés.

## **Conclusion**

Des dizaines d'année de recherche en neurosciences ont été nécessaires pour développer les outils utilisés pour tester la complexité des signaux électriques du système nerveux et pour la mise au point de plusieurs applications cliniques qui fonctionnent. Nos systèmes électroniques actuels, de plusieurs ordres de magnitude plus petits que les neurones, mais doués d'une vitesse de traitement du signal bien supérieure, restent toutefois incapables de mimer la complexité des systèmes neuronaux. Si la recherche en ingénierie neuronale a pu au fil du temps améliorer la largeur de bande des interfaces, la progression de ces développements reste très éloignée de celle de l'industrie des puces de silicium. Au rythme des avancées actuelles, l'enregistrement simultané d'un million de neurones, le but fixé par la DARPA, reste encore très éloigné dans le temps.

Il faut toutefois noter qu'à la recherche académique qui a jusqu'à présent conduit les avancées technologiques successives dans ce domaine, s'ajoute depuis quelques années l'intérêt- et les financements – d'un certain nombre d'entreprises technologiques, principalement mais pas seulement, dans la Silicon Valley (pour une revue de ces start-ups voir (16)).

Le décodage des circuits neuronaux est aujourd'hui une des tentatives contemporaines les plus difficiles, qui ne sera pas résolu du jour au lendemain seulement par l'enthousiasme et le zèle des entreprises de la Silicon Valley. La plupart des challenges d'ingénierie rappelés ci-dessus devront être résolus par des programmes de recherche et développement ciblés, en particulier ceux qui entourent la miniaturisation et le fonctionnement en parallèle des systèmes d'enregistrement des signaux.

L'arrivée de nouveaux entrepreneurs qui s'intéressent à ces sujets des neurosciences doit être encouragée et nous sommes persuadés que des avancées substantielles vont arriver dans les années à venir. Les annonces de Neuralink, la start-up d'Elon Musk, qui ont fait la première page des journaux en juillet 2019 et septembre 2020 semblent bien le montrer, même si d'autres frontières sont encore à franchir (24).

### **3- Problèmes éthiques soulevés**

L'interface cerveau-machine compte de nombreuses applications médicales analysées plus haut et soulève des problèmes éthiques de deux ordres, ceux qui relèvent de la conduite du médecin vis-à-vis de son malade, quelle que soit l'affection dont il souffre, et ceux qui sont propres à cette technique du fait des malades auxquels elle s'adresse (25, 26).

Dans la première catégorie, quatre principes sont essentiels. Le premier est l'autonomie de la personne. Le patient est-il en capacité de prendre une décision raisonnée, libre, informée, ce qui nécessite du médecin d'utiliser un langage compréhensible du niveau des connaissances du patient. Il s'agit d'un principe général d'éthique médicale, celui du consentement éclairé. Il s'y ajoute la mise en garde vis-à-vis des informations inexacts circulant dans les médias et les réseaux sociaux. Le deuxième principe exige du médecin qu'il ait la certitude que les traitements proposés, même s'il pense qu'il s'agit là d'une avancée scientifique dont il importe de connaître les résultats, ne doivent en rien être susceptibles de nuire au patient et d'aggraver son état plutôt que de l'améliorer. La troisième exigence est celle de la bienfaisance. Le médecin doit toujours évaluer le rapport bénéfice/risque des traitements proposés. Avant de les prescrire, une question simple se pose : quel bénéfice réel vais-je apporter au malade ? - La quatrième règle à respecter est celle de la justice, autant vis-à-vis de l'individu que de la société. Depuis les chartes de Nuremberg et d'Helsinki et la création des comités d'éthique, les intérêts de l'individu et ceux de la société doivent être mis en balance. L'intérêt de la société est de savoir comment on alloue une ressource rare et coûteuse telle que les soins et les technologies de haut niveau. L'intérêt de l'individu fait référence aux inégalités, aux discriminations que l'on pourrait être amené à observer en cas d'application d'une technique à un nombre limité de patients afin de les améliorer alors que d'autres qui sont dans la même situation en seraient exclus. Un exemple récent a été la crainte des médecins lors de l'épidémie de covid-19 de ne pas pouvoir prodiguer à tous les patients les soins jugés indispensables si les lits de réanimation et les médicaments venaient à manquer.

Les exigences énumérées ci-dessus sont générales et doivent être respectées dans toutes les décisions thérapeutiques. Les applications des techniques d'interface cerveau-machine en ont soulevé de nouvelles (27).

La première est la collecte de l'activité neuronale qui a un caractère personnel (28). Elle peut donc permettre à un tiers de l'utiliser à des fins autres que l'intérêt du malade si la boîte noire de l'interface est reliée à un serveur extérieur ou les données enregistrées volées par un « pirate ». Il s'agit de la problématique générale de l'accès de tierces personnes à des informations sur un individu : en est-il informé ? A-t-il le choix de l'autoriser ou non ? S'il choisit de le faire, a-t-il des informations sur l'utilisation de ces données (sont-elles gardées par la société qui les recueille, sont-elles vendues à de tierces parties) ? Ces questions sont souvent sans réponses. Cela rejoint la problématique de l'utilisation des données de masse (*Big Data*) qui, pour partie, est régie par une directive européenne, le règlement général pour la protection des données (RGPD). Mais les sociétés en question, étant pour la plupart extra-européennes, ne sont pas assujetties au RGPD et ne s'en préoccupent pas. On ignore aussi comment les données sont traitées : qui connaît les codes ? Qui connaît les sources ? Ces données sont-elles accessibles ? Comment en respecte-t-on le caractère privé ?

Un autre problème est celui de la coercition. Tout médecin a l'objectif de rendre son malade semblable à l'homme « normal », c'est-à-dire pourvu des capacités dont jouissent ses semblables en bonne santé. Mais certains patients ne souhaitent pas modifier leur situation que ce soit par inertie personnelle, ce qui est souvent le cas de personnes âgées ou par crainte que les améliorations proposées ne compliquent leur vie plutôt qu'elle l'améliore. On doit toujours respecter l'autonomie et ne pas offrir à un patient ce dont il ne veut pas. Le patient préfère-t-il

rester dans l'état où il est, ou faire l'effort de s'adapter à une nouvelle vie, toutes les techniques qui lui sont proposées nécessitant un apprentissage souvent très lourd ?

Comment va-t-on optimiser les dispositifs de telle sorte qu'ils soient au service des personnes et ne les rendent pas encore plus dépendantes ? Il est certain qu'un patient dont la mobilité est améliorée l'est souvent dans des conditions expérimentales et non dans la vie courante. On doit éviter une situation dans laquelle les initiatives du malade dépendraient uniquement du bon vouloir de son médecin. De plus, les algorithmes utilisés se perfectionnent à partir des données précédemment enregistrées (« machine learning ») et, ainsi, imposent des options dont la paternité ne revient plus à l'utilisateur. Qui décide la machine ou le malade ?

Enfin, même si on ne constate pas d'effets secondaires après l'implantation d'électrodes, on peut se demander si les zones voisines ne sont à l'abri d'aucune interaction.

En conclusion, ces principes éthiques restent du domaine de l'homme « réparé », mais écartent les techniques créant un homme « augmenté », c'est-à-dire doté de qualités nouvelles. Le risque, cependant, que les progrès des techniques actuelles conduisent au transhumanisme ne doit pas être mésestimé.

## **Conclusions et recommandations**

La recherche mondiale sur les ICM est en train d'exploser<sup>2</sup>, et l'arrivée de plusieurs entreprises technologiques de très haut niveau dans un paysage antérieurement seulement académique augure de développements rapides dans ce domaine très compétitif.

Alerté par quelques publications récentes d'origine anglo-saxonne déjà citées dans le rapport, le Groupe de travail interacadémique a souhaité faire un point de veille sur l'état des travaux menés sur ce sujet en France et, de façon moins approfondie, en Europe.

Des auditions effectuées il ressort que les travaux des chercheurs auditionnés (voir la liste complète en annexe) sont dans l'ensemble de bon niveau. Les comptes-rendus de plusieurs de ces auditions figurent également en annexe de ce document. Plusieurs d'entre eux ont fait état de résultats en particulier dans le domaine des logiciels de traitement du signal, même si dans l'ensemble la partie de mise au point proprement technologique sur les systèmes de récupération des signaux neuronaux ne semble pas être leur angle d'intérêt majeur. Il nous paraît toutefois que si l'utilisation des ICM est amenée à se développer pour des applications médicales d'intérêt, cette partie technologique en sera la clé.

Conscientes de l'état actuel de la recherche en France et dans le monde, l'Académie de médecine et l'Académie des technologies formulent les recommandations suivantes :

- 1- Soutenir la recherche académique en privilégiant les projets dans ce domaine soumis à l'Agence Nationale de Recherche et en mettant en exergue les progrès accomplis auprès des institutions régionales afin qu'elles participent à leur financement ;
- 2- Favoriser les créations de startups à partir des institutions publiques de recherche ou d'initiatives privées en les soutenant financièrement et en les aidant dans leurs démarches auprès d'investisseurs, ce que fait déjà l'Académie des technologies ;

---

<sup>2</sup> Cf <https://www.darpa.mil/news-events/2019-05-20>; <https://www.horizon2020.gouv.fr/cid141184/selection-de-l-era-net-chist>.

- 3- Créer une structure de réseau des équipes nécessitée par le caractère multidisciplinaire de ces travaux ;
- 4- Retenir ce thème dans les futurs programmes de recherches et développement européen H2020 et Horizon Europe, ce qui pourrait permettre aux équipes françaises de collaborer avec des équipes des autres Etats membres ;
- 5- Rappeler à l'opinion et aux autorités publiques que ce domaine de recherche a pour objet exclusif le traitement des malades atteints jusqu'ici d'affections incurables et ne doit en rien être les prémices d'une transformation de nos concitoyens en sujets programmés pour des tâches données indépendamment de leur volonté.

## Références.

- 1-Fetz EE. Operant conditioning of cortical unit activity. *Science* 1969, 163, 870: 955-58.
- 2-Serruya MD, Donaghue JP. Design principles of a neuromotor prosthetic device, in: *Neuroprosthetics, Theory and Practice*. Chapter III. Horch KW, Dhillon GS ed. Imperial College Press 2003.
- 3-Lebedev MA and Nicolelis MA. Brain-machine interfaces past, present and future. *Trends Neurosci.* 2006, 29, 9: 536-46.
- 4-Brain Gate a new lease on life. *The Boston Globe*, August 2009
- 5- Fabien Lotte. *Les Interfaces Cerveau-Ordinateur : Conception et Utilisation en Réalité Virtuelle*. *Revue Technique et Science Informatiques, Hermes*, 2012, 31 (3), pp.289-310.
- 6-Huggins JE, Guger C, Allison B et al. Workshops of the Fifth International Brain-Computer Interface Meeting: Defining the Future. <https://interstices.info/openvibe-un-logiciel-pour-les-interfaces-cerveau-ordinateur/>
- 7-Benabid AL et al. An exoskeleton controlled by an epidural wireless brain-machine interface in a tetraplegic patient : a proof of concept demonstration. *Lancet Neurology* 2019, 18, 12: 1112-22.
- 8-Wagner FB, Mignardot JB, Le Goff-Mignardot CG, Demesmaeker R, Komi S. et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *Nature* 2018, 563: 65-71.
- 9-Merad M, de Montalivet E, Legrand M, Mastinu E et al. Assessment of an automatic prosthetic elbow control strategy using residual limb motion for transhumeral amputated individuals with socket or osseointegrated prostheses. *IEEE Transactions on Medical Robotics and Bionics* 2020, 2, 1: 38-49.
- 10-Renard Y, Lotte F, Gilbert G, Congedo M et al. OpenViBE: an open-source software platform to design, test and use brain-computer interfaces in real and virtual environments. *Presence: teleoperators and virtual environments* 2010, 19, 1: 35-53.



- 11-Barale PO, Mohand-Said S, Ayello-Scheer S, Haidar J, Picaud S, Sahel JA. Retrouver une vision (artificielle) grâce aux implants rétiniens. [https:// doi.org/ 10.1051/ photon/ 20178531](https://doi.org/10.1051/ photon/ 20178531)
- 12-Lorach H, Goetz G, Smith R, Lei X et al. Photovoltaic restoration of sight with high visual acuity. *Nature* 2015, 21: 476-82.
- 13- Picaud S; La restauration optogénétique à portée de main ? <https://presse.inserm.fr/la-restauration-visuelle-par-therapie-optogenetique-a-portee-de-main/28986/>
- 14--The White House: fact sheet: BRAIN Initiative. *ObamawhitehouseArchivesGov*.2013.
- 15-<https://www.humanbrainproject.eu/en/about/overview/>
- 16-Anikeeva, Chizeck and Fetz, *The Economist*: <https://www.economist.com/technology-quarterly/2018-01-06/thought-experiments>
- 17-<https://www.darpa.mil/program/neuro-function-activity-structure-and-technology;>
- 18-<https://www.darpa.mil/program/our-research/darpa-and-the-brain-initiative>
- 19-Lilly JC, *Science*.1958; 127(3296):469-470
- 20- Wilson BS, Dorman MF: *Hear Res*.2008; 242(1-2): 3-21. Eddington DK: *Ann NY Acad Sci*: 1983; 405: 241-58.
- 21- Dobbie WH, Mladejovsky MG: *J Physiol*. 1974; 243(2):553-76. Dobbie WH et al. *Neurosurgery* (1979) ; 5 :521-7.
- 22- Pandarinath C, Paul Nuyujukian, Christine H Blabe, Brittany L et al. High performance communication by people with paralysis using an intracortical brain-computer interface. *eLife*. 2017; 6: e18554. Published online 2017 Feb 21. doi: 10.7554/eLife.18554
- 23- Servick K.: <https://www.sciencemag.org/news/2019/05/slender-neuron-size-probes-aim-better-recordings-brain-s-electrical-chatter>.
- 24- Neuralink; Breakthrough technology for the brain. <https://neuralink.com/>
- 25-Burwell S; Sample M, Racine E. Ethical aspects of brain computer interfaces: a scoping review. *BMC Med Ethics*. 2017; 18: 60.
- 26- Drew L. The ethics of brain-computer interfaces. *Nature*. 2019;571: S19-S21
- 27- Chneiweiss H. *Neurosciences et Neuroéthique « Des cerveaux libres et heureux »*, Alvik Editions, Paris 2006
- 28- OCDE ; *Recommandations du Conseil sur l'innovation responsable dans le domaine des neurotechnologies*. OECD/Legal/0457

## **ANNEXES**

### **Annexe 1 : Glossaire**

Cortex cingulaire : cortex phylogénétiquement le plus ancien, situé à la face interne des hémisphères cérébraux et appartenant au système limbique.

Connection Thunderbolt : format de connexion informatique choisi comme interface standard par Thunderbolt

Episquelette : squelette fixé sur un exosquelette afin de lui permettre plus de stabilité

Loi de Moore : lois empiriques qui ont trait à l'amélioration croissante avec le temps de la puissance de calcul des ordinateurs et de la complexité du matériel informatique.

Magnétoencéphalographie : technique de mesure des champs magnétiques induits par l'activité électrique des neurones du cerveau.

Matrix speller : interface ICM synchrone qui permet à l'utilisateur d'épeler et de construire des mots en sélectionnant des symboles organisés sous forme de matrice.

Neurofeedback : utilisation des affichages en temps réel de l'activité cérébrale - le plus souvent l'électroencéphalographie - dans le but d'enseigner l'autorégulation des fonctions cérébrales.

OpenViBE: un logiciel pour les interfaces cerveau-ordinateur.

Prosupination : complexe de mouvements permettant une rotation d'une partie de membre par rapport à une autre.

Spike : potentiel d'action émis par un neurone.

Syndrome d'enfermement : paralysie presque complète. La conscience et la fonction cognitive ne sont pas affectées.

Tensor processing unit : circuit intégré spécifique pour une application, développé par Google, pour accélérer les systèmes d'intelligence artificielle par réseaux de neurones.

### **Annexe 2 : Membres du groupe de travail interacadémique**

Mme Barthelemy\*, Goueslain\*\* (chargée du suivi) ;  
MM Allilaire\*, Ardaillou\*, Berche\*, Bioulac\* (Coordinateur), Boitard\*, Caton\*, Chouard\*,  
Debré\*, Dubousset\*, Jarry\*\*, Laredo\*, Lunel\*\*, Netter\*, Nordlinger\*, Olie\*, Philippon\*,  
Spitz\*\*.

\* : Académie nationale de médecine

\*\* : Académie des technologies

## **Annexe 2 : Chercheurs auditionnés par le Groupe de travail**

18/09/18 Alain BERTHOZ, Académie des technologies, Collège de France  
02/10/18 Pierre PERRIER, Académie des technologies, coordinateur du groupe « Robotique »  
16/10/18 Alim-Louis BENABID, Centre de Recherche Edmond J Safra, Clnatec, LETI-Minatec, CEA-Grenoble  
27/11/18 Julie GROLLIER, Unité mixte de physique CNRS / Thales  
11/12/18 Alexandre CARPENTIER, Hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP  
05/02/19 Anatole LECUYER, Equipe Hybrid, Inria/IRISA  
19/02/19 David COHEN, GH Pitié-Salpêtrière APHP, CNRS UMR 7222 ISIR, Sorbonne Université  
05/03/19 John DONOGHUE, WYSS Center Genève, EPFL, Université de Genève, Brown University  
19/03/19 Guillaume MOREL et Nathanaël JARRASSÉ, ISIR CNRS UMR 7222, Sorbonne Université  
02/04/19 Hervé CHNEIWEISS, UMR8246 CNRS, U1130 Inserm, Sorbonne Université  
16/04/19 Grégoire COURTINE et Jocelyne BLOCH, EPFL, CHUV  
28/05/19 Serge PICAUD, Institut de la vision, Paris

## **Annexe 3 : Comptes-rendus des 12 auditions du Groupe de travail**

Pierre Perrier : [https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno\\_jarry\\_academie-technologies\\_fr/EQqyD77kDg1DiNtuoDHiGloBbEg-wNLb6Sf0tLwLq2U2bA](https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno_jarry_academie-technologies_fr/EQqyD77kDg1DiNtuoDHiGloBbEg-wNLb6Sf0tLwLq2U2bA)

Alain Berthoz : [https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno\\_jarry\\_academie-technologies\\_fr/EQMd5hrFoeRDqKNZ-GnmFb8B8L2rchfsQ2QZawH-RXOx4A](https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno_jarry_academie-technologies_fr/EQMd5hrFoeRDqKNZ-GnmFb8B8L2rchfsQ2QZawH-RXOx4A)

Pierre Picaud : [https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno\\_jarry\\_academie-technologies\\_fr/ESAwO\\_SzUbROMhQVPA05stABD40IXJCvjrZN1yFtrjXcZw](https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno_jarry_academie-technologies_fr/ESAwO_SzUbROMhQVPA05stABD40IXJCvjrZN1yFtrjXcZw)

Alim Benabid : [https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno\\_jarry\\_academie-technologies\\_fr/EXiES5UKPTFMvkzumI3R9FUBcrqWCE\\_dffoDOpHO7ZDL2w](https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno_jarry_academie-technologies_fr/EXiES5UKPTFMvkzumI3R9FUBcrqWCE_dffoDOpHO7ZDL2w)

Anatole Lecuyer: [https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno\\_jarry\\_academie-technologies\\_fr/EcR6A0JnUJRKvwznUauzONwBq7-KnALDm5z-mV9vAYuDpw](https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno_jarry_academie-technologies_fr/EcR6A0JnUJRKvwznUauzONwBq7-KnALDm5z-mV9vAYuDpw)

Alexandre Carpentier : [https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno\\_jarry\\_academie-technologies\\_fr/ESPBe3RoY\\_ILvdcJkBui5mYBazjJvk9bNRvmh\\_90PKaCWg](https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno_jarry_academie-technologies_fr/ESPBe3RoY_ILvdcJkBui5mYBazjJvk9bNRvmh_90PKaCWg)

Hervé Chneiweiss : [https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno\\_jarry\\_academie-technologies\\_fr/EcL4K5EwLNFEhuYFWw\\_BnD4BCB0\\_0u\\_2LUxaov5dbIVjlw](https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno_jarry_academie-technologies_fr/EcL4K5EwLNFEhuYFWw_BnD4BCB0_0u_2LUxaov5dbIVjlw)

Julie Grolier: [https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno\\_jarry\\_academie-technologies\\_fr/EQA\\_N2w9ZulPnT3W\\_ms4RT0BWcx7akzoOSPb50OeoXmz3A](https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno_jarry_academie-technologies_fr/EQA_N2w9ZulPnT3W_ms4RT0BWcx7akzoOSPb50OeoXmz3A)

Guillaume Morel et Nathanael Jarasse : [https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno\\_jarry\\_academie-technologies\\_fr/EawBIHSckmpGi27QCMgkRPIBAJdrRk2sLbLficp24hKYbA](https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno_jarry_academie-technologies_fr/EawBIHSckmpGi27QCMgkRPIBAJdrRk2sLbLficp24hKYbA)

John. Donoghue : [https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno\\_jarry\\_academie-technologies\\_fr/EfUt10IGvL5AkNKxma2\\_FD8BhUKp85\\_G4-Fpw8bimpi-UA](https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno_jarry_academie-technologies_fr/EfUt10IGvL5AkNKxma2_FD8BhUKp85_G4-Fpw8bimpi-UA)

Jocelyne Bloch et Grégoire Courtine : [https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno\\_jarry\\_academie-technologies\\_fr/EUjyxP1A6g5AkEUa7AoJ58sBZO4RmXX29XoCjrOaJ2erkg](https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno_jarry_academie-technologies_fr/EUjyxP1A6g5AkEUa7AoJ58sBZO4RmXX29XoCjrOaJ2erkg)

David Cohen : [https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno\\_jarry\\_academie-technologies\\_fr/EfRiKReuLnlDiZAidHu3IeIBo-pMN-qKfA0J0P4FpAkCvg](https://academietechnologies-my.sharepoint.com/:w:/g/personal/bruno_jarry_academie-technologies_fr/EfRiKReuLnlDiZAidHu3IeIBo-pMN-qKfA0J0P4FpAkCvg)