

Annexe 3 : État de l'art et Arguments sur les Interfaces cerveau-machine (ICM) au niveau international

Rapport « Interfaces cerveau-machine : essais d'applications médicales, technologie et questions éthiques »

Etat de l'art et Arguments sur les Interfaces cerveau-machines (ICM) au niveau international*

Le codage/décodage de l'activité neuronale renvoie à des impératifs et soulève plusieurs questions. (1) Comment enregistrer cette activité de façon sûre, précise et durable et avec un haut degré de résolution. (2) Peut-on pratiquer ces enregistrements sans ouvrir la boîte crânienne ? (3) Si l'évolution des techniques généralise le recours à des implants, quels types d'implants utilisés ? (4) Quels algorithmes sont les plus pertinents pour obtenir les meilleurs effets à partir des signaux cérébraux collectés ? (5) Quels obstacles doivent être surmontés pour banaliser l'utilisation des ICM ?

1) L'enregistrement de l'activité neuronale doit être réalisé de façon sûre, précise et durable et nécessite un haut degré de définition.

Cette approche est assez simple dans certaines situations, c'est le cas pour l'enregistrement, par électrodes classiques ou grille d'électrodes (Utah array), des neurones du cortex moteur. En effet, ces derniers augmentent leur activité en anticipation du mouvement qu'ils commandent (« idée de mouvement, volonté d'agir »). E. Fetz, en 1969, montre pour la première fois chez le singe que cette activité décodée et traitée par une ICM, peut activer un curseur sur un écran. Par la suite, J. Donoghue et M. Nicolelis poursuivent ces travaux chez le primate et chez l'homme et observent que l'activité neuronale du cortex moteur est parfaitement capable de mobiliser divers dispositifs externes (bras robotique, prothèse, fauteuil roulant..).

Dans d'autres cas on met en œuvre des boucles avec une interface cerveau-cerveau.

Ainsi, dans l'épilepsie surveillée par boucle fermée, la détection par l'ICM d'une décharge épileptique déclenche une impulsion inhibitrice de la crise. Une telle démarche pourrait s'appliquer dans la régulation de la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique (NST) pour traiter la maladie de Parkinson.

Dans une optique voisine, certains tentent de relancer le pacemaker lombaire de la locomotion chez le primate non-humain paraplégique. A cette fin, un microsystème émetteur positionné sur le cortex moteur transmettrait, par commande à distance, des impulsions à un microrécepteur implanté dans le pacemaker de la marche.

Plus complexe est le codage/décodage de segments de conversation enregistrés à partir du lobe temporal par électroencéphalographie (EEG). L'ICM décrypte des patrons d'activité liés à des mots prononcés. Par la suite, l'apparition dans le tracé EEG de ces mêmes patrons prédit que ces mots vont être prononcés. Ces investigations, réalisées à Berkeley, peuvent aboutir à la fabrication de dispositifs de traitement de la parole chez certains aphasiques.

Des chercheurs du Caltech ont montré, chez le macaque, que l'enregistrement des neurones du cortex visuel qui codent pour les visages (neurones gnosiques) donne lieu à des patrons d'activité précis et leur réactivation spontanée prédit la reconnaissance d'un visage donné. Dans le futur, ces patrons « visuellement signifiants » sont susceptibles d'être injectés, via une ICM, dans des secteurs corticaux chez des sujets mal voyants.

2) Peut-on pratiquer ces enregistrements sans ouvrir la boîte crânienne ?

A part quelques situations indiscutables (épilepsie, maladie de Parkinson et mouvements anormaux, douleur), les patients appréhendent et rejettent le recours à la chirurgie. Dès lors on peut faire appel à plusieurs techniques pour collecter l'activité neurale, c'est-à-dire l'activité neuronale élargie à ses dérivés.

P. Kaifosh du CTRL-Labs considère que l'activité musculaire recueillie par électromyographie (EMG) est un reflet de l'activité des neurones du cortex moteur via les unités motrices. Traités et amplifiés par ICM, ces signaux peuvent commander des dispositifs inclus dans un environnement virtuel ou lors d'interactions avec la réalité augmentée.

L'activité électroencéphalographique (EEG) correspond à un courant généré par des milliers de neurones et, malgré une bonne résolution temporelle, a une très mauvaise résolution spatiale. Pour cela on utilise, à partir de l'EEG, les « event-related potentials » (ERP). Ces potentiels sont liés à la survenue de divers événements extérieurs. On définit plusieurs ondes: P300, reconnaissance d'éléments, surprise ; ERN, détection d'erreurs ; MMN, détection de changements. Des chercheurs du MIT se sont servis de ces signaux pour déclencher, via une ICM, la commande d'un dispositif (robot, prothèse...)

Dans certaines professions exposées, l'EEG couplé à une ICM, permet de détecter un état de somnolence et d'envoyer alors un signal d'alerte. Ce même système est utilisé dans la mise en œuvre du neurofeedback basé sur la réponse du sujet à sa propre activité cérébrale. Il apprend ainsi à l'entraîner et la réguler. Divers états en bénéficient : troubles de la concentration, trouble de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant (TDAH)...

A l'Université de Melbourne, on a recours aux « stentodes », il s'agit d'un dispositif associant stent et microélectrodes. Cet ensemble est amené par voie vasculaire au contact de la structure nerveuse que l'on veut enregistrer ou stimuler. D'autres tentatives pour stimuler un amas neuronal central ciblent des nerfs crâniens. C'est le cas du pneumogastrique pour impacter le locus coeruleus et moduler en retour des états d'anxiété et de stress.

Cependant, des firmes comme Facebook ou Openwater s'efforcent de se départir de l'activité électrique en faisant appel à des technologies qui utilisent la lumière. Un premier exemple concerne l'emploi de la spectroscopie fonctionnelle proche infrarouge (fNIRS) pour communiquer avec des patients en état de « locked-in syndrom » pouvant être lié à une forme terminale de la maladie de Charcot. Chez ces patients entièrement paralysés mais conscients, la fNIRS permet de détecter l'oxygénation du sang dans le secteur cortical frontal en fonction de l'absorption de la lumière. Il est possible ainsi de mesurer le degré d'absorption induit par la réponse du patient (oui/non) à des questions simples.

Plusieurs auteurs, tels M. Chevillet ou ML. Jepsen, affinent des technologies pour mieux maîtriser la lumière comme agent de stimulation et de production de signaux neuraux intégrables à une ICM (photons balistiques, holographie..)

Enfin les images d'activation recueillies par les techniques d'imagerie : MEG, IRMf paraissent moins utilisables. L'IRMf a une très mauvaise résolution temporelle.

3) Si l'évolution des techniques généralise le recours à des implants, quels types d'implants utiliser ?

Il ressort que la pose d'implants directement sur le cerveau ou insérés dans celui-ci, donne une meilleure résolution spatiale que l'ensemble des techniques dites non invasives. Néanmoins il est nécessaire de miniaturiser les systèmes d'enregistrement ou de stimulation par rapport aux électrodes classiques. Deux tendances se dégagent. Une première qui fait appel à de nouveaux types d'électrodes: puces ou fils et une autre qui s'appuie sur des dispositifs non électriques.

K. Shepard, à Columbia, dans le but de produire des images chez le sujet aveugle, utilise des « micro-puces » disposées sur le cortex visuel. Ces dernières dites « CMOS » contiennent 65000 électrodes plus l'ensemble : amplificateur, convertisseur analogique-digital et une liaison sans fil pour envoyer (ou recevoir) les informations avec une station relai fixée sur le scalp. En retour, celle-ci enverra (ou recevra) ces informations à un (ou d'un) processeur externe qui les décodera. L'alimentation du système est fournie par couplage inductif.

M. Angle de la firme Paradromics, estime qu'il faut introduire les capteurs dans le tissu cérébral pour obtenir la meilleure résolution possible. A cette fin, il fait appel à des faisceaux de microélectrodes filaires ultrafines (métal-verre). En se dissociant ces faisceaux permettent aux électrodes de balayer un grand volume neuronal, de plus elles sont connectées à un circuit « CMOS ». L'espoir est que ce dispositif produise 24 gigabits de données par seconde...ce qui soulève un réel problème de compression de l'information.

Les « neurograins » de A. Nurmikko, à Brown University, rompent avec les électrodes, ils sont « saupoudrés » sur le cortex. Ces microdispositifs, de la taille d'un grain de sucre, incluent toutes les fonctions pour collecter et transmettre sans fil l'information neuronale à un microprocesseur externe qui après décodage les intègre dans l'ICM. Des tests sont en cours chez le rongeur.

A Harvard, G. Hong invente une interface constituée de mailles en polymère qui enserrant des capteurs métalliques pour enregistrer l'activité neuronale. La souplesse du polymère permet un contact non agressif avec les cellules nerveuses. Les études chez l'animal sont probantes et cette équipe imagine de mettre en place une telle interface chez les épileptiques résistants pour contrôler les crises.

P. Anikeeva, au MIT, se tourne vers l'optogénétique. Cette technique consiste à transfecter les neurones avec la channelrhodopsine, une protéine qui les rend sensibles à la lumière. Dès lors, la lumière devient source d'excitation pour ces neurones. Puis, cette chercheuse construit une interface avec un dispositif à trois canaux, un qui est une microélectrode d'enregistrement, un second pour délivrer la channelrhodopsine et un dernier pour envoyer un faisceau lumineux qui active les neurones modifiés. Cette interface servira à moduler l'activité de neurones rendus sensibles à la lumière, c'est le cas dans quelques essais cliniques où l'on tente de sensibiliser à la lumière les cellules ganglionnaires de la rétine chez des sujets porteurs de lésion des photorécepteurs. Une équipe française (Voir et Entendre, Institut de la Vision, Paris) surmonte ce problème pour traiter la cécité en utilisant des lunettes spéciales qui envoient directement les images dans le cortex visuel.

Mais P. Anikeeva fait un autre pas audacieux pour stimuler le cerveau, elle le soumet à un léger champ magnétique après y avoir injecté des nanoparticules magnétiques. De plus, elle introduit dans les neurones qu'elle souhaite étudier des récepteurs à la capsaïcine sensibles à la chaleur. L'application du champ magnétique produit de la chaleur et excite les neurones modifiés.

A Berkeley, J. Carmena et M. Maharbiz sont les pionniers de l'utilisation des ultrasons et de la « poussière neurale » formée de minuscules particules introduites dans le parenchyme cérébral. Ces dernières (nœuds-capteurs ou motes) contiennent un cristal piézoélectrique dont la vibration, induite par des ultrasons, produit un courant qui alimente un capteur. L'activité des neurones situés à proximité modifie la nature de l'écho ultrasonique détecté par le capteur. Ce léger changement, appelé « rétrodiffusion (backscatter) », permet de déterminer et d'enregistrer le voltage de cette activité neuronale. Cette interface, via une ICM, peut agir sur un dispositif externe (prothèse, curseur...).

4) Pour obtenir les meilleurs effets à partir des signaux cérébraux collectés, il est nécessaire de développer des algorithmes pertinents.

L'utilisation des ICM corrige des dysfonctionnements mais parfois la correction est imparfaite. C'est le cas pour certains implants cochléaires. En effet, ces derniers, indistinctement, amplifient chaque son perçu. A Columbia, N. Mesgarani a défini un algorithme qui, via un spectrogramme des fréquences sonores des voix, renforce la parole de l'interlocuteur choisi par le sujet appareillé.

Un autre exemple, donné par K. Shenoy, concerne, chez un sujet grave handicapé moteur, la mise en jeu mentale d'un curseur pour communiquer. Les programmes du « machine learning » de l'ICM, identifient, lors de l'enregistrement des neurones du cortex moteur, des patrons d'activité en relation avec les mouvements précis du curseur. Par la suite, l'algorithme détectera la survenue de ces patrons et partant la direction que le sujet souhaite donner au curseur. L'algorithme pourra même contribuer à accélérer le mouvement du curseur. Il s'instaure une forme de « complicité » entre le machine learning et la plasticité cérébrale.

Mais le recours aux algorithmes a ses limites, particulièrement quand il s'agit de décoder et traiter des signaux cérébraux en relation avec les processus cognitifs (langage, prise de décision, libre arbitre...). Il n'est pas évident que la représentation cérébrale du langage intérieur (silencieux ou imaginé) soit la même que celle du langage parlé...

Cependant, des firmes comme Neuralink ou Kernel ont fait le pari de concevoir des ICM, dotées d'une intelligence artificielle forte (algorithmes et machine learning puissants), capables de « lire et écrire le code neural ». Elles pourront, grâce à des implants ayant une haute capacité de résolution, encoder et décoder les pensées, les images et les mouvements...

5) Quels obstacles doivent être surmontés pour banaliser l'utilisation des ICM ?

Les obstacles techniques sont encore nombreux. Aujourd'hui on utilise des électrodes classiques dans la stimulation cérébrale profonde (SCP) pour traiter la maladie de Parkinson, divers mouvements anormaux et certaines affections psychiatriques.

On sait qu'il faut aller vers leur miniaturisation, leur taille est toujours susceptible de provoquer des microlésions voire des hémorragies et parfois des infections. Cependant, le recours aux nouveaux implants (fils, grains, motes..) rencontre des difficultés. Le cerveau est meuble, souple, mobile ce qui complique la stabilisation de ces implants qui auront tendance à flotter. De plus, la volonté des chercheurs de réaliser avec ces microimplants une « interface tout cerveau » risque aboutir à une grande accumulation de particules dans le parenchyme cérébral et possiblement induire une réaction immunitaire.

D'autres obstacles ou peut-être des dangers, relèvent de l'éthique. Ainsi la mise en œuvre de certaines techniques comme l'optogénétique impose une transfection virale pour introduire la channelrhodopsine dans les neurones. En l'état le transfert à l'homme semble difficile. Au plan bioéthique, les nouvelles technologies d'étude du système nerveux devraient d'abord servir à réparer, remplacer et rétablir des fonctions défaillantes et non à augmenter indéfiniment les capacités cérébrales de l'homme. Pourtant cette approche de « l'homme augmenté » est largement partagée par les « visionnaires de la Vallée ». E. Musk et sa start-up Neuralink, estiment que pour accroître connaissance et communication il faut développer des interfaces qui permettront à l'homme de se connecter au « cloud et à ses big data » afin d'acquérir dans l'instant le morceau de savoir souhaité... Mieux encore, au plan interhumain, de « pomper » des images de la rétine d'une personne pour les injecter directement dans le cortex visuel d'une autre.. Facebook propose de créer une interface qui décodera le « langage silencieux » et autorisera la frappe de 100 mots par minute.

Mais la nature de certains obstacles est liée aux difficultés de conduire la recherche clinique et relève aussi de facteurs économiques. Un premier aspect renvoie au fait que la très large majorité des patients répugne à subir la craniotomie indispensable à l'insertion des nouveaux types d'implants. Seuls les patients épileptiques porteurs d'électrodes profondes sont moins réticents mais leur nombre réduit ne permet pas de mener des essais cliniques robustes. A tel point que certaines firmes comme Neurable ou Neuropace se tournent, pour créer des boucles de régulation, vers des interfaces qui collectent les signaux cérébraux de façon extra-crânienne ou à partir du système nerveux périphérique.

Plusieurs facteurs économiques sont à prendre en compte. Le développement de ces technologies nécessite du long terme avant la mise sur le marché de dispositifs accessibles aux consommateurs. De plus, elle fait appel à la mobilisation de fonds pour lesquels le retour sur investissement n'est pas toujours perçu par les financeurs. Ces défis ne sont relever que par quelques riches compagnies telles Kernel et Neuralink ou par des équipes ou start-up bénéficiant du programme de l'American Defense Advanced Research Project Agency (DARPA) dédié aux interfaces implantables de haute résolution.

Un autre facteur limitant est la position de l'assurance maladie. Ainsi, le Wyss Center de Genève rencontre des difficultés pour faire homologuer le principe d'un implant destiné à traiter les acouphènes. Ces derniers seraient liés à une hyperactivité du cortex auditif. La mise en place de cette implant-interface avec son rétrocontrôle permettrait au patient de contrecarrer, à la demande, cette activité anormale. Le Centre s'efforce de démontrer la pertinence du dispositif (efficacité et coût) en la comparant à celle d'un traitement des acouphènes par thérapie cognitivo-comportementale chez un groupe contrôle de patients.

D'autres aspects doivent aussi être surmontés tel l'accord, aux USA, de la FDA concernant l'innocuité (stérilisation, réponse immunitaire..) des dispositifs (électrodes, fils, polymère, particules et autres corps étrangers..)

Enfin, d'une façon générale la communauté médicale et particulièrement celle des neurologues, ne sont pas favorables tant à la craniotomie et à ses risques qu'à la thérapie par dispositifs.

*Voir dans « The Economist » du 6 février 2018, l'article de A. Palmer intitulé « Thought experiments » qui fait le point sur l'évolution, au plan international, des aspects technologiques des ICM.