

## Stimulation cérébrale profonde en psychiatrie : état présent du consensus américain

Alain Bottéro

Les indications psychiatriques expérimentales de la stimulation cérébrale profonde (SCP en abrégé) se développant à une allure accélérée, sinon précipitée, il n'est peut-être pas inopportun de scruter l'état du consensus qui se dessine actuellement, entre les chercheurs concernés, sur cette thérapeutique pour le moins hardie. L'avant-dernière livraison des *Archives of General Psychiatry* nous en donne l'occasion, qui retranscrit les actes d'une conférence de consensus ayant eu lieu aux Etats-Unis sur les "questions scientifiques et éthiques soulevées par le recours à la SCP dans les troubles de l'humeur, du comportement et de la pensée" (1).

Seize points d'accord ont pu être dégagés entre les participants au terme de la confrontation de leurs points de vue. A noter que les chercheurs réunis pour l'occasion émanaient en grande majorité d'équipes américaines : dix-neuf en tout pour un belge et un allemand. Les chercheurs français, pourtant donnés en pointe dans le domaine, n'étaient pas représentés ; on aimerait savoir pourquoi.

**1.** Premier point à faire l'unanimité, on manque de données fondamentales pour déterminer quelle est (ou quelles sont) la (les) meilleure(s) cible(s) neuro-anatomique(s) dans les pathologies psychiatriques actuellement candidates à une expérimentation de la SCP : les troubles dépressifs, les troubles obsessionnels compulsifs, les troubles anxieux, les troubles du comportement alimentaire.

**2.** Les applications thérapeutiques de la SCP dans de telles indications psychiatriques n'en sont qu'à la phase préliminaire de recherche d'efficacité et de tolérance. Aucune cible particulière n'a été définitivement validée, ni même seulement montrée plus avantageuse que les autres, quels que soient les troubles de l'humeur, du comportement ou de la pensée considérés. On en est pour le moment qu'au stade exploratoire, encore ouvert, d'où rien n'est exclu.

- La circuiterie de ce type de pathologies est en effet extrêmement complexe et demeure encore largement obscure. Par exemple, dans les noyaux sous-thalamiques, les aires limbiques, cognitives et motrices sont très difficiles à différencier anatomiquement, ce qui pourrait rendre compte des changements affectifs notables observés avec la SCP dans des pathologies du mouvement comme la maladie de Parkinson, la maladie de Gilles de la Tourette ou le tremblement essentiel.

- Autre exemple : le pallidum est une structure dotée de très longs dendrites recevant des afférences issues de multiples régions. Dans une telle structure, des variations infimes dans le positionnement des électrodes peuvent entraîner des effets entièrement différents d'un sujet à un autre, en fonction simplement de variations micro-anatomiques interindividuelles.

- Autre cas de figure encore, celui du noyau sous-thalamique. La complexité de son organisation interne est telle que l'on est incapable de dire si les effets de la SCP s'expliquent par la stimulation des fibres de sa substance blanche, de ses corps neuronaux ou des deux.

- Si l'hypothèse sur laquelle travaillent les chercheurs, selon laquelle les troubles du mouvement résultent de perturbations dans l'activité de neurones qui appartiennent à des circuits organisés en boucle, s'avère fondée, l'on devrait s'attendre à ce que la stimulation en des points variés de ces circuits ait une efficacité tantôt égale, tantôt différente, avec des effets indésirables eux-mêmes variables.

Bref, au stade actuel des recherches, les participants à la conférence tiennent à mettre en garde contre toute conclusion hâtive quant à des cibles qui seraient jugées optimales. On tâtonne toujours sur ce plan, au point que certains investigateurs estiment prématuré de se lancer dans des essais contrôlés à grande échelle, tant que l'on n'a pas déterminé avec plus de précision quelles sont les meilleures cibles et le meilleur positionnement des électrodes à partir de petites études de cas préliminaires. La mise en garde serait-elle de nature à expliquer l'absence des équipes françaises ?

**3.** L'efficacité et l'innocuité comparées de la SCP et des techniques plus classiques de neurochirurgie fonctionnelle ablatrice ne sont pas suffisamment documentées.

- Aux yeux des signataires du consensus, les données disponibles montreraient que les résultats obtenus dans la maladie de Parkinson par la SCP et par des lésions du noyau sous-thalamique ou du pallidum interne sont de qualité comparable. Dans les troubles obsessionnels-compulsifs (TOC), les publications laisseraient penser de même, pour ce qui concerne la capsulotomie et la SCP de la capsule interne. Première nouvelle...

- Ceci suscite un débat, dont l'un des principaux arguments pourra choquer l'habitué du remboursement automatique des soins pour affections de longue durée par sa Sécurité sociale. Un certain nombre de participants à la conférence estiment qu'il serait éthique de comparer plus systématiquement les résultats des lésions neurochirurgicales focales et ceux de la SCP, en raison du

coût prohibitif de cette dernière (prix d'implantation élevé, entretien des piles, etc.), lequel ne la met pas à la portée de toutes les bourses. Où l'on se retrouve nez à nez avec le débat qui fait rage actuellement aux Etats-Unis, quant à l'opportunité d'instaurer une assurance médicale universelle. Il est malheureusement vrai que les questions de coût se posent avec d'autant plus d'acuité que l'on a affaire à des pathologies handicapantes, qui ne laissent guère de chance de bénéficier d'une couverture santé dans un pays qui voit celle-ci dépendre de la capacité de travailler. Mais est-ce bien là un argument convaincant pour réhabiliter la neurochirurgie lésionnelle en psychiatrie ? Au vu de ses résultats déjà publiés dans la littérature, il est permis d'en douter (2).

- Un autre frein à l'accès de la SCP est encore pointé : sur un territoire grand comme celui des Etats-Unis, ou du Canada, la dispersion des rares centres spécialisés représente un obstacle pour le suivi de nombreux patients qui s'en trouvent éloignés. Sans oublier les risques non négligeables d'interruption intempestive de la stimulation (pannes variées, décharge des batteries, etc.). Toutes ces raisons pratiques plaideraient, selon les participants à la conférence, en faveur de la poursuite des recherches en neurochirurgie lésionnelle classique. Vu de ce bord-ci de l'Atlantique, elles plaident plutôt en faveur d'une sécurité sociale qui soit accessible pour tous... Il est en tout cas significatif que l'indéniable avantage de la réversibilité qui est prêté à la SCP (hormis accidents hémorragiques ou infectieux liés au geste de l'implantation) ne soit avancé en sa faveur qu'après une telle mise en cause de son coût. On ne pratique assurément pas la même médecine avec ou sans sécurité sociale. L'espérance de vie moyenne de la population tend à le prouver, probablement mieux que tout le reste.

**4.** Le sujet demeure historiquement et éthiquement sensible. C'était là certainement l'un des motifs principaux de la conférence en question. Sur ce point, les auteurs affichent une prudence analogue à celle du Comité consultatif national d'éthique français, dans son "avis n° 71" émis sur les mêmes questions (3). Les participants à la conférence rappellent que jusqu'en 1950 seulement, non moins de vingt mille lobotomies, aux conséquences désastreuses que l'on sait, ont pu être pratiquées aux Etats-Unis sans aucun encadrement éthique. Les leçons à tirer d'une pareille expérimentation aveugle de si grande échelle sont claires : seuls des centres expérimentés, scientifiquement et éthiquement irréprochables, peuvent prétendre à développer les indications psychiatriques de la SCP. Sachant de surcroît que les patients concernés sont moins armés que les autres pour faire valoir et défendre leurs droits individuels. Dans un tel contexte, aucun enthousiasme hâtif ne saurait être de mise ; l'humilité la plus circonspecte est de rigueur. A bon entendeur...

**5.** Développer l'utilisation de la SCP dans les troubles mentaux requiert des équipes spécialisées qui soient aguerries à la collaboration interdisciplinaire : neurochirurgiens, neuroradiologues et neurologues expérimentés en SCP ; psychiatres spécialisés dans la prise en charge des pathologies étudiées, rompus à la pratique de la SCP ; neuropsychologues et cliniciens assurant la sélection, l'évaluation préopératoire et le suivi postopératoire des patients ; publications régulières, dans la plus entière transparence, de tous les résultats, que ceux-ci soient ou non favorables.

**6.** Aucun patient souffrant d'une affection psychiatrique ne saurait être soumis à une SCP sans avoir été au préalable inclus dans un protocole de recherche structuré, dûment publié, ayant reçu l'aval d'un comité d'experts indépendant.

**7.** Seuls des adultes peuvent faire l'objet à l'heure actuelle d'une expérimentation en SCP pour trouble de l'humeur, du comportement ou de la pensée. L'évolution de ce type de troubles est en effet particulièrement difficile à prédire chez l'enfant. Les syndromes de Gilles de la Tourette, par exemple, tendent dans leur majorité à s'amender en fin d'adolescence. Les effets de la SCP sur le développement cérébral restent par ailleurs inconnus. Et, mise en garde importante qui est souvent négligée, les enfants se trouvent particulièrement exposés à une perception dramatisée à l'excès de leur pathologie, de la part de leurs parents, avec tous les risques d'emballlement thérapeutique que l'on peut en attendre. Plus généralement, les parents ne sont pas toujours les mieux placés pour juger de l'évolution à long terme de problèmes apparus tôt dans la vie de leurs enfants. Enfin, tant que la SCP n'a pas apporté les preuves irréfutables de son efficacité et de sa sécurité d'emploi chez l'adulte, il paraît indispensable d'en tenir exclus les enfants.

D'une manière générale, l'imprévisibilité de l'évolution à long terme des troubles psychiatriques candidats à la SCP doit rendre les chercheurs particulièrement prudents dans les indications qu'ils peuvent porter. Pour les TOC par exemple, si l'on manque à l'évidence de données épidémiologiques solides sur leur évolution à l'échelle de la vie entière, on dispose néanmoins d'une étude de référence qui incite à la pondération dans toute discussion d'indication neurochirurgicale, celle de la cohorte suédoise de Göteborg (4). Pour mémoire selon cette étude, après 40 ans d'évolution d'un TOC, 83 % des patients se retrouvent "améliorés", dont 48 % de "guérisons". Celles-ci s'avèrent "complètes" dans 20 % des cas, "avec des symptômes sub-cliniques" dans les autres. 9 % des patients ne s'améliorent pas, tandis que 8% seulement se sont "aggravés". Les verdicts sans appel de "forme résistante de TOC" méritent d'être systématiquement confrontés à un recul de la sorte.

**8.** Les candidats doivent être évalués d'une manière irréprochable : état clinique, symptômes, anamnèse approfondie, comptes rendus d'hospitalisations, rapports détaillés des soins, des psychothérapies, des protocoles thérapeutiques suivis, avec une analyse systématique des causes d'échec imputables à la mauvaise qualité de la prise en charge, à une comorbidité insuffisamment prise en compte, à toute difficulté socio-économique ou familiale aggravatrice. D'une façon générale, l'analyse de la situation affective et sociale du patient, et l'évaluation de l'impact de celle-ci sur la sévérité de ses symptômes sont primordiales. De même qu'est indispensable l'estimation de son potentiel de récupération, tant l'expérience semble confirmer que la SCP agit plus sur des symptômes apparents que sur le handicap qui leur est sous-jacent. Afin de pouvoir être accompli raisonnablement, pareil bilan nécessite une observation prolongée, de six à huit semaines minimum.

- Aucun consensus n'a pu être obtenu entre les participants sur l'opportunité de laisser la responsabilité d'une telle évaluation à l'équipe qui dirige l'étude, ou de la confier à un comité d'experts indépendant.

**9.** L'appréciation des résultats thérapeutiques ne saurait se limiter à un effet sur des symptômes spécifiques, mais doit porter sur les répercussions au niveau de l'existence quotidienne, des performances cognitives, de l'état affectif, de la qualité de vie et du fonctionnement global, y compris selon l'avis de l'intéressé lui-même et celui de ses proches.

- A l'heure présente, aucune mesure de résultat unique optimale n'a été identifiée dans les affections psychiatriques étudiées. Il n'y a aucun consensus sur les paramètres ou les instruments de mesure d'évolution à utiliser. On fait le plus souvent appel à des échelles de symptômes spécifiques et à diverses mesures globales de l'humeur, du comportement et du fonctionnement cognitif. Si les "méta-échelles" comme la CGI (*Clinical Global Impression*) ou la GAF (*Global Assessment of Functioning*) sont communément employées, le recours à des instruments quantifiant l'évolution des capacités de réalisation pratique (activités de base de la vie quotidienne, etc.) est jugé indispensable par tous les chercheurs.

**10.** Le recueil du consentement au moyen d'un protocole standardisé, qui spécifie le degré de libre-arbitre dont dispose le sujet, en tenant compte d'éventuelles difficultés posées par des troubles cognitifs ou psychotiques, est impératif. Une revue indépendante de la sélection et de l'évaluation des patients a pu être recommandée dans le cas des TOC, mais la plupart des participants rétorquent que les recherches menées sur les indications psychiatriques de la SCP ne se différencient pas sur ce plan des autres recherches thérapeutiques expérimentales. L'exigence d'un plus grand formalisme

dans le recueil du consentement, dans le protocole retenu, dans la sélection des candidats et leur suivi postopératoire, tient avant tout à la reconnaissance d'une plus grande vulnérabilité des personnes atteintes d'affections psychiatriques vis-à-vis des pressions d'ordre médical et moral.

**11.** Il n'y a aucun argument solide qui permette de penser que les patients souffrant de troubles psychiatriques actuellement candidats à la SCP ne sont pas en mesure d'exprimer leur libre consentement du simple fait de leur diagnostic. Les patients atteints de TOC ou de syndrome de Gilles de la Tourette ne se distinguent pas des autres patients de ce point de vue. Ce sont avant tout les abus incontrôlés auxquels a pu donner lieu la psychochirurgie qui exigent que la capacité du sujet à consentir soit dûment authentifiée, à l'aide d'une procédure publique contrôlée.

- L'apathie accompagnant une dépression pourrait-elle toutefois interférer avec la capacité de décision des candidats ? Pour les participants à la conférence, le constat empirique que chez des patients déprimés, les capacités décisionnelles ne se montrent pas corrélées aux symptômes dépressifs plaide contre une telle éventualité. Il est permis de rester dubitatif sur la valeur d'un tel "argument empirique".

- La SCP accroît les risques de suicide (idéation, tentatives et suicides accomplis). La propension au suicide doit donc être soigneusement évaluée avant l'intervention, et les sujets à risques étroitement surveillés, y compris à long terme.

**12.** Le recueil du consentement doit être l'occasion d'aborder avec les patients tout ce que l'on sait, ou ne sait pas encore, des conséquences à long terme de la SCP. Notamment la limitation possible d'une participation à d'éventuelles recherches futures, l'impossibilité de bénéficier de certains traitements qui, pour certains, peuvent être vitaux (pace maker par ex.), comme celle de subir des examens courants (IRM par ex.). Ce qui n'est pas rien, quand on veut bien y réfléchir un instant.

- Les documents destinés à recueillir le consentement doivent préciser les conditions qui peuvent conduire à interrompre la stimulation, voire à retirer le matériel. Ils doivent en outre spécifier de façon claire que même en cas de résultat positif, la SCP ne permet pas de modifier tous les aspects de l'humeur, du fonctionnement et de la vie relationnelle problématiques. La SCP semble apporter au mieux une amélioration circonscrite aux symptômes, et ne peut donc que s'insérer dans une prise en charge thérapeutique plus générale. Ceci afin de déjouer les attentes irréalistes de transformation complète de la personne dont elle fait souvent l'objet. A mesure que l'utilisation de la SCP s'affine, il devient évident qu'un long processus de réhabilitation psycho-sociale doit nécessairement lui faire suite (5). Etant donné

l'aspect spectaculaire revêtu par la technique, beaucoup de faux espoirs peuvent être entretenus qu'il convient de ramener à la réalité, souvent plus modeste.

**13.** Les études sur la sécurité à long terme de la SCP sont impératives. Ce qui signifie notamment que les protocoles d'essais thérapeutiques doivent prévoir des fonds de recherche suffisants pour permettre un suivi de 5 à 10 ans minimum. Idéalement, il convient de pratiquer des évaluations complètes à 1, 2, 5, 10 et 15 ans. Dans la mesure où les "perdus de vue" devraient être rares en cas de résultats favorables (vu les exigences de réglage des paramètres et de remplacement des piles), mais fréquents dans le cas contraire, le suivi systématique à long terme de tous les sujets implantés demeure indispensable pour ne pas biaiser artificiellement dans un sens favorable l'évaluation de l'efficacité de la SCP. Ceci suppose de consacrer du temps et de l'énergie à convaincre les candidats de la nécessité de participer à un suivi prolongé. Ce qui est loin d'être facile à concilier avec le droit reconnu de sortir à tout moment du protocole. La meilleure méthode consiste probablement à tenir les participants pour des acteurs de la recherche à part entière, en les tenant informés au fur et à mesure des résultats obtenus, tant par leur protocole que par ceux des recherches concurrentes.

**14.** Toutes les données disponibles sur l'efficacité et la sécurité, qu'elles soient favorables ou non, doivent être transmises *in extenso*, en ayant à l'esprit qu'il existe dans ce type de recherches une tendance permanente à ne publier que les résultats les plus flatteurs.

**15.** Les patients souhaitant quitter le protocole doivent être dispensés de rembourser les frais occasionnés : autre plaidoyer *pro domo*, qui rappelle à nouveau les difficultés rencontrées en matière d'indemnisation des soins aux USA. Certains auteurs proposent même, en pareil cas, d'adresser la note aux fabricants des stimulateurs. Cela ne paraît pas la meilleure façon d'assurer l'indépendance des recherches. A noter à ce propos que les fabricants en question ont été dûment mis à contribution pour financer la conférence en question.

**16.** Se pose enfin une question non résolue, celle de déléguer le contrôle du réglage des stimulations aux intéressés. Actuellement cela n'est pas autorisé. On manque de données sur les avantages et les inconvénients

du *self-control* de la SCP. Il existe pourtant des situations courantes au cours desquelles on convient de suspendre momentanément la stimulation (passation d'un ECG, etc.). Nombre de patients implantés pour un tremblement essentiel, par exemple, n'hésitent pas à interrompre le dispositif, la nuit, afin d'économiser leur pile.

## REFERENCES

1. Rabins P., Appleby B.S., Brandt J. et coll. Scientific and Ethical Issues Related to Deep Brain Stimulation for Disorders of Mood, Behavior, and Thought, *Arch Gen Psychiatr* 2009 ; 66 : 931-937.
2. Bottéro A., L'éthique au secours de la psychochirurgie ? *L'Evolution Psychiatrique* 2005 ; 70 : 557-576.
3. Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la société. *La neurochirurgie fonctionnelle d'affections psychiatriques sévères. Avis n° 71 en date du 25 avril 2002.* <http://www.comite-ethique.fr>
4. Skoog G., Skoog I., A 40-Year Follow-up of patients With Obsessive-compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatr* 1999 ; 56 : 121-127.
5. Voir à ce sujet l'intéressant témoignage d'un apprenti ethnologue qui a suivi de part en part la mise en place du protocole de l'essai thérapeutique multicentrique contrôlé français de SCP dans les TOC à La Salpêtrière pour en faire sa thèse : Moutaud B., *"C'est un problème neurologique ou psychiatrique ?" Ethnologie de la stimulation cérébrale profonde appliquée au trouble obsessionnel compulsif*, Thèse, Université René Descartes, Paris, 2009. On y prend la mesure de la lourdeur de la procédure, de la part indéniable d'effet placebo dans l'amélioration spectaculaire observée transitoirement au début de l'implantation, d'un certain désenchantement par la suite de la part de patients qui ne constatent pas de transformation majeure dans leurs difficultés à mener leur vie, de la nécessité de poursuivre la prise en charge par les moyens d'accompagnement et de réhabilitation psycho-sociaux classiques.

**Mots clés :** stimulation cérébrale profonde, neurochirurgie fonctionnelle des maladies mentales, psychochirurgie, TOC