

## L'IMPACT ET LES ENJEUX DES NOUVELLES TECHNOLOGIES D'EXPLORATION ET DE THÉRAPIE DU CERVEAU

*MM. Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte, députés*

*Depuis une quinzaine d'années, les progrès en neuroimagerie ont permis d'extraordinaires avancées en neurosciences. Ceci révolutionne la compréhension du cerveau, dans le domaine médical et dans celui de la recherche fondamentale, mais provoque des tensions d'ordre éthique, philosophique, juridique et social.*

### UN PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE

Les dysfonctionnements du cerveau constituent l'une des premières causes de maladie ou de handicap. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ils concernent une personne sur quatre dans le monde, représentent aujourd'hui cinq des dix principales causes de handicap, et seraient à l'origine de 35 % des dépenses liées à la maladie en général. S'y ajoutent en outre certains coûts non évaluables, tel l'impact indirect sur la famille du patient, ou la baisse de productivité pour des personnes atteintes d'affections n'entraînant pas de handicap permanent. Pourtant, les dépenses moyennes mondiales pour ce secteur sont encore inférieures à 3 dollars par habitant et par an.

En Europe, chaque année 38,2% de la population, soit 164,8 millions de personnes, souffrent de pathologies du cerveau. Leur coût total, estimé en 2004 par l'*European Brain Council (EBC)* à 386 milliards d'euros, a atteint 798 milliards d'euros par an en 2010.

En France, bien que près d'un Français sur cinq ait été ou soit atteint d'une maladie neurodégénérative, il est difficile de faire admettre la nécessité d'une prévention, d'un suivi et d'un traitement au long cours.

### UNE INTERNATIONALISATION DE LA RECHERCHE

De grands programmes internationaux de recherches auxquels les équipes françaises participent, sont mis en oeuvre, tel le projet *Blue Brain* qui vise à créer un cerveau artificiel et qui fait débat ; l'Union européenne le finance à hauteur de 100 millions d'euros par an sur 10 ans. Les États-Unis, le Japon, l'Allemagne se mobilisent fortement contre les maladies neurodégénératives en raison du vieillissement de leur population ; il en va de même en France dont la recherche jouit d'un grand prestige au niveau international. Le regroupement d'organismes au sein de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN), et le programme d'investissements d'avenir en neurosciences devraient accroître ce potentiel, si l'on favorise l'interdisciplinarité et si l'on parvient à réduire le clivage français traditionnel entre neurologie et psychiatrie.

Les grands pôles de recherche en France sont tous très récents et bien reconnus à l'étranger : NeuroSpin, l'Institut du Cerveau et de la Moëlle épinière (ICM), le Campus CLIMATECH à Grenoble, le Centre de neurosciences de Lyon, le Pôle 3 C, l'Hôpital de la Timone à Marseille... Les scientifiques se montrent satisfaits de la part faite aux neurosciences dans les investissements d'avenir, mais relèvent que l'organisation, et surtout le financement des projets de recherche, manquent de lisibilité. Il faut cependant encourager le retour en France des post-doctorants, chercheurs, voire directeurs d'institutions, par des offres de conditions de travail et de salaire plus adaptées et bien meilleures.

Par ailleurs, la transposition prévue pour le 1er janvier 2013 de la directive européenne du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques risque de ralentir les recherches. Les États européens et la France devront trouver les moyens de concilier les exigences de la protection des primates non humains et de la recherche dans ce domaine.

### ACCROÎTRE LA MOBILISATION DES CHERCHEURS

Malgré la mobilisation mondiale, la neuroimagerie performante, quand elle rend compte de l'évolution de certaines maladies neurodégénératives, ou en prédit l'apparition, n'a pas encore permis la mise au point de molécules nouvelles ; les grands groupes pharmaceutiques ne sont pas très impliqués, à la différence des industriels de l'imagerie et de la robotique. On ne dispose pas, ou très peu, de médicaments nouveaux. Cette situation induit interrogations et débats sur la relation bénéfique/risque dans la mise au point de nouveaux traitements de maladies neurodégénératives ou psychiatriques très invalidantes.

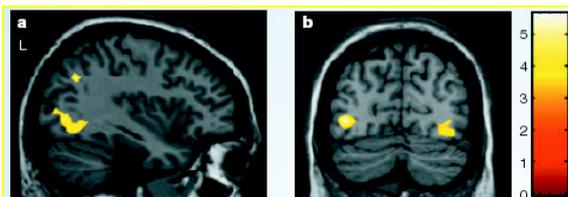
En France, des efforts sont indispensables pour lutter contre les pathologies psychiatriques qui, mal connues, engendrent peur, rejet, stigmatisation et sont associées à la folie et à la violence. 74 % des Français considèrent qu'un schizophrène est dangereux alors que seulement 0,2% des schizophrènes présentent un risque pour autrui. On

ne dispose en France, ni d'épidémiologie psychiatrique, ni de données médico-économiques, ou de santé publique. Des programmes de prévention de la psychose existent dans différents pays, en Europe, en Amérique du Nord, en Australie et au Japon, mais la France accuse dix à vingt ans de retard, la prévention des troubles psychiatriques y étant inexistante. En témoigne l'absence d'action préventive ciblée sur l'impact de l'usage du cannabis dans la survenue de délires schizophréniques. Le renforcement à tous les niveaux la prise en charge des patients atteints de maladies mentales en France est indispensable pour lutter contre la stigmatisation dont ils font l'objet par des actions d'information et de prévention ciblées, des études statistiques systématiques sur les pathologies concernées. Il apparaît en outre, essentiel de favoriser l'interdisciplinarité dans l'approche de ces pathologies complexes, en renforçant les liens entre la communauté des chercheurs et les associations de patients, et en créant un Institut multidisciplinaire dédié à la recherche sur les maladies mentales.

### LES PROGRÈS TECHNOLOGIQUES RÉCENTS

Ils consistent dans la mise au point d'outils permettant d'augmenter la résolution, d'améliorer la fiabilité de l'analyse des données, et les conditions de leur stockage. Différentes approches et technologies sont utilisées. Elles sont souvent complémentaires et associées.

La possibilité de voir le cerveau en fonctionnement grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a radicalement modifié l'étude du cerveau au plan scientifique, thérapeutique, voire philosophique. Les progrès de l'IRM portent



Images de l'activité du cerveau (IRMf)

sur la rapidité, la résolution, et la multimodalité. L'imagerie multimodale est utilisée dans la prise en charge des tumeurs malignes et des cancers du cerveau, l'IRM de diffusion permet de visualiser un accident ischémique dès les premières heures et dans le futur, l'IRM à très haut champ magnétique améliorera la résolution au niveau du cortex pour mieux en analyser la structure, et en observer d'éventuelles atrophies.

La tomographie à émission de positrons (TEP) produit une image fonctionnelle de certaines zones du cerveau avec une précision de niveau moléculaire; on y recourt pour des études physiologiques et physiopathologiques de la cognition et du comportement, ainsi que pour l'étude de différentes pathologies affectant le système nerveux central. La TEP est souvent couplée à un scanner à rayon X (*TEP ou PET-scan en anglais*) L'évolution récente consiste à associer

le *PET-scan* avec l'IRM. L'IRM permet la localisation et l'analyse de mécanismes neuronaux complexes et le *PET-scan* l'analyse moléculaire du fonctionnement du cerveau; on réduit ainsi le temps d'observation et d'exposition. Toutefois, l'interprétation des données recueillies exige des compétences particulières et une formation adéquate.

Le recours à l'électroencéphalographie (EEG) couplée à des systèmes informatiques et à la vidéo accroît la finesse des analyses, ce qui est très utile dans la détection et le traitement des crises d'épilepsie.

Des technologies combinent l'usage de la neuroimagerie et l'intervention sur le cerveau de manière plus ou moins invasive, et soulèvent des questions éthiques, car certaines techniques peuvent parfois induire des modifications du comportement des patients.

Tel est le cas de la stimulation cérébrale profonde, qui consiste à implanter dans une région interne du cerveau, une électrode de stimulation à haute fréquence, dont l'activation est contrôlée par le malade. Ce traitement courant de la maladie de Parkinson, est en cours d'essai pour traiter certains troubles résistants aux médicaments comme les troubles obsessionnels compulsifs, le syndrome de Gilles de la Tourette, voire la dépression cérébrale profonde.

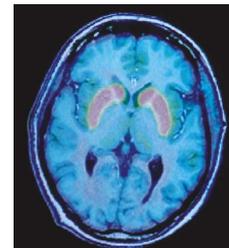


Image en TEP

Grâce aux interfaces cerveau/machine, la pensée peut parvenir à commander le mouvement et à diriger une machine. Une personne peut ainsi arriver à communiquer sans passer par l'action des nerfs périphériques et des muscles.

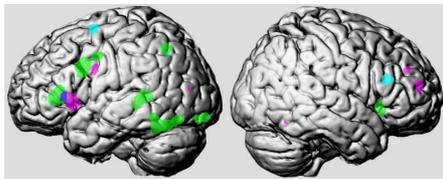
Par la simulation en trois dimensions (3D) d'un environnement particulier dans lequel le sujet a l'impression d'évoluer et où on l'immerge, on obtient des effets positifs et validés dans les traitements de certaines phobies, de douleurs résistantes, et dans le pilotage de prothèses.

### RENFORCER LA PROTECTION DES PERSONNES

**Concernant l'innocuité de la neuroimagerie**, l'autorité de sûreté nucléaire (ASN) qui assure le contrôle des applications médicales des rayonnements ionisants, s'inquiète des risques accrus provoqués par l'augmentation des doses en imagerie médicale, la répétition des examens au scanner et l'émergence d'une radiosensibilité individuelle. À cela s'ajoute en France, la difficulté d'accès aux IRM en nombre insuffisant, (8 appareils par million d'habitants, contre 35 aux États-Unis et 40 au Japon) qui conduit à utiliser trop le scanner au lieu de l'IRM pour l'exploration du cerveau. Il convient donc d'informer les patients de la dose annuelle d'irradiations subie, d'augmenter substantiellement le parc français d'IRM, et d'accroître le nombre de radiophysiciens, en améliorant leur formation.

**Quant à la fiabilité et à l'interprétation des données**, la précision dépend pour beaucoup de la machine, de l'opérateur et de la préparation du patient. L'échelle de mesure est souvent insuffisante avec les IRM à 1,5 Teslas (les plus courantes). Aussi, est-il tentant d'augmenter la puissance du champ magnétique pour obtenir des images plus fines. L'interprétation des résultats est délicate : parfois pour une personne donnée, en utilisant le même appareil, on constate après très peu de temps d'intervalle une variation inexplicable de l'image. Une première source de variabilité peut tenir à l'appareil lui-même, une autre à des interférences pendant la collecte des données (signal, rapport signal/bruit, dérives temporelles, artefacts, éventuels mouvements et inconfort du sujet dans l'appareil). Or tout mouvement influe sur le signal. En outre, la plasticité et la capacité d'adaptation du cerveau à court terme grâce aux processus d'apprentissage peuvent induire une différence d'activité cérébrale enregistrée pour une tâche effectuée à temps T, puis à temps T+1.

Le schéma ci-dessous avec en vert la lecture, en bleu le calcul et en violet les fonctions exécutives, souligne la complexité et la multiplicité des réseaux neuronaux intervenant dans les processus d'apprentissage.



Il convient de prendre en compte la variabilité et la complexité dans la modélisation et les interprétations, la plus grande prudence s'imposant quant aux extrapolations hasardeuses fondées sur des expériences limitées à un échantillon trop restreint ; chaque individu doit être appréhendé dans sa singularité.

#### **AMÉLIORER LA PROTECTION DES DONNÉES**

La neuroimagerie utilise obligatoirement l'informatique : images et données sont régulièrement échangées par ce canal entre professionnels en raison de leur complexité, notamment pour rendre un avis sur leur interprétation ; cela n'est pas sans risques pour leur protection. La multiplication des échanges pose la question de la suppression des sources et de l'anonymisation des données. Il arrive que des personnels donnent des informations précises, sans vérifier l'identité des personnes qui les leur demandent, et violent, sans s'en rendre compte, le secret médical. La télétransmission des feuilles de soins de la sécurité sociale, dont la nomenclature peut permettre de faire connaître le résultat des examens médicaux, et notamment l'analyse d'une neuroimagerie puisque les codes

diffèrent en fonction des maladies traitées, reste problématique. La Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), tout en assurant avoir obtenu une amélioration du codage des informations, reconnaît ne pas être sûre de la sécurité des procédés de chiffrement. Aussi faut-il renforcer les procédures de codage et de sécurisation des bases de données, assurer une traçabilité de l'accès des personnels habilités à y accéder, améliorer la formation et la sensibilisation des personnels médicaux au respect du secret médical, et renforcer les moyens d'expertise de la CNIL. De même, convient-il de soumettre à des conditions strictes d'agrément, les hébergeurs de données de santé sur les grandes cohortes nécessaires aux recherches sur les maladies neuropsychiatriques et d'en assurer un hébergement sécurisé. Le recours à des serveurs situés à l'étranger ou non localisables (« *cloud computing* » en anglais) constitue un danger qui justifie l'adoption d'une nouvelle convention internationale encadrant la circulation des informations médicales.

Trop de réglementation ne doit cependant pas aboutir à tuer l'innovation. A cet égard, la récente loi du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine constitue un excellent équilibre entre respect des libertés individuelles et amélioration des conditions de la recherche, ce qui devrait faciliter le travail des chercheurs français.

#### **DROIT DE SAVOIR OU DE NE PAS SAVOIR**

Le décalage entre possibilités de diagnostic précoce et capacités de traitement est de plus en plus grand et entraîne une interrogation sur le sens même de la prédiction et son intérêt. Il génère de multiples questions. Comment procéder lors de la découverte fortuite d'une pathologie sur une personne en bonne santé ? La loi relative à la bioéthique du 7 juillet 2011 règle en partie le problème délicat du droit de savoir ou de ne pas savoir, et de l'information de la parentèle en cas de découverte d'une anomalie génétique. Le texte tente de concilier les droits et devoirs de chacun et devrait pouvoir servir de référence ; encore faudrait-il, publier rapidement l'arrêté d'application de la loi sur la définition des bonnes pratiques applicables à la prescription et à la réalisation des examens d'imagerie cérébrale à des fins médicales. Il est, en outre nécessaire d'établir des guides de bonnes pratiques médicales en vue d'assurer une information adaptée des patients et personnes acceptant de se soumettre à des traitements ou recherches par imagerie.

#### **RÉTABLIR OU AUGMENTER DES CAPACITÉS**

La neuroimagerie et les neurosciences amènent à s'interroger sur la frontière entre action de rétablissement et amélioration des fonctions, sur les risques de modification des comportements, et sur la valeur du consentement éclairé dans des cas limites. Aussi faut-il préciser la notion de consentement éclairé pour les patients atteints de troubles légers du comportement, et établir un guide de bonnes pratiques en termes éthiques sur l'usage des implants cérébraux.

Certaines techniques de stimulation et certains médicaments développés pour des pathologies spécifiques peuvent être détournés de leur usage primaire en vue d'améliorer technologiquement ou chimiquement les capacités des personnes (augmentation des périodes d'éveil, des capacités d'attention et de concentration, consommation excessive de psychotropes). Il convient donc de donner rapidement à l'Agence de la biomédecine les moyens d'exercer les compétences nouvelles de veille et de contrôle sur les neurosciences, que lui confie la loi précitée. Seules une information idoine et une veille sanitaire par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et l'Agence de la biomédecine, peuvent éviter la généralisation et les dérives de ces pratiques qu'une société de la performance encourage.

#### UTILISER L'IMAGERIE HORS LA SPHÈRE MÉDICALE

Hors de la sphère scientifique et médicale, le développement du neuromarketing pose problème. Il procède d'un dévoiement de la neuroéconomie, discipline qui se situe à l'intersection de la micro-économie, des sciences du vivant et de l'imagerie. On cherche à comprendre les processus, les sensations et l'action dans une situation où l'on doit prendre une décision. Le neuromarketing applique les techniques et savoirs issus des neurosciences, au comportement du consommateur, et s'appuie essentiellement sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour analyser ce qu'il advient dans le cerveau quand on visionne une publicité, ou qu'on prend une décision d'achat. Ces expérimentations commerciales mobilisent des sujets pendant des heures, des IRM, des techniciens, voire des neurologues. Aussi convient-il d'interdire la validation de campagnes publicitaires par le recours aux IRM, qui doivent être réservées au soin et à la recherche scientifique et médicale.

Quant à l'utilisation de la neuroimagerie en justice, fréquente aux États-Unis, elle semble gagner d'autres pays comme l'Inde et l'Italie. Toutefois la fiabilité limitée des techniques de neuroimagerie incite peu la justice américaine à s'en servir comme preuve de l'accusation ; elle est plutôt utilisée comme soutien aux moyens de défense de l'accusé. En France, la loi relative à la bioéthique du 7 juillet 2011 encadre les applications des neurosciences en réglementant l'accès aux techniques de l'imagerie cérébrale, et crée un cadre protecteur des droits de la personne en les soumettant aux grands principes bioéthiques inscrits dans le code civil. La nouvelle loi limite l'utilisation des neurosciences et de la neuroimagerie à trois domaines en fonction de trois finalités reconnues comme légitimes : traitement médical, recherche scientifique et expertise judiciaire. La finalité judiciaire introduite et limitée à l'expertise judiciaire apparaît prématurée au regard

du manque de fiabilité des techniques. Cette disposition suscite le débat et semble contre-productive en l'état actuel des connaissances en imagerie cérébrale. On ne devrait pas permettre de statuer sur la culpabilité et le pourcentage de récurrences éventuelles d'un individu sur la seule base de données de neurosciences. L'expertise en la matière posera plus de questions qu'elle ne fournira de réponses. Or le pouvoir de simplification et de fascination des images comme leur caractère scientifique peuvent influencer, et leur conférer une valeur probante supérieure à ce qu'elles sont en mesure d'offrir, entraînant des dérives en matière d'embauche ou d'assurances. La loi précitée ne sanctionne pas le risque de discrimination spécifique lié à l'utilisation des données cérébrales, alors qu'il aurait été facile de s'inspirer des sanctions pénales applicables aux discriminations en raison de caractéristiques génétiques. Aussi faut-il renforcer la protection des personnes contre ces risques par un régime de sanctions appropriées et limiter voire interdire l'usage de l'imagerie cérébrale en justice.

La convergence des technologies est appelée à s'étendre. Les aspects éthiques et les analyses relatives aux impacts sociétaux de cette convergence doivent être actualisés par l'OPECST, qui s'est déjà penché sur ce sujet à plusieurs reprises, notamment dans ses travaux sur les nanotechnologies.

#### INFORMER LES CITOYENS

Les nombreuses personnalités auditionnées ont toutes souligné la nécessité d'apporter au public une information plus scientifique et de meilleure qualité sur les apports des neurosciences et l'évolution des traitements possibles des maladies neurologiques et psychiatriques. Toutes insistent sur les effets pervers d'informations sensationnelles laissant croire à des découvertes ouvrant à des traitements. On en est souvent encore loin. Le cerveau ne fonctionne pas en couleur, les images ne sont que des artefacts colorisés résultant de modèles mathématiques. La rapidité avec laquelle les neurosciences et l'imagerie cérébrale ont investi, outre le champ de la médecine et des sciences humaines et sociales, la vie quotidienne, suscite des peurs, des incompréhensions mais aussi une fascination. C'est pourquoi, s'il appartient au Parlement de faire des propositions de réforme, nos concitoyens doivent pouvoir être informés des évolutions en cours dans ces domaines par l'organisation de débats publics. La mise en place d'un enseignement de bioéthique dans le secondaire, et l'organisation de rencontres entre citoyens et chercheurs pour débattre des progrès et des limites de la recherche en neurosciences sont une nécessité. L'OPECST y prendra sa part en poursuivant son travail d'étude et d'alerte sur tous ces questionnements.

Mars 2012

Le rapport est disponible à l'adresse suivante : <http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-off/i4469.asp>