



HAL
open science

Transformer ses échecs en promesses. Réformer la frontière entre soin et connaissance en psychiatrie, le cas des technologies de neuromodulation

Baptiste Moutaud, Ana Aranzazu

► To cite this version:

Baptiste Moutaud, Ana Aranzazu. Transformer ses échecs en promesses. Réformer la frontière entre soin et connaissance en psychiatrie, le cas des technologies de neuromodulation. Benmarhnia T., David P.-M. et Godrie B. Les sociétés de l'expérimentation. Enjeux épistémologiques, éthiques et politiques, Presses de l'Université du Québec :, pp.117-140, 2019. halshs-02090858

HAL Id: halshs-02090858

<https://shs.hal.science/halshs-02090858v1>

Submitted on 6 Sep 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Transformer ses échecs en promesses. Réformer la frontière entre soin et connaissance en psychiatrie, le cas des technologies de neuromodulation

Baptiste Moutaud (CNRS-LESC) et Ana Aranzazu (Cermes3)

« Même avec nos méthodes tapageuses et nos aiguillons à bétail dans le cerveau, nous devons prendre soin des personnes malades, maintenant. »
Helen Mayberg (Underwood, 2013, p. 551)

Selon certains observateurs et acteurs du domaine, les deux premières décennies de ce siècle seraient placées en psychiatrie sous le signe des technologies de neuromodulation (Sackeim et George, 2008 ; Schlaepfer *et al.*, 2010). Par technologies de neuromodulation il faut entendre un panel de dispositifs techniques, plus ou moins invasifs, visant à moduler l'activité cérébrale par stimulation électrique ou magnétique¹. Leur développement est tel qu'il serait envisageable qu'elles se hissent à l'avenir au niveau des molécules chimiques dans les pratiques courantes pour prendre en charge les maladies psychiatriques (Famm *et al.*, 2013 ; Insel, 2013). À l'heure actuelle, ces technologies restent pour la plupart expérimentales, véhiculant parfois l'image de techniques frustrées et controversées, utilisées en dernier recours, lorsque les traitements habituels ne fonctionnent pas ou plus. Néanmoins, elles transportent les promesses et espoirs d'une psychiatrie perpétuellement en crise de sa puissance d'explication et de sa capacité à soigner les personnes souffrant de troubles mentaux graves (Rose, 2015). C'est tout le sens de l'injonction en exergue de la neuropsychiatre Helen Mayberg, l'une des figures de proue de ce champ d'investigation.

Dans ce chapitre, nous interrogeons les relations complexes entre expérimentation, soin, innovation et production des connaissances en psychiatrie et neurosciences en nous intéressant au cas particulier de l'une de ces technologies de neuromodulation, la stimulation cérébrale profonde (SCP par la suite, voir encadré 1). Nous revenons plus particulièrement sur les discussions au sein de la communauté neuroscientifique qui ont entouré l'arrêt prématuré de deux essais cliniques devant évaluer l'efficacité de cette technologie expérimentale pour le traitement de personnes souffrant de formes de dépressions sévères.

Ces échecs ont mis en lumière une série de tensions entre les acteurs concernant les stratégies d'expérimentation et d'innovation dans ce domaine très sensible du traitement chirurgical des troubles mentaux. Ils ont ouvert un espace de débats dans lequel s'est engouffré un petit groupe de chercheurs et médecins, Nord-Américains pour l'essentiel, neurologues, psychiatres, neurochirurgiens, neuropsychologues, bioéthiciens, que l'on va qualifier de « réformateurs ». Ils se sont en effet positionnés comme tel, dans la mesure où le projet d'expérimentation thérapeutique qu'ils défendent se double d'un projet politique et organisationnel de la recherche en psychiatrie et en neurosciences dans lequel la SCP jouerait un rôle central, ou du

¹ On peut citer la stimulation magnétique transcrânienne, l'électroconvulsivothérapie, la stimulation du nerf vague, l'optogénétique, la stimulation cérébrale profonde, etc. Ces technologies plus ou moins invasives sont à des stades de développement technique et d'expérimentation très variés – l'optogénétique n'étant par exemple pas encore transposable à l'homme.

moins serait un levier pour impulser plusieurs transformations à l'interface du soin et de la recherche.

Ce groupe de réformateurs développe alors ce qu'on peut qualifier d'« économie de la promesse » au sens de la production d'un discours qui prétend régler par l'innovation biotechnologique une série de problèmes sociaux. Ce n'est pas seulement un discours ou une rhétorique puisqu'il s'adosse et soutient un programme qui autorise et définit les conditions selon lesquelles ces promesses pourront advenir. C'est un cadre de conduite combinant soin, recherche et expérimentation porteur d'une vision de ce que devraient être les rapports entre recherche publique, industrie, marché et États, qui propose de repenser les stratégies d'innovation et la diffusion, appropriation et régulation des nouvelles technologies médicales (parmi une importante littérature : Brown, 2003 ; Joly, 2010 ; Hedgecoe et Martin, 2003 ; Pickersgill, 2011). Derrière, leur prétention est d'opérationnaliser les idéaux de la recherche translationnelle en psychiatrie en organisant les conditions de la réduction des délais entre recherche fondamentale et soin courant par la réforme de leurs frontières et espaces de pratiques, et la combinaison de nouveaux outils et cadres normatifs. Il sera donc question d'un petit « monde social » (Cefaï, 2015)² mais qui est entouré de nombreuses attentes et qui propose de nouvelles règles ou manières de faire.

Ce que nous allons décrire est alors un assemblage qui révèle certaines des tensions qui traversent la psychiatrie contemporaine, ses pratiques et ses modes de connaissances. Et en l'occurrence, comment ici l'expérimentation thérapeutique, ses outils et ses objectifs peuvent être stratégiquement utilisés afin de contribuer à structurer un champ de recherche qui promet pouvoir mieux connaître et mieux soigner. En ce sens, ces débats et ce projet vont illustrer la proposition d'Ilana Löwy pour qui les essais cliniques ne sont pas des « procédés neutres » mais des technologies marquées et façonnées par leur contexte d'élaboration et adaptées localement aux situations complexes de leur utilisation (Löwy, 2002, p. 59).

La SCP.

La SCP est une technologie neurochirurgicale impliquant l'implantation à demeure de deux électrodes dans le cerveau. Reliées à une pile placée dans la poitrine du malade, ces électrodes autorisent une stimulation électrique chronique et modulable en vue d'atténuer les symptômes de la maladie. Dans sa forme contemporaine, la SCP a été inventée en 1986 pour le traitement de la maladie de Parkinson et le tremblement essentiel, deux troubles neurologiques pour lesquels elle est devenue une option thérapeutique à l'efficacité reconnue. Ses indications et expérimentations sur d'autres populations de malades n'ont depuis cessé de s'élargir, que ce soit en neurologie (dystonie, douleur, épilepsie, Alzheimer, syndrome de Gilles de la Tourette, par exemple) mais aussi dans le domaine de la psychiatrie, et ce dès la fin des années 1990. Elle a d'abord été expérimentée pour le trouble obsessionnel compulsif en 1999, puis pour la dépression en 2004. La SCP est actuellement testée sur différentes formes d'addictions (cocaïne, alcool, héroïne), les troubles du comportement alimentaire (obésité, anorexie), l'autisme, la schizophrénie, des comportements d'hétéro-agressivité, les troubles anxieux comme le PTSD, etc. À chaque fois, elle ne

² Un monde social en tant que communauté de pratique relativement stable, dont les acteurs partagent des perspectives et le sens d'une appartenance communes, un langage, des conventions, et qui propose de s'auto-organiser (Cefaï, 2015). « Petit » en regard du nombre d'acteurs et du volume de pratique concernés.

concerne que des personnes qui souffrent de formes très graves et invalidantes de ces maladies ou symptômes. Voir Moutaud, 2016.

1. Neuromodulation et dynamiques d'innovation

Depuis 1986, la SCP a connu une évolution telle, qu'elle est devenue un centre d'attention majeur des neurosciences à la fois comme champ d'expérimentation thérapeutique (voir encadré 1) mais aussi comme champ de recherche fondamentale. On peut en effet distinguer deux dynamiques, parmi d'autres, qui ont structuré son récent développement et qui vont nous être plus particulièrement utiles pour éclairer nos questions :

- Dans un premier temps, le développement de la SCP s'est fait autour de l'application à la maladie de Parkinson et au tremblement essentiel. Ces deux indications représentaient un marché intéressant pour les industriels qui les a motivés à développer à la fois le matériel et à financer les essais cliniques afin d'évaluer non seulement l'efficacité de la SCP mais aussi sa sûreté³. Ces premières expérimentations thérapeutiques ont alors été permises par l'alliance des chercheurs et cliniciens évoluant dans des structures publiques avec la collaboration directe des industriels et le support des organismes de recherche nationaux (Aranzazu et Cassier, 2019). La SCP a ainsi été rapidement reconnue comme traitement pour ces indications entre 1995 et 2002 en Europe et Amérique du Nord notamment, puis prise en charge par les systèmes de couverture santé ou assurances nationales (le coût du matériel et de la prise en charge médicale sont estimés à plus de 150 000\$ par patient). Sur les 150 000 patients implantés dans le monde, l'immense majorité le serait pour ces indications.

- En parallèle de ses effets thérapeutiques, le développement de la SCP a été accéléré par les potentialités de recherche qu'elle ouvrait. En permettant de moduler *in vivo* le fonctionnement du cerveau humain et d'amener des changements biologiques dans le système nerveux de manière contrôlée et reproductible, la SCP s'est révélée être un très puissant outil de recherches fondamentales et cliniques en neurosciences. Elle contribuerait à élucider les fondements neuronaux de nos comportements, de nos émotions et de notre cognition, mais aussi les mécanismes pathophysiologiques des troubles neurologiques et psychiatriques. Elle est logiquement devenue un objet d'intérêts convergents pour des champs et acteurs hétérogènes – chercheurs et cliniciens, neurochirurgiens, neurologues, psychiatres, neurobiologistes, neuroanatomistes, neuropsychologues, etc. – motivant une multiplicité de recherches sur les personnes implantées (Moutaud, 2016).

Ces dynamiques se sont imbriquées avec une intense réflexion de la part des acteurs concernant les normes et modalités de régulations administratives et professionnelles (Gaudillière et Hess, 2013) afin de structurer mais aussi de protéger ce domaine de pratique qui s'avérait non seulement éthiquement sensible mais aussi scientifiquement et économiquement compétitif (Fins *et al.* 2011 ; Moutaud, 2014a, 2014b). Nous allons voir que ces deux dynamiques entrent aujourd'hui en tension dans le cas spécifique de l'application de la SCP à la dépression (et aux troubles psychiatriques plus généralement).

³ Contrairement à des indications comme le TOC, la dystonie ou le syndrome de Gilles de la Tourette qui ne concernent que des populations très réduites, donc des marchés restreints et encore expérimentaux et qui tendent à le rester faute de recherches d'envergure.

Pour ce faire, nous avons mené des entretiens avec plus d'une vingtaine de chercheurs et cliniciens du champ au cours desquels ces thématiques étaient abordées⁴. Nous nous appuyons également sur une revue de littérature de plus de 350 articles scientifiques et articles de médias grands publics. Nous avons aussi assisté à différents événements scientifiques au cours desquels étaient repris ces débats, en particulier au workshop "Scientific and Ethical Issues in DBS for Psychiatric Disorders Study Design – from Beta-Testing to Rollout", qui s'est tenu les 12 et 13 décembre 2015 à la Goethe University, Frankfurt/Main, ainsi qu'au 17^{ème} congrès de la *World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery* à Berlin (26-29 juin 2017) pendant lequel un après-midi et deux plénières étaient consacrés au sujet. L'intérêt de ces événements et espaces de débats étant de rendre visibles les désaccords entre les acteurs et d'affirmer les positions de chacun, tout en ayant offert la possibilité de discussions informelles avec certains d'entre eux.

2. Échecs et débats

2.1. Les essais Broaden et Reclaim

Le monde jusqu'alors paisible de la SCP – du moins en regard de ses enjeux et de son potentiel polémique (Moutaud, 2014b) – a connu ses premiers soubresauts à partir de 2014 et les « échecs » coup sur coup des deux premiers essais cliniques de grande ampleur qui devaient évaluer son efficacité pour le traitement de la dépression. Ces deux échecs, dont nous allons détailler la nature plus loin, ont alors initié des débats parmi la communauté des chercheurs dans lesquels se donnent à lire une série de tensions qui avaient jusqu'alors été contenues ou maintenues à la marge par la relative réussite et l'enthousiasme qui accompagnait le développement de la SCP et les potentialités qu'elle ouvrait dans le soin et la recherche. Relayés par les médias spécialisés, ces débats ont contribué à l'émergence d'une littérature « grise » critique, soulevant des questions aussi bien scientifiques, économiques qu'éthiques touchant au développement de la SCP (par exemple : Fischer, 2015 ; Underwood, 2015 et 2018)⁵. L'un des points communs de ces deux essais cliniques développés en Amérique du Nord est d'avoir été initiés et financés par l'industrie, leur mise en œuvre étant déléguée à des équipes hospitalières, là où les essais dans ce domaine sont habituellement entrepris par les équipes hospitalières avec parfois un soutien ponctuel des industriels lorsque la recherche recoupe leurs intérêts (ils peuvent par exemple donner les stimulateurs et les électrodes). Ce point est central puisqu'il va cristalliser une partie des critiques des médecins et chercheurs.

Le premier essai, nommé Broaden, a été conçu et financé par la compagnie St. Jude Medical, l'un des trois plus importants fabricants de matériel de SCP avec Medtronic et Boston Scientific, tous américains. La première annonce de l'arrêt de l'essai date de décembre 2013 et du congrès annuel de la *North American Neuromodulation Society*, reprise quelques jours plus tard par le site internet *Neurotech Business Reports* spécialisé dans les enjeux industriels entourant les neurotechnologies (Cavuoto, 2013). Et il a fallu attendre octobre 2017 pour que les résultats de l'essai soient

⁴ Cette recherche s'inscrit dans le cadre du programme « Normastim, les neurosciences de l'expérimentation à la clinique », financé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-14-CE30-0016).

⁵ Notons tout de même que ces débats sont concomitants des premières critiques concernant la SCP pour la maladie de Parkinson alors que l'on célèbre les 30 ans de son invention. Par exemple : Cyron, 2016 ; Galati, 2015.

publiés dans la revue *Lancet Psychiatry* (Holtzheimer *et al.*, 2017) (ce chapitre a été rédigé avant). Cet arrêt n'en a pas moins été très commenté entretemps, en particulier sur des blogs américains qui ont relayé l'information et réalisé un important travail d'enquête (avec l'aide et témoignages de personnes ayant été implantées dans ces essais) (par exemple : Egan, 2015 ; The Neurocritic, 2014). Broaden était la prolongation d'une étude prospective initiée à partir de 2009 et menée au Canada et aux États-Unis par Andres Lozano et Helen Mayberg (Lozano *et al.*, 2012). Elle s'inscrivait dans la continuité de leur célèbre recherche originale, première du genre, publiée en 2005 (Mayberg *et al.*, 2005). Sur la base des résultats préliminaires de cette étude prospective, les promoteurs ont obtenu en 2011 l'autorisation de la *Food and Drug Administration* (FDA) de l'étendre à un essai clinique randomisé en double aveugle impliquant 20 centres hospitaliers et d'y inclure un plus grand nombre de participants (125) avec la visée d'implanter au final 201 malades. Mais l'essai a été interrompu fin 2013 par St. Jude pour n'avoir pas su répondre aux objectifs assignés par la FDA lors des évaluations intermédiaires (ce que recoupe l'expression de « *failed a futility analysis* »). 90 patients ont été implantés mais il n'était pas possible de distinguer un effet de la stimulation par rapport à l'absence de stimulation : les 60 patients stimulés et les 30 patients contrôles implantés mais non stimulés s'amélioraient en moyenne dans des proportions comparables.

En réponse à l'essai Broaden, le second essai, Reclaim, était quant à lui organisé et financé par Medtronic, le fabricant industriel leader du domaine. Il était mené aux États-Unis par cinq équipes (Cleveland Clinic, University of Pittsburgh, University of Pennsylvania, Butler Hospital et le Massachusetts General Hospital). Il a connu un destin très proche de Broaden. Alors qu'il devait inclure 208 patients, Medtronic a stoppé l'essai avec seulement 30 personnes implantées. Ses résultats ont été publiés en ligne en 2014 dans la revue *Biological Psychiatry* (Dougherty *et al.*, 2015). L'aveugle a été levé après avoir constaté qu'il n'y avait là aussi à la fin de la période de randomisation aucune différence significative dans l'effet de la SCP entre les personnes stimulées et celles qui ne l'étaient pas. Autrement dit, dans les deux essais, alors que les personnes ne savaient pas si elles étaient ou non stimulées, la SCP avait autant d'effet que le placebo (l'absence de stimulation).

Dans la logique de la régulation scientifique des innovations thérapeutiques par l'evidence-based medicine, ces deux essais cliniques randomisés en double aveugle, soit le plus haut niveau de démonstration de la preuve, le « gold standard » (Timmermans et Berg, 2003), venaient de démontrer que la SCP n'était pas efficace pour le traitement de la dépression – du moins pour les cibles cérébrales impliquées mais *a priori* les plus prometteuses, l'aire 25 de Broadman pour Broaden et la capsule interne/striatum ventral pour Reclaim⁶. Ces résultats coupaient court aux nombreux espoirs et à l'enthousiasme qui accompagnaient cette piste de recherche (par exemple : Dobbs, 2006 ; Underwood, 2013). Le débat aurait dû être clos, il a pourtant repris de manière vive sur fond d'un dilemme aussi bien éthique ou humaniste, que méthodologique et scientifique.

2.2. Initier un cercle « vertueux »

⁶ Des expérimentations ont déjà été menées sur 8 cibles distinctes (Morishita *et al.*, 2014). Cette multiplication des régions cérébrales implantées peut s'expliquer par la combinaison de stratégies scientifiques, industrielles et de publication dans un champ concurrentiel (voir Moutaud, 2014a).

« À première vue cela pourrait être perçu comme une crise pour tout le champ des thérapies par neurostimulation pour la dépression, mais nous pensons que ce sont des exemples d'études qui ont échoué, et non l'échec de traitements. »

Thomas Schlaepfer (2015, p. 218)

Suite à la publication des résultats de l'essai Reclaim fin 2014, plus d'une dizaine de tribunes, commentaires, éditoriaux et articles ont paru dans les revues scientifiques afin de tirer les leçons de ces échecs. Nous allons nous attarder sur certains d'entre eux : tout d'abord le commentaire de Thomas Schlaepfer dans *Biological Psychiatry* (2015) qui suit l'article de résultats de l'essai Reclaim ; une correspondance de l'équipe de cet essai, toujours dans *Biological Psychiatry* (Widge *et al.*, 2016 – en ligne en 2015) ; un éditorial cosigné par Helen Mayberg dans *JAMA Psychiatry* (Mayberg, Riva-Posse et Crowell, 2016) ; et enfin le *position statement* paru dans *Stereotactic and Functional Neurosurgery* signé par le *Psychiatric Neurosurgery Committee* et le *Board of Directors* de l'*American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery* (2015). Ces publications, prennent note des échecs de ces deux essais mais ont pour point commun d'appeler en multipliant les occurrences d'un registre sémantique de la promesse à poursuivre les recherches tout en proposant plusieurs lignes d'innovations. Pour résumer leurs arguments avant de développer certains points : comme le souligne en exergue Thomas Schlaepfer, l'un des principaux psychiatres du domaine, ces échecs ne sont pas ceux de la technologie mais de ces essais cliniques en particulier, de leur organisation et de stratégies industrielles contre-productives. Ces échecs seraient caractéristiques des limites de la méthodologie de la médecine des preuves et des essais cliniques randomisés en double aveugle, les auteurs pointant leur inadéquation avec les spécificités techniques de la SCP et les profils cliniques des populations cibles. Mais ils soulignent aussi les limites des outils de standardisation de la psychiatrie tout comme de ses catégories bien trop floues. Ils enjoignent alors à poursuivre les expérimentations sur l'homme afin de produire davantage de connaissance pour espérer mieux soigner. Mais uniquement à condition d'innover : sur le plan méthodologique mais aussi technologique, tout en repensant les liens entre recherche publique, industrie, marché et organismes de régulation. Ces arguments et pistes de recherche ont par la suite été davantage développés dans des publications ultérieures (voir notamment : Bari *et al.*, 2018 ; Widge, Malone et Dougherty, 2018).

Signalons qu'un chercheur, Robert Coffey (2015), a réagi de manière virulente à ces tribunes. Il a pour particularité d'avoir été consultant scientifique pour Medtronic et membre du comité de surveillance de l'essai Reclaim. Il avait par ailleurs animé un débat similaire avec lequel il établit de nombreux points communs concernant la méthodologie des essais cliniques de neuromodulation pour la douleur. Il souligne que les positions de ces tribunes sont intenables : ces essais n'ont certainement pas échoué, ils ont au contraire parfaitement rempli leur rôle en démontrant les effets d'une thérapeutique. Simplement, les résultats ne sont pas ceux qu'espéraient les chercheurs. La SCP n'est pas plus efficace qu'un placebo. Ce sont les pratiques des chercheurs qui devraient être interrogés, voire leurs éventuels conflits d'intérêts avec l'industrie ou les savoirs sur lesquels se fondent ces recherches (finalement leur seul point d'accord).

En particulier, ces essais ont remis en question la validité des résultats bien plus encourageants obtenus jusque-là lors des recherches exploratoires (ou bien qualifiées d'« ouvertes » ou d'« observationnelles ») sur de petites cohortes de malades (de 1 à 21 maximum) et le plus souvent hors de processus de randomisation et d'aveugle

(pour une revue : Morishita *et al.*, 2014). Comme souligné dans leurs publications par le groupe de réformateurs, ces premières études avaient déjà montré que la SCP n'était pas efficace pour tous les malades (comme dans le cas d'autres indications expérimentales). Les résultats étaient très hétérogènes, certaines personnes étant annoncées en rémission quelques mois après avoir été implantées quand d'autres ne ressentaient aucun effet plusieurs années après. La question se portait alors davantage sur la capacité des chercheurs à mieux définir la population susceptible de répondre à la SCP ou d'améliorer la technologie afin de ne pas délaissier ces malades qui en l'état ne bénéficient d'aucun traitement susceptible de les soulager.

C'est dans cette tension entre injonction scientifique et responsabilité morale que réside la position de nos réformateurs pour qui il faut poursuivre les recherches et les essais afin de comprendre pourquoi cela n'a pas fonctionné : il s'agit de profiter de ces échecs pour produire un cercle vertueux en élaborant un modèle d'innovation cumulatif et linéaire expérimental qui permette de mieux comprendre pour espérer optimiser le soin.

Revenons d'abord plus en détail sur les arguments opposés à ces « échecs ».

3. Penser une recherche qui ne connaît pas ses standards

3.1. Stratégies d'industriels et logiques de marchés

« Je ne jette pas la pierre aux industriels – ils ont besoin de faire de l'argent – mais les essais universitaires sont plus à même de faire des comparaisons. »
Helen Mayberg (Fischman, 2011)

Les premiers responsables pointés de ces échecs vont être les industriels et plus particulièrement leur empressement à vouloir ouvrir un nouveau marché potentiel en faisant reconnaître l'efficacité de la SCP pour une nouvelle indication dans l'optique d'obtenir de la FDA une autorisation de mise sur le marché de leur matériel. Ici il convient de rappeler très succinctement quelques éléments pour mieux appréhender la situation : pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché et commercialiser des dispositifs de stimulation aux États-Unis, les industriels doivent faire reconnaître au moyen d'essais cliniques sur de larges populations (des essais de phase III) la sûreté et l'efficacité d'un dispositif (un modèle identifié de stimulateur associé à un modèle identifié d'électrodes) pour une indication thérapeutique précise et pour une cible cérébrale précise. Pour obtenir un « marquage » de la communauté européenne et intégrer son marché, la démarche est quelque peu « allégée » puisqu'un industriel peut faire reconnaître l'équivalence d'un dispositif médical sans avoir à repasser par ces essais cliniques lourds, longs et coûteux à organiser (sur un modèle assez proche de celui de la bioéquivalence pour le médicament). C'est pourquoi St. Jude a par exemple pu intégrer rapidement le marché européen pour le traitement de la maladie de Parkinson en faisant reconnaître l'équivalence de son dispositif à celui de Medtronic qui avait déjà franchi ces étapes. Mais au moment où elle a lancé l'essai Broaden, la compagnie n'avait pas encore intégré le marché étatsunien (St. Jude ne fera labéliser un premier système LibraTM pour la maladie de Parkinson qu'en 2015, là où Medtronic est présent depuis 1997 déjà). Le marché de la SCP étant évalué à près d'un milliard de dollars pour 2020, en particulier du fait de l'augmentation de la

prévalence des maladies psychiatriques et neurogénéralives⁷, on comprend les enjeux économiques pour les industriels. L'essai Broaden était perçu par plusieurs observateurs comme la première opportunité pour St. Jude de devancer Medtronic sur le marché américain. L'alliance avec H. Mayberg et A. Lozano considérés comme deux des plus influents acteurs à la pointe du domaine, s'annonçait prometteuse dans la perspective de reproduire à grande échelle leurs recherches originales (Cavuoto, 2014).

Mais les deux essais se sont avérés pour nos réformateurs et les chercheurs ou cliniciens rencontrés comme bien trop prématurés et mal pensés, avec toute l'ambiguïté inhérente au fait qu'*a priori* certains des chercheurs et cliniciens qui les critiquent ont eux-mêmes contribué à les élaborer et y ont participé : c'est en cela qu'il semble nécessaire de rappeler la dimension stratégique des débats, au sens où ces échecs ont offert l'occasion d'entamer une réflexion collective sur la manière de produire de la preuve dans un domaine qui mêle autant d'enjeux scientifiques, économiques, industriels, techniques, éthiques et organisationnels. Ces essais cliniques deviennent pour les cliniciens et chercheurs des lieux de création et de réflexivité, une ressource stratégique afin d'initier, de négocier et de protéger un domaine de pratique (Castel, 2009 ; Castel et Merle, 2002 ; Moutaud, 2014a). C'est ce que nous allons voir.

Selon leurs arguments, ces essais étaient prématurés car aucun chercheur n'a de certitude quant à la meilleure région cérébrale à stimuler. Là où se voient attaqués les résultats des études exploratoires, les chercheurs et cliniciens reconnaissent leurs limites mais soulignent au contraire qu'elles sont encore trop peu nombreuses et auraient dû être poursuivies avant de lancer des essais cliniques de phase III visant à faire labéliser un matériel par la FDA pour cette indication. Plusieurs chercheurs avec qui nous sommes entretenus ont ainsi effectué la comparaison avec la SCP pour la maladie de Parkinson où il aurait fallu « *plus de 10 ans* » (un neurochirurgien) entre les premiers patients implantés et les premiers grands essais cliniques multicentriques de phase III sur de grandes cohortes (en réalité 8 années entre le premier patient implanté et la publication du premier essai de phase III, mais sur une population cible autrement plus importante). Et entretemps, la recherche préclinique sur les modèles animaux avait permis de déterminer une meilleure cible cérébrale que celle initialement implantée (Gardner, 2013).

La citation de H. Mayberg en exergue souligne ce décalage de stratégie des industriels qui marqueraient une volonté de n'investir dans des essais cliniques que pour valider une cible cérébrale et ouvrir un marché là où les chercheurs appellent au contraire à continuer de développer et financer des essais préliminaires qui permettraient d'accroître la connaissance sur la maladie et d'affiner la pratique et son efficacité⁸. Par exemple, en montant des essais qui comparent les effets entre plusieurs cibles mais qui permettent aussi de déterminer les paramètres de stimulation optimaux ou tout simplement d'identifier le profil clinique des malades répondeurs. Des essais prématurés donc, marquant un décalage dans l'appréhension des objectifs et des temporalités de la recherche, mais aussi des essais mal pensés ou mal élaborés dans la mesure où ils auraient mobilisé des outils de la médecine des preuves et tenté de

⁷ <http://www.strategyr.com/pressMCP-7970.asp> et <http://www.neurotechreports.com/pages/neurotechnology-market-data-2016-2020.html> (consultés le 1er avril 2017).

⁸ Faute de place, nous ne pouvons pas évoquer les dynamiques de propriété intellectuelle qui viennent également complexifier davantage les situations et stratégies des différents acteurs publics ou privés. Voir à ce propos : Aranzazu et Cassier, 2019 ; Fins, 2012.

répondre à des objectifs des organismes de régulation qui ne seraient pas adaptés ou calibrés pour la SCP, empêchant d'évaluer correctement ses effets. Comme nous l'a résumé un psychiatre, dans le cas de la SCP en psychiatrie la médecine des preuves « *passe à côté de la preuve* ».

3.2. Les limites de la médecine des preuves et de ses outils

« L'idée que si on ne peut pas aider tout le monde nous ne devrions aider personne n'a pas sa place en médecine, surtout lorsqu'on tient compte du fait que les thérapies par neuromodulation bénéficient aux patients les plus graves qui ne répondent pas aux autres traitements. »
James Cavuoto (2013)

Les critiques de nos réformateurs remettent particulièrement en question les outils de standardisation clinique de la psychiatrie et leur capacité à discriminer les individus et quantifier les effets. Par exemple, étaient mobilisés deux outils de standardisation classiques en recherche médicale : les diagnostics étaient basés sur l'une des classifications psychiatriques standardisées de référence, le manuel statistique et diagnostique des troubles mentaux (le DSM). Les échelles d'évaluation psychométrique (ici les échelles d'Hamilton ou de Montgomery-Åsberg) devaient fournir les critères objectifs du degré de sévérité de la maladie et de son retentissement sur la vie du malade, mais aussi servir d'outil d'évaluation quantifiée des évolutions des états cliniques. La combinaison des deux outils permettait aux cliniciens de s'aligner sur la catégorie de patients recrutés et les critères de jugement afin de constituer un groupe suffisamment homogène dans les formes de la pathologie et ainsi espérer limiter les effets de leur variabilité sur les résultats. Les effets de la thérapeutique devaient être comparables et les résultats analysables d'un sujet à l'autre et d'un centre à l'autre, dans le temps et dans l'espace (Timmermans et Berg, 2003).

Cependant, les praticiens expliquent dans leurs tribunes ou lors des entretiens que ces outils ne fonctionnent pas ou fonctionnent mal et que ce processus de sélection et d'évaluation clinique serait l'un des biais qui a causé l'échec des essais. Les échelles ne savent pas mesurer finement et les classifications sont mal pensées et discriminent mal les individus ou les entités, du moins elles ne sont pas adaptées aux objectifs et effets de la SCP. Selon eux, la SCP agit sur un sous-ensemble de symptômes, sur des dimensions spécifiques de la « dépression », comme l'humeur, l'anhédonie, les pensées obsédantes, etc., mais pas sur la « dépression résistante sévère » qui de toute façon n'existerait pas comme catégorie diagnostique, qui est trop floue et qui recouvre des états extrêmement hétérogènes. Enfin, les échelles psychométriques ne seraient pas assez puissantes pour détecter les effets parfois trop subtils de la SCP sur ces dimensions (alors que les échelles cliniques standardisées ont joué un rôle central dans le développement de la SCP pour les troubles neurologiques : Gardner, 2013).

Mais leurs critiques ne s'arrêtent pas là. Elles s'étendent aux essais cliniques randomisés en double aveugle qui eux non plus ne seraient pas adaptés. La question lancinante restant de penser comment produire de la preuve avec une technologie chirurgicale utilisée en psychiatrie lorsque les outils à dispositions ont été élaborés pour la pharmacologie. C'est-à-dire comment produire des certitudes, comment démontrer les effets d'une pratique qui ne connaît pas encore son standard ? Parmi les spécificités avancées, notons l'impossibilité technique et éthique d'avoir un véritable placebo ou un traitement de référence comparable (tous les malades sont en impasse

thérapeutique et tous sont implantés); la difficile standardisation des actes chirurgicaux dépendant de savoir-faire individuels (Schlich, 2007) mais aussi, dans le cas de la SCP, de nombreuses expertises techniques, scientifiques et cliniques, ou encore de l'accès à des plateaux techniques de pointe ; et puis les profils cliniques des populations concernées qui s'avèrent rares (des patients psychiatriques résistants aux traitements et consentants), limitant la taille des cohortes et complexifiant les recrutements dont l'homogénéité souffrirait en plus de biais liés aux spécificités des filières actives des centres, aux conceptions locales des troubles et à la variété des écoles de pensée en psychiatrie⁹. Biais que les outils de standardisation n'arriveraient là aussi qu'à circonscrire en partie. La combinaison de ces facteurs réduit la puissance de preuve et entretient la variabilité inter ou intra-centres et l'hétérogénéité des résultats dans des essais à grande échelle (pour plus de détails sur ces questions : Moutaud, 2014a).

Il est aussi reproché aux essais randomisés et leur méthodologie d'imposer une procédure figée, empêchant de véritablement évaluer les effets de la SCP. Pour ne discuter qu'un seul point, il n'est par exemple pas possible de modifier les paramètres de stimulation en cours de route. Pourtant, les praticiens rapportent que définir la bonne combinaison de paramètres parmi une multiplicité peut parfois prendre plusieurs mois. Là aussi il n'existe pas encore de standard de pratique. Des différentes options avancées, aucune n'est satisfaisante : prendre plusieurs mois entre l'implantation et la randomisation pour trouver les paramètres optimaux pour chaque patient ? Le risque reste que celui-ci refuse ensuite de poursuivre l'essai qui implique d'éteindre la stimulation pendant plusieurs semaines ou mois et de peut-être ne jamais retrouver l'effet thérapeutique. Raccourcir cette période de réglage ? Le risque cette fois est que les paramètres sélectionnés s'avèrent inefficaces sur le long terme. Quoi qu'il en soit, les praticiens s'accordent dans les publications sur le fait que les effets ne se stabilisent voire n'apparaissent que sur le long terme, après une ou deux années de suivi, soit bien après la temporalité trop restreinte d'un essai randomisé (Fins *et al.*, 2017).

Enfin, parmi les plus importantes critiques, les auteurs interrogent l'inadéquation entre la méthodologie des essais cliniques et les objectifs à remplir fixés par les organismes de régulation comme la FDA ou la communauté médicale pour valider la thérapeutique. En l'occurrence, la SCP est un dispositif médical classifié à haut risque par la FDA (*class III high-risk medical device*) qui doit alors assurer de sa sûreté mais aussi de son efficacité en passant par une procédure contraignante (le *premarket medical device approval*). De plus, les taux d'amélioration clinique moyenne attendus pour déterminer l'efficacité sont élevés, généralement de 50%¹⁰. Une attente qui ne manque pas de faire réagir certains acteurs du domaine qui argumentent de l'arbitraire de ces standards sur deux registres : tout d'abord, comme nous l'avons vu, par leur inadéquation avec les modèles des essais et d'une méthodologie qui serait « *pensée pour montrer la sûreté, pas pour montrer l'effet* » (un neurochirurgien). Ensuite, parce que ce seuil s'apparente à devoir « *répondre par oui ou par non* » (un neurochirurgien) qui s'oppose à une réalité médicale et clinique : améliorer seulement certains patients ou bien n'obtenir par exemple « que » 40% d'amélioration moyenne

⁹ En France, un essai clinique multicentrique pour la dépression financé par Medtronic a été arrêté faute de recrutement (4 patients implantés sur 10 centres en 3 ans et demi : Millet *et al.*, 2014).

¹⁰ Malgré nos recherches, nous n'avons pas encore pu clarifier si les objectifs d'améliorations correspondent à une demande réglementaire des organismes de régulation ou si – hypothèse privilégiée – ce sont des seuils symboliques que se fixent les équipes elles-mêmes (cf. Morishita *et al.*, 2014 ; Schlaepfer, 2015).

chez cette population de malades résistants à tous les traitements relèvent d'une gageure médicale¹¹. La citation ci-dessus du rédacteur en chef du site *Neurotech Business Reports* résume de manière provocante le dilemme médical, réglementaire et éthique soulevé tel que le formulent également les chercheurs et cliniciens : parce qu'elle échoue sur certaines personnes, il serait donc question d'abandonner une option thérapeutique qui peut avoir des résultats probants sur d'autres.

Andrew Lakoff (2007) a déjà décrit dans le cas du développement des antidépresseurs ce problème de dilution des taux de réponse des malades dans les essais cliniques à grande échelle. Si là aussi la méthodologie des essais, la validité des catégories diagnostiques ou encore la puissance de discrimination des échelles étaient soulevées, la réponse apportée par les chercheurs consistait à identifier les personnes les plus sensibles à l'effet placebo pour les sortir des essais et ainsi espérer améliorer leur prédictibilité et l'évaluation de la valeur thérapeutique des traitements. Pour nos réformateurs, il s'agit d'aller plus loin et de comprendre pourquoi certains malades répondent au traitement et pas d'autres et qui ils sont. Ils proposent pour cela deux lignes d'innovation : l'une passe par l'innovation méthodologique, l'autre par l'innovation technologique. Cette combinaison doit autoriser le déploiement d'un modèle de recherche translationnelle efficace et permettre de s'extirper de ces impasses et dilemmes par la connaissance tout en maintenant une pression constante sur le contrôle éthique et la régulation administrative.

4. Rester « ouvert » et diluer la frontière entre recherche et soin : réflexivité, flexibilité et innovation

« Nous recherchons des effets importants. »
Andres Lozano

Cette citation de Lozano est tirée du workshop auquel nous avons assisté fin 2015 à Francfort. Il réunissait les membres d'un groupe de travail sur les enjeux éthiques des applications de la SCP en psychiatrie¹², dont certains forment le noyau dur de nos réformateurs : Helen Mayberg, Bart Nuttin, Andres Lozano, Thomas Schlaepfer ou Joseph Fins pour citer les plus connus. Ce workshop avait été initié en réaction aux échecs annoncés des essais cliniques pour la dépression avec une question posée d'emblée et qui a servi de fil conducteur aux débats : comment passer en psychiatrie des tout premiers patients implantés à un *premarket medical device approval* ? Les résultats de ces échanges ont donné lieu à un article paru en 2017 et dont le titre de ce chapitre est inspiré : *Being open minded about neuromodulation trials: Finding success in our "failures"* (Fins et al., 2017). Ils y défendent un programme d'essais cliniques adaptatifs pour la SCP. Ces essais régleraient en partie les limites mises à jour par les essais standardisés ayant échoué tout en ouvrant un horizon de promesses en termes de recherche et de compréhension des troubles psychiatriques.

Le modèle de l'essai clinique adaptatif – ou essai bayésien – offre la possibilité de faire varier le design et le déroulement de l'essai au fur et à mesure des résultats obtenus et des données récoltées. Là où le modèle standardisé impose en amont une

¹¹ Dans la première étude de Mayberg et al. (2005), 4 patients sur 6 s'amélioraient. Dans l'étude prospective qui a conduit à l'essai Broaden (Lozano et al., 2012), les résultats annonçaient que seulement 29% des patients s'amélioraient de 50% alors que 62% d'entre eux s'amélioraient de 40%. Le seuil de Broaden a d'ailleurs été fixé à 40%.

¹² *Working Group "Deep Brain Stimulation in Psychiatry: Guidance for Responsible Research and Application"*, financé par la Volkswagen Foundation.

procédure figée, « rigide » (Fins *et al.*, 2017) et un mode d'analyse statistique des données pour répondre à une problématique prédéfinie, l'essai adaptatif mobilise pour sa part une approche probabiliste des événements : le cours de l'essai peut être infléchi (selon des options tout de même préétablies) afin de répondre au mieux aux attentes initiales et de réévaluer les probabilités qu'un résultat arrive en fonction de ce qui est déjà advenu ou observé (en redéfinissant la population cible, en introduisant un nouveau bras pour comparer un autre traitement, etc.) (voir : Berry, 2006 ; Bhatt et Mehta, 2016).

Dans le cas de la SCP, le modèle proposé par les auteurs consisterait à implanter n malades et à les stimuler sur une période donnée. À la sortie de cette première séquence, seules les personnes qui répondent au traitement poursuivraient la recherche, entrant dans la deuxième phase expérimentale. Celle-ci devrait permettre de valider les premiers résultats sur la durée et de poursuivre l'acquisition de données. Là aussi, les malades qui verraient le traitement perdre en efficacité seraient sortis de la recherche et suivis en ouvert. À la fin de la seconde phase, les patients répondeurs seraient « screenés » avec différents outils d'évaluations (imagerie cérébrale, tests biologiques, échelles psychométriques, évaluations cliniques, etc.) afin de déterminer les facteurs d'efficacité ou des dénominateurs communs à leurs profils : cela concerne aussi bien le positionnement précis des électrodes dans le cerveau et l'identification des structures stimulées, que les paramètres de stimulation utilisés ou encore les sous-profils cliniques et biologiques des malades. Une fois ces éléments mis à jour, les plus pertinents seraient adaptés aux patients qui n'avaient pas répondu au traitement dans les premières phases (voire d'intégrer de nouveaux malades) avec l'objectif d'obtenir cette fois un résultat bénéfique et de « convertir les non-répondeurs en répondeurs » (Fins *et al.*, 2017).

Sans retracer de manière exhaustive leur généalogie et les divers enjeux qui les accompagnent – nous renvoyons à l'excellent article de Catherine Montgomery (2017) –, les essais cliniques adaptatifs ont été élaborés dès les années 50 mais se sont retrouvés au tournant des années 2000 au cœur d'intenses discussions entre l'industrie pharmaceutique et les organismes de régulation (notamment la FDA). Pour Harry Marks (1999), les essais cliniques contrôlés ont toujours été une entreprise à la fois méthodologique et politique, devant aussi bien régler des questions épistémologiques que de rallier et négocier les intérêts de différents acteurs. Les essais cliniques adaptatifs sont apparus comme un moyen pour les acteurs d'accélérer le développement et l'accès aux nouveaux traitements en réduisant le délai entre la recherche fondamentale et leur mise sur le marché. Ceci dans l'optique de réduire également leurs coûts tout en améliorant la fiabilité des essais et la prédictibilité de leurs résultats, mais aussi en évitant d'exposer des malades à des traitements potentiellement inefficaces et dangereux. Pour C. Montgomery, les essais cliniques adaptatifs répondent donc à une triple rhétorique : sauver des patients, sauver l'industrie et sauver du temps (2017). Ces ambitions motivent bien évidemment nos réformateurs et recourent leurs critiques adressées aux essais cliniques randomisés (faible prédictibilité, lourdeur méthodologique, coût, etc.), mais le point qui va nous intéresser plus particulièrement reste le projet pour la recherche en psychiatrie qui réside derrière ce modèle et qui doit *in fine* contribuer au développement de la SCP.

Avec les essais adaptatifs il est possible d'expérimenter sur un petit nombre d'individus et de produire dans le même temps et dans un cadre éthique et réglementaire contrôlé un nombre important de données, nous venons de le voir. Il s'agit d'expérimenter afin de mieux soigner mais aussi de mieux comprendre dans un même geste. Avec le modèle d'essai adaptatif proposé, l'un des buts de nos

réformateurs n'est rien de moins que de découvrir les causes neurobiologiques de la dépression et de redéfinir cette entité clinique. En particulier en identifiant des marqueurs biologiques prédictifs de l'efficacité de la SCP pour discriminer des sous-groupes de malades correspondant à des sous-ensembles de symptômes, de comportements ou de dimensions cliniques qui transcenderaient une catégorie diagnostique de dépression jugée trop hétérogène dans la variété des situations qu'elle recouvre. Par ailleurs, l'identification de biomarqueurs permettrait de se débarrasser de la question encombrante de la fiabilité des échelles psychométriques et de l'évaluation de l'efficacité d'un traitement (balayées par la potentielle mesure de la variation de ce biomarqueur)

Cette prétention recoupe celle d'une tendance de la psychiatrie contemporaine qui tend à repenser les catégories diagnostiques et leur classification sur les bases de comportements observables et de mesures biologiques (neurochimiques, neurophysiologiques, génétiques, etc.). C'est le programme RDoC, le *Research Domain Criteria*, lancé par le *National Institute of Mental Health* (NIMH) qui porte l'idéal d'une taxonomie psychiatrique qui classerait des « entités naturelles », ou plutôt des comportements transdiagnostics rapportés à des processus neuronaux ou circuits fonctionnels, en s'appuyant aussi bien sur les avancées des neurosciences, de la génétique que des neurosciences computationnelles. En cela, le projet RDoC rendrait caduques des classifications telles que le DSM qui reposent sur une approche catégorielle et descriptive des maladies et à qui il est reproché son manque de validité, comme nous l'avons évoqué (sur ces questions : Faucher et Goyer, 2016 ; Rose, 2015).

Nous avons là un programme qui participe d'un mouvement plus général depuis une trentaine d'années et la montée en puissance des neurosciences d'une tentative de scientification de la psychiatrie, c'est-à-dire de la volonté d'en faire une médecine qui s'adosserait à des méthodes scientifiques ou s'appuierait sur des techniques et outils scientifiquement éprouvés. Ils permettraient de mieux décrire et objectiver ce dont souffrent les personnes, de développer des pratiques de prises en charge fondées sur ces savoirs et de pouvoir les évaluer. Pour nos réformateurs, la SCP pourrait jouer un rôle non négligeable dans ces desseins et les essais adaptatifs seraient un moyen d'accélérer ce projet. La SCP permettrait de mettre à jour les circuits fonctionnels qui régulent nos comportements et nos émotions, mais elle offrirait aussi la possibilité d'agir sur ces circuits de manière ciblée pour moduler leurs dysfonctionnements. Très sollicitée dans les médias pour commenter les échecs des essais Broaden et Reclaim, H. Mayberg continue d'y défendre cette approche thérapeutique en arguant de son pouvoir de compréhension des états pathologiques et du fonctionnement du cerveau humain (par exemple : Fischer, 2015 ; Underwood, 2015). Elle fait ainsi régulièrement référence à sa dernière recherche, un essai clinique impliquant 10 personnes souffrant de dépression qui vise à tester une nouvelle électrode de stimulation. Cette électrode développée par Medtronic a pour particularité de pouvoir stimuler mais aussi enregistrer l'activité électrique des structures ciblées. Le gain de connaissance d'une telle technologie concernant la pathophysiologie de la dépression ou les mécanismes d'action de la SCP concentre de nombreuses attentes. Cet essai s'inscrit dans la continuité de ses recherches en neurophysiologie ou neuroimagerie chez des personnes implantées qui ont déjà conduit à sélectionner les cibles cérébrales en SCP ou à discriminer différentes populations de personnes souffrant de dépression selon les profils structuraux ou fonctionnels de leur cerveau.

Les chercheurs et cliniciens du champ ont entériné le fait que la SCP comme technologie de soin puisse se doubler d'un puissant outil d'investigation du cerveau

humain et devienne une technologie « de preuve » ou de « démonstration » (« *probative* » : Fins, 2012). Chaque essai clinique, chaque patient implanté est une opportunité à saisir pour explorer les mécanismes pathophysiologiques des troubles dans la perspective d'améliorer les stratégies thérapeutiques (pour le malade implanté comme pour ceux à venir) (Moutaud, 2016). Pour les réformateurs, l'intérêt de l'essai adaptatif est alors d'intégrer cette double dimension de recherche et de soin dans la régulation scientifique et administrative (Fins, 2012 ; Fins *et al.*, 2017).

Nos réformateurs ne sont pas les seuls à miser sur les promesses qu'offre la SCP pour la recherche en psychiatrie et en neurosciences. Ils trouvent des soutiens parmi plusieurs acteurs centraux de la psychiatrie américaine, comme Thomas Insel, ancien directeur du NIMH et ardent défenseur du projet RDoC (Insel, 2013 ; Underwood, 2015), ou encore le psychiatre et neuroscientifique Eric Kandel, prix Nobel de médecine, qui voit dans les recherches de H. Mayberg les fondations d'une « nouvelle science de l'esprit » (Kandel, 2013). Surtout, la SCP s'est retrouvée parmi les axes prioritaires du *Brain Initiative Program* lancé par Barack Obama en 2013. Ce programme national d'investissement dans la recherche en neurosciences et le développement de neurotechnologies implique le *National Institutes of Health* et le département de recherche du ministère de la Défense (*the Defense Advanced Research Projects Agency*). Ce dernier envisage à lui seul d'investir 70 millions de dollars dans le développement de la SCP (Gorman, 2013).

Néanmoins, pour nos réformateurs la poursuite de ce projet de connaissance et de soin doit passer par l'innovation technologique et le développement de dispositifs plus performants (c'est le cœur de l'argumentation des coordinateurs de l'essai Reclaim : Widge, Malone et Dougherty, 2018). L'idée selon laquelle la SCP serait une technologie trop frustrée et immature, trop lourde à déployer, trop coûteuse et dont l'horizon à court terme serait donc d'être remplacée par des techniques plus sûres et plus précises, est un discours récurrent parmi les praticiens rencontrés. Si les lignes d'innovations sont aujourd'hui nombreuses¹³, la SCP n'a finalement que très peu évolué depuis 30 ans. T. Insel le souligne de manière ironique : « Quand on regarde les avancées faites depuis 20 ans dans les technologies sans fil et les téléphones portables, j'ai du mal à comprendre pourquoi nous utilisons des technologies datant des années 1990 pour implanter des stimulateurs dans le cerveau des gens » (Underwood, 2015, p. 1187). La principale raison résiderait dans la faible rentabilité de la recherche-innovation que les industriels auraient longtemps délaissée, particulièrement lorsque Medtronic monopolisait le marché. Pourtant, pour les réformateurs, c'est aussi par l'innovation technologique qu'ils pourront dépasser les échecs de Broaden et Reclaim. Ce sont des situations d'impasse qui sont rapportées face aux intérêts parfois antagonistes entre industriels et chercheurs/cliniciens, alors même qu'ils sont en situation d'interdépendance : les industriels, qui dépendent des savoir-faire des cliniciens, favorisent des partenariats avec des équipes pour tester leur matériel aux différents stades de développement en vue d'une commercialisation (comme dans le cas de Mayberg plus haut ou celui des essais Reclaim et Broaden). Quant aux chercheurs/cliniciens, pour développer leurs recherches, améliorer la

¹³ Les deux innovations en cours d'expérimentation les plus attendues par la communauté sont la stimulation directionnelle (qui permet d'orienter le champ électrique plus précisément) et la stimulation en boucle fermée (la stimulation n'est active que lorsqu'une activité anormale des réseaux neuronaux est identifiée). D'autres innovations visent à améliorer la précision et sûreté de la chirurgie, la durée de vie du matériel, le contrôle de la stimulation ou encore à optimiser la précision des réglages (robots chirurgicaux, atlas du cerveau, batteries rechargeables, électrodes améliorées, etc.).

pratique et l'offre de soin, ils ont besoin d'accéder rapidement à un matériel trop coûteux pour leurs budgets (Aranzazu et Cassier, 2019).

L'enjeu pour les chercheurs et cliniciens est donc de ne plus dépendre des intérêts et stratégies économiques des industriels qui dicteraient les agendas de recherche, ce que défendent nos réformateurs dans leurs publications et qui appellent à une refonte des cadres réglementaires pour le cas de la SCP (voir Fins, 2012). Notons qu'en proposant des investissements motivés par une vision à plus long terme que les industriels, des programmes nationaux comme le *Brain Initiative* ont notamment pour mission d'accélérer l'innovation technologique et la recherche. Ils prévoient d'initier des partenariats publics-privés réunissant chercheurs, industriels et organismes publics et privés au sein desquels pourraient être redéfinies les règles de propriété industrielle, les conditions d'accès au matériel mais aussi la propriété intellectuelle des résultats de recherche. Les essais adaptatifs défendus par Fins *et al.* (2017) procèdent d'une logique comparable, avec des essais cliniques qui pourraient par exemple comparer différents dispositifs, comme sur le modèle des essais cliniques adaptatifs pour le cancer du sein qui évaluent des dizaines de molécules mises à disposition par des laboratoires pharmaceutiques concurrents afin, là encore, d'accélérer le processus de recherche translationnelle (Barker *et al.*, 2007 ; Montgomery, 2017).

C'est ce projet scientifique et politique, cet assemblage hétérogène tracé à grands traits, qui constitue le modèle d'innovation cumulatif et linéaire censé résoudre les problèmes posés par les échecs des deux essais cliniques. Ce programme porte les promesses d'un cercle vertueux qui prétend pouvoir mieux connaître et mieux soigner mais dont on se doit de relever la « structure proleptique » (Borck, 2009) caractéristique des neurosciences : ce programme et ces promesses anticipent les découvertes et les avancées qui seront réalisées avant d'en avoir les moyens aussi bien en termes de connaissances, de technologies que de cadres réglementaires.

5. Conclusion : les promesses d'une psychiatrie nouvelle

Nous avons montré comment la mise en débat par ces réformateurs des causes des échecs des deux essais cliniques devant évaluer les effets de la SCP pour la dépression a rapidement endossé une dimension stratégique. La résolution des questions méthodologiques, organisationnelles ou scientifiques entourant la démonstration de l'efficacité de la SCP et sa régulation administrative porte en effet une ambition bien plus large : celle de repenser les modes de connaissance en psychiatrie, la valeur de ses savoirs et de ses outils, sa capacité à décrire et comprendre ses objets et, par extension, sa capacité à prendre en charge nos afflictions. Pour nos réformateurs, la SCP et ces essais sont devenus un moyen d'interroger les attentes et promesses des neurosciences dans la résolution de ces questions : au sens où la SCP pourrait selon eux apporter des solutions concrètes dans le soin et la recherche, mais aussi au sens où elle permet de nourrir les débats par ses spécificités et ses multiples niveaux d'enjeux (scientifiques, économiques, industriels, techniques, éthiques et organisationnels).

Dans ce programme d'innovation et de recherche – que l'on peut qualifier d'à la fois malléable et intransigeant –, les essais adaptatifs et la SCP comme technologies combinant expérimentation thérapeutique et recherche fondamentale interrogent à nouveaux frais la frontière entre recherche et soin et la dissolution des temporalités et espaces de la recherche translationnelle. Toute personne implantée et/ou prise dans l'un de ces essais est à la fois sujet de soin et objet de connaissance. Chaque procédure relève dans un même temps de la recherche fondamentale, de la recherche

préclinique, de la recherche clinique et du soin. En arrière-fond, ce projet rencontre les aspirations de la médecine personnalisée en proposant l'idée qu'à terme la SCP soit adaptée structurellement et fonctionnellement à chaque profil biologique et clinique, mais aussi que chaque individu puisse devenir son propre modèle expérimental. Il deviendrait alors méthodologiquement et techniquement envisageable de mettre sur pied des essais cliniques à un seul participant. La négociation des procédures et des méthodologies, ou celle des conditions de sa régulation, deviennent donc un espace particulièrement riche pour interroger le traitement des individus et les relations de soin prises dans les logiques et technologies de la médecine des preuves, les nouvelles conceptions du soin qui en émergent ou leurs effets sur la définition des troubles. Mais c'est un autre sujet.

Bibliographie

- Aranzazu, A. et M. Cassier (2019). « Systèmes d'innovation en stimulation cérébrale profonde », dans S. Desmoulin-Canselier, M. Gaille et B. Moutaud (dir.) *Les neurosciences de l'expérimentation à la clinique – Enjeux de la stimulation cérébrale profonde*, Paris, Hermann, à paraître.
- Bari, A. et al. (2018). “Charting the road forward in psychiatric neurosurgery: proceedings of the 2016 American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery workshop on neuromodulation for psychiatric disorders”, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, Jan 25.
- Barker, A. et al. (2009). “I-SPY 2: An Adaptive Breast Cancer Trial Design in the Setting of Neoadjuvant Chemotherapy”, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 86, n° 1, p. 97-100.
- Berry, D. (2006). “Bayesian clinical trials”, *Nature Reviews Drug Discovery*, n°5, p. 27-36.
- Bhatt, D. et C. Mehta (2016). “Adaptive Designs for Clinical Trials”, *The New England Journal of Medicine*, vol. 375, n° 1, p.65-74.
- Borck, C. (2009). “Through the Looking Glass: Past Futures of Brain Research”, *Medicine Studies*, vol. 1, n° 4, p. 329-338.
- Brown, N. (2003). “Hope against hype - accountability in biopasts, presents and futures”, *Science Studies*, vol. 16, n° 2, p. 3-21.
- Castel, P. (2009). “What's behind a guideline? Authority, competition and collaboration in the French oncology sector”, *Social Studies of Science*, vol. 39, n° 5, p. 743-764.
- Castel, P. et I. Merle (2002). « Quand les normes de pratiques deviennent une ressource pour les médecins », *Sociologie du Travail*, vol. 44, n° 2, p. 337-353.
- Cavuoto, J. (2013). “Depressing Innovation”, *Neurotech Business Reports*, 13 décembre, <<http://www.neurotechreports.com/pages/publishersletterDec13.html>>, consulté le 1er avril 2017.
- Cavuoto, J. (2014). “St. Jude Medical Struggles to Regain Traction in Neuromodulation Market”, *Neurotech Business Reports*, 26 janvier, <http://www.neurotechreports.com/pages/St_Jude_Medical_profile.html>, consulté le 1er avril 2017.
- Cefai, D. (2015). « Mondes sociaux », *SociologieS*, <<http://journals.openedition.org/sociologies/4921>>, consulté le 15 février 2018.
- Coffey, R. (2015). “The Enduring Vitality of Implausible Claims for Neurostimulation and Psychosurgical Therapies”, *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, vol. 93, n° 5, p. 366-369.
- Cyron, D. (2016). “Mental Side Effects of Deep Brain Stimulation (DBS) for

Movement Disorders: The Futility of Denial”, *Frontiers in Integrative Neuroscience*, vol. 10, article 17.

Dobbs, D. (2006). “A Depression Switch?”, *The New York Times Magazine*, April 2, <<http://www.nytimes.com/2006/04/02/magazine/a-depression-switch.html>>, consulté le 1er avril 2017.

Dougherty, D. *et al.* (2015). “A Randomized Sham-Controlled Trial of Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Chronic Treatment-Resistant Depression”, *Biological Psychiatry*, vol. 78, n° 4, p. 240-248.

Egan, D. (2015). “Adverse effects: The perils of deep brain stimulation for depression”, *Mad in America*, <<https://www.madinamerica.com/2015/09/adverse-effects-perils-deep-brain-stimulation-depression/>>, consulté le 1er avril 2017.

Famm, K. *et al.* (2013). “Drug discovery: a jump-start for electroceuticals”, *Nature*, vol. 496, n° 7444, p.159-161.

Faucher, L. et S. Goyer (2016). « Le Research Domain Criteria (RDoC), le réductionnisme et la psychiatrie clinique », *Revue de synthèse*, vol. 137, n°s 1-2, p. 117-49.

Fins, J. (2012). “Deep brain stimulation as a probative biology: scientific inquiry and the mosaic device”, *AJOB Neuroscience*, vol. 3, n° 1, p. 4-8.

Fins, J. *et al.* (2011). “Misuse Of The FDA’s Humanitarian Device Exemption In Deep Brain Stimulation For Obsessive- Compulsive Disorder”, *Health Affairs*, vol. 30, n° 2, p. 302-311.

Fins, J. *et al.* (2017). “Being open minded about neuromodulation trials: Finding success in our ‘failures’”, *Brain Stimulation*, vol. 10, n° 2, p. 181-186.

Fischer, S. (2015) “Inside tract: can deep brain stimulation survive its reputation for success?”, *IEEE Pulse*, vol. 6, n° 2, p. 25-9.

Fischman, J. (2011). “New psychiatric surgeries tread a fine line between research and therapy”, *Chronicle of Higher Education*, February 21, <<http://www.chronicle.com/article/New-Psychiatric-Surgeries/126463>>, consulté le 1er avril 2017.

Galati, A. (2015). “Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: all that glitters isn’t gold?”, *Movement Disorders*, vol. 30, n° 5, p. 632-637.

Gardner, J. (2013). “A history of deep brain stimulation: Technological innovation and the role of clinical assessment tools”, *Social Studies of Science*, vol. 43, n° 5, p. 707-728.

Gaudillière, J.P. et V. Hess (2013). “Introduction”, dans J.P. Gaudillière et V. Hess (dir.) *Ways of Regulating Drugs in the 19th and 20th Centuries*, New York, Palgrave Macmillan, p. 1-16.

Gorman, J. (2013). “Agency Initiative Will Focus on Advancing Deep Brain Stimulation”, *The New York Times*, October 25, p. A16.

Hedgecoe, A. et P. Martin (2003). “The Drugs Don't Work: Expectations and the Shaping of Pharmacogenetics”, *Social Studies of Science*, vol. 33, n° 3, p. 327-364.

Holtzheimer, P. *et al.* (2017). “Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial”, *Lancet Psychiatry*, October 4, S2215-0366(17)30371-1.

Insel, T. (2013). “Ten Best of 2013”, <<https://www.nimh.nih.gov/about/directors/thomas-insel/blog/2013/ten-best-of-2013.shtml>>, consulté le 1er avril 2017.

Joly, P. B. (2010). “On the economics of techno-scientific promises”, dans M. Akrich *et al.* (dir.), *Débordements. Mélanges offerts à Michel Callon*, Paris, Presses des Mines, p. 203-222.

- Kandel, E. (2013). "The New Science Of Mind", *The New York Times*, September 8, p. SR12.
- Lakoff, A. (2007). "The Right Patients for the Drug: Managing the Placebo Effect in Antidepressant Trials", *BioSocieties*, vol. 2, n° 1, pp. 57-71.
- Lozano, A. *et al.* (2012). "A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression", *Journal of Neurosurgery*, vol. 116, n° 2, p. 315-322.
- Löwy, I. (2002). *Cancers de cliniciens, cancers de chercheurs*, Paris, Éditions des Archives Contemporaines.
- Marks, H. (1999). *La médecine des preuves. Histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1990)*, Le Plessis-Robinson, Synthélabo/Les Empêcheurs de Penser en Rond.
- Mayberg, H., *et al.* (2005). "Deep brain stimulation for treatment resistant depression", *Neuron*, vol. 45, n° 5, p. 651-660.
- Mayberg, H., P. Riva-Posse et A.L. Crowell (2016). "Deep Brain Stimulation for Depression: Keeping an Eye on a Moving Target", *JAMA Psychiatry*, vol. 73, n° 5, p. 439-40.
- Millet, B. *et al.* (2014). "Limbic versus cognitive target for deep brain stimulation in treatment-resistant depression: Accumbens more promising than caudate", *European Neuropsychopharmacology*, n° 24, p. 1229-1239.
- Montgomery, C. (2017). "From Standardization to Adaptation: Clinical Trials and the Moral Economy of Anticipation", *Science as Culture*, vol. 26, n° 2, p. 232-254.
- Morishita, T. *et al.* (2014). "Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: Systematic review of clinical outcomes", *Neurotherapeutics*, vol. 11, n° 3, p. 475-484.
- Moutaud, B. (2014a). « Pour le bien de tous et l'intérêt de chacun. Essai clinique et innovation organisationnelle en psychochirurgie », *Sciences Sociales et Santé*, vol. 32, n° 3, p. 43-68.
- Moutaud, B. (2014b). « Mieux vaut prévenir (la société) pour guérir (les malades) », *PSN, Psychiatrie, Sciences Humaines, Neurosciences*, vol. 12, n° 2, p. 91-98.
- Moutaud, B. (2016). "Neuromodulation Technologies and the Regulation of Forms of Life. Exploring, Treating, Enhancing", *Medical Anthropology*, vol. 35, n° 1, p. 90-103.
- Pickersgill, M. (2011). "'Promising' therapies: neuroscience, clinical practice, and the treatment of psychopathy", *Sociology of Health & Illness*, vol. 33, n° 3, 448-464.
- Rose, N. (2015). "Neuroscience and the future for mental health?", *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, vol. 25, n° 2, p. 1-6.
- Sackeim, H. et M. George (2008). "Brain stimulation – basic, translational and clinical research in neuromodulation: Why a new journal?", *Brain Stimulation*, n° 1, p. 4-6.
- Schlaepfer, T. (2015). "Deep Brain Stimulation for Major Depression – Steps on a Long and Winding Road", *Biological Psychiatry*, vol. 78, n° 4, p. 218-219.
- Schlaepfer, T. *et al.* (2010). "WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry", *The World Journal of Biological Psychiatry*, vol. 11, n° 1, p. 2-18.
- Schlich, T. (2007), "The Art and Science of Surgery. Innovation and Concepts of Medical Practice in Operative Fracture Care, 1960s-1970s", *Science, Technology, & Human Values*, vol. 32, n° 1, p. 65-87.
- The Neurocritic (2014). "BROADEN Trial of DBS for Treatment-Resistant Depression Halted by the FDA", <<http://neurocritic.blogspot.fr/2014/01/broaden-trial-of-dbs-for-treatment.html>>, consulté le 1er avril 2017.

Moutaud B. et Aranzazu A. 2019. « Transformer ses échecs en promesses. Réformer la frontière entre soin et connaissance en psychiatrie, le cas des technologies de neuromodulation », In Benmarhnia T., David P.-M. et Godrie B. (dir.). *Les sociétés de l'expérimentation. Enjeux épistémologiques, éthiques et politiques*, Québec, Presses de l'Université du Québec : 117-140.

The Psychiatric Neurosurgery Committee and Board of Directors of the ASSFN (2015). "A Future for Neuromodulation in Psychiatric Disease", *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, vol. 93, n° 1, p. 69.

Timmermans, S. et M. Berg (2003). *The Gold Standard: The Challenge of Evidence-Based Medicine and Standardization in Health Care*, Philadelphia, Temple University Press.

Underwood, E. (2013). "Short-Circuiting Depression", *Science*, vol. 342, n° 6158, p. 548-551.

Underwood, E. (2015). "Brain implant trials raise ethical concerns", *Science*, vol. 348, n° 6240, p. 1186-1187.

Underwood, E. (2018). " Brain implant trials spur ethical discussions", *Science*, vol. 358, n° 6364, p. 710.

Widge, A. S. *et al.* (2016). "Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Psychiatric Illnesses: What Has Gone Wrong and What Should We Do Next?", *Biological Psychiatry*, vol. 79, n° 4, e9-10.

Widge, A. S., D. Malone et D. Dougherty (2018). "Closing the Loop on Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression", *Frontiers in Neuroscience*, vol. 12, article 175.