

UNIVERSITE PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine

Laboratoire d'Éthique Médicale

et Médecine Légale

Directeur : Professeur Christian HERVÉ

MASTER 2 «ÉTHIQUE MÉDICALE ET BIOÉTHIQUE»

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2013-2014

TITRE DU MÉMOIRE

REGULATION DES RECHERCHES UTILISANT
LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE
SUR VOLONTAIRES SAINS

Présenté et soutenu par **Katrine Rojkova** le 20 juin 2014

Sous la direction du **Docteur Marie-France Mamzer-Bruneel**

« Merci,

Au Professeur Christian Hervé,

Responsable du Master d'Ethique Médicale et de Bioéthique, pour m'avoir accordé votre confiance.

A Marie-France Mamzer-Bruneel,

Enseignante du Master d'Ethique Médicale et de Bioéthique, Présidente du CPP Ile de France II, pour votre encadrement rigoureux, votre disponibilité et vos conseils lumineux. Vous m'avez écoutée et entendue. Vous avez su calmer mes incertitudes et m'aider à progresser.

A Antoni Valero-Cabré,

Chercheur au sein du Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle, expert reconnu de la stimulation magnétique transcrânienne, pour m'avoir accordé de ton temps. Tes explications et tes réflexions ont été fondamentales pour ce travail. Tu gardes un œil bienveillant sur moi depuis mon premier stage et je t'en suis profondément reconnaissante.

A Catherine Burckel,

Documentaliste auprès du Bureau d'Information du Parlement Européen en France, pour votre aide capitale.

A Roman,

Pour ton soutien sans failles.

A Pierre,

Pour ton cynisme.

A Pauline et Jean-François,

Pour vos éclairages juridiques avisés.

A Vasilis,

Pour tes encouragements.»

Sommaire

Résumé	p 3
Abréviations	p 5
Introduction	p 6
I. Contexte de l'étude	p 6
I.1. Principe de la stimulation magnétique transcrânienne	p 6
I.2. Evolution des recherches utilisant la stimulation magnétique transcrânienne	p 8
I.3. Régulation des recherches utilisant la stimulation magnétique transcrânienne	p 10
II. Objectifs de l'étude	p 11
Matériel et méthodes	p 12
I. Enquête documentaire par analyse de documents	p 12
I.1. Publications scientifique collectives	p 12
I.2. Publications institutionnelles	p 13
I.3. Analyse sociologique des documents sélectionnés	p 14
I.4. Analyse qualitative du contenu des documents sélectionnés	p 14
II. Enquête de terrain par observation interne	p 14
III. Enquête de sondage par questionnaire	p 15
III.1. Premier questionnaire	p 15
III.2. Second questionnaire	p 16

Résultats	p 18
I. Enquête documentaire par analyse de documents	p 18
I.1. Publications scientifique collectives	p 18
I.2. Publications institutionnelles	p 22
II. Enquête de terrain par observation interne	p 31
III. Enquête de sondage par questionnaire	p 33
III.1. Premier questionnaire	p 33
III.2. Second questionnaire	p 34
Discussion	p 36
I. Une réflexion fragmentée	p 36
I.1. La sureté de la stimulation magnétique transcrânienne et la sécurité du sujet stimulé	p 36
I.2. Le marché du matériel de stimulation magnétique transcrânienne	p 36
I.3. La neuro-amélioration par stimulation magnétique transcrânienne	p 38
II. Une régulation inhomogène	p 42
Conclusion	p 45
Liens d'intérêts	p 47
Références	p 48
Annexes	p 55

Résumé

Au cours des dernières décennies, la palette des outils méthodologiques à disposition du chercheur en neurosciences s'est considérablement enrichie, avec notamment le développement de la stimulation magnétique transcrânienne, technique de neuromodulation permettant de perturber l'activité des neurones du cortex cérébral de manière ciblée et réversible. Utilisée en tant qu'outil méthodologique d'investigation expérimentale pour comprendre les fonctions cognitives ou en tant que potentiel moyen thérapeutique, la stimulation magnétique transcrânienne peut générer une grande variété d'effets physiologiques et comportementaux en fonction de la région cérébrale stimulée. Depuis son avènement en 1985, le nombre de publications scientifiques impliquant cette technique n'a cessé d'augmenter au niveau mondial. La France n'est pas épargnée par le phénomène et de plus en plus de protocoles de recherches utilisant la stimulation magnétique transcrânienne sont et vont être soumis pour évaluation aux Comités de Protection des Personnes français comme l'a exigé la loi française du 9 août 2004. L'objectif principal de la présente étude est de proposer un état des lieux de l'actuelle régulation des recherches utilisant la stimulation magnétique transcrânienne à partir du cas particulier des recherches impliquant des volontaire sains. L'objectif secondaire de la présente étude est d'identifier les tensions éthiques générées par la régulation de ce type de recherches. Pour ce faire, trois approches qualitatives ont été combinées. D'une part, une enquête documentaire par analyse de documents collectifs directement relatifs à la stimulation magnétique transcrânienne à été menée au niveau international et au niveau national français. D'autre part, une enquête de terrain par observation interne a été réalisée auprès d'un laboratoire de recherche public français utilisant

la stimulation magnétique transcrânienne sur volontaires sains. Pour finir, une enquête de sondage par questionnaire basé sur les résultats des deux approches précédentes a été effectuée auprès des Comités de Protection des Personnes français. Les résultats de l'enquête documentaire par analyse de documents collectifs relatifs à la stimulation magnétique transcrânienne indiquent qu'une réflexion sur la régulation et les implications des recherches utilisant la stimulation magnétique transcrânienne existe au sein de la communauté scientifique et se met actuellement en place au sein des lieux d'exercice du pouvoir législatif et des espaces de réflexion éthique. Cette réflexion porte notamment sur la sûreté de la stimulation magnétique transcrânienne et la sécurité du sujet stimulé, sur le marché du matériel de stimulation magnétique transcrânienne ainsi que sur la neuro-amélioration par stimulation magnétique transcrânienne. Les résultats de l'enquête documentaire par analyse de documents collectifs relatifs à la stimulation magnétique transcrânienne mettent également en évidence une fragmentation de cette réflexion entre ses différents porteurs. En l'absence de croisée des regards au niveau national et international, le débat sur la régulation et les implications des recherches utilisant la stimulation magnétique transcrânienne prend forme localement, au sein des Comités de Protection des Personnes, lors de l'évaluation des protocoles au cas-par-cas. Les résultats de l'enquête de sondage par questionnaire semblent indiquer que le Comités de Protection des Personnes n'est pas le lieu d'intégration des différents éléments de réflexion présentés précédemment. La combinaison des résultats de l'enquête de terrain par observation interne et des résultats de l'enquête de sondage par questionnaire laisse supposer que la régulation effective opérée par les Comités de Protection des Personnes est inhomogène.

Abréviations

- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- CCNE : Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé
- CE : Conformité Européenne
- CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique
- CPP : Comité de Protection des Personnes
- FDA : « *Food and Drug Administration* » ou agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
- MHRA : « *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* » ou agence anglaise de régulation des médicaments et des produits de santé
- OPECST : Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques
- SMT : Stimulation Magnétique Transcrânienne
- SMT_r : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive
- STOA : « *Science and Technology Options Assessment organ of the European Parliament* » soit organe d'évaluation des choix scientifiques et technologiques du Parlement Européen

Introduction

I. Contexte de l'étude

I.1. Principe de la stimulation magnétique transcrânienne

Les neurosciences regroupent l'ensemble des approches destinées à comprendre le fonctionnement de notre système nerveux. Elles constituent un vaste champ d'investigations scientifiques, sans doute l'un des plus dynamiques et des plus prometteurs de la biologie actuelle [1].

Au cours des dernières décennies, la palette des outils méthodologiques à disposition du chercheur en neurosciences s'est considérablement enrichie, avec notamment le développement de la stimulation magnétique transcrânienne ou SMT.

La SMT est une technique permettant de perturber l'activité des neurones du cortex cérébral de manière ciblée et réversible. Selon le principe physique de l'induction électromagnétique (loi de Lenz-Faraday), un courant électrique généré dans une première bobine produit un champ magnétique. Ce champ magnétique induit un flux de courant électrique dans une seconde bobine située à proximité immédiate. La SMT se base sur ce principe : le tissu cérébral joue le rôle de la seconde bobine [2]. Ainsi, une bobine de stimulation, placée à proximité du scalp, induit un courant électrique au sein du cortex cérébral sous-jacent par l'intermédiaire d'un champ magnétique focalisé. Cette induction est locale et transitoire : elle se limite à quelques centimètres carrés de tissu cérébral [3] et à la durée de la stimulation [4]. La résolution spatiale de la SMT (de l'ordre du centimètre carré)

est considérée comme relativement satisfaisante [5] et la résolution temporelle (de l'ordre de quelques millisecondes) est perçue comme excellente [5].

Le matériel de SMT présente une structure relativement simple [6] : il est composé d'une unité centrale comprenant des condensateurs et une sonde de stimulation comprenant une bobine [2], [5]. Ce dispositif est non invasif au sens propre du terme : il agit sans effraction de la barrière cutanée et sans même entrer en contact avec l'individu stimulé. Néanmoins, il impose un champ magnétique exogène [7] et peut donc être considéré comme « *minimalement invasif* » [8].

La nomenclature de la SMT distingue deux paradigmes de stimulation : la SMT à impulsion unique et la SMT répétitive (SMTr). Le courant électrique induit par une impulsion unique de SMT, s'il est d'une intensité suffisante, peut provoquer une dépolarisation neuronale [9]. Une série d'impulsions de SMT peut moduler, à plus ou moins long terme, l'excitabilité des neurones, la réduisant ou l'augmentant selon les paramètres de la stimulation [9]. De là, la SMT est donc considérée comme une technique neurophysiologique de neuromodulation [6].

Les mécanismes cellulaires précis qui sous-tendent les effets de la TMS sur les neurones sont en grande partie incertains [6], [10] et pourraient varier selon les individus et les régions cérébrales stimulés. De récentes études ont commencé à explorer ces questions fondamentales et des pistes commencent à se dessiner [2], [6], [11], [12]. Néanmoins, si l'exact mécanisme d'action de la TMS reste inconnu, sa localisation peut être extrêmement précise grâce à la méthode de neuronavigation. A l'aide d'une caméra travaillant dans l'infrarouge et des repères adaptés, il est possible de situer en temps réel la sonde de SMT sur le scalp du sujet par rapport à une reconstruction en trois dimensions de son cerveau obtenue par imagerie par résonance magnétique [5].

Le plus grave effet indésirable de la SMT rapporté à ce jour est la survenue de crise d'épilepsie, mais cet évènement reste rare [13]. Des céphalées, des douleurs locales au niveau du scalp sont plus fréquentes mais loin d'être systématiques [13].

La seule contraindication absolue à la SMT est la présence de matériel métallique à proximité de la région cérébrale stimulée [13]. Les antécédents d'épilepsie ou de lésion cérébrale, la privation de sommeil, la prise de certaines substances chimiques comme l'alcool, la cocaïne, les barbituriques ou encore les benzodiazépines, augmentent le risque de survenue d'une crise d'épilepsie et constituent donc également des contre-indications [13].

I.2. Evolution des recherches utilisant la stimulation magnétique transcrânienne

Le premier dispositif délivrant des impulsions uniques de SMT a été présenté au monde en 1985 par Barker et ses collègues [14]. Initialement orienté vers des fins diagnostiques (vitesse de conduction nerveuse dans le cadre du diagnostic de certaines maladies neurodégénératives) [6], le développement de la technique a rapidement pris un tout autre tournant avec l'avènement de la SMTr.

En 1991, Pascual-Leone et ses collègues [15] ont, pour la première fois, observé des effets comportementaux imputables à une série d'impulsions de SMT. En effet, au sein d'une région cérébrale stimulée, le fonctionnement des neurones devient anormal et ceci peut transitoirement altérer les fonctions auxquelles cette région participe. Les effets comportementaux observés sont le témoin de cette altération.

Cette découverte est l'origine de l'engouement d'un certain nombre de chercheurs pour la technique car pour comprendre les fonctions cognitives portées par une région cérébrale une stratégie classique consiste à étudier les conséquences de la lésion ischémique ou de l'exérèse chirurgicale de cette région chez un patient [5]. Malheureusement, les données sont difficilement interprétables car lésion et exérèse induisent des effets à distance considérables

et incontrôlables notamment par un phénomène de dégénérescence axonale [16]. Utilisée comme outil méthodologique d'investigation sur volontaires sains, la SMT permet de créer une lésion virtuelle contrôlée, réversible et reproductible d'une région corticale pour en étudier les fonctions [9]. La lésion virtuelle est produite alors que le sujet effectue une tâche cognitive. Si une dégradation de la performance dans la réalisation de la tâche est observée, la région virtuellement lésée est impliquée dans le processus cognitif mis en jeu par la tâche. [13]. De cette façon, les chercheurs peuvent tester l'implication causale d'une région cérébrale dans divers fonctions cognitives [5].

L'innovante possibilité d'influer activement sur l'objet de l'intérêt scientifique via la SMT, et non plus seulement de l'observer passivement, a ouvert un vaste champ expérimental [13]. Bien sur, d'autres moyens pour « *manipuler* » le cerveau humain vivant s'offraient déjà aux chercheurs [13] : les médicaments neuroactifs et d'autres techniques physiques de neuromodulation [13], mais jamais de façon aussi peu invasive, aussi ciblée et aussi réversible à la fois. En cela, la SMT apparait comme un outil d'une valeur inestimable d'un point de vue scientifique [13].

En 1994, Pascual-Leone et ses collègues [17] ont montré que les effets de la SMTr pouvaient perdurer au delà de la période de stimulation (pour une durée comprise entre 3 et 4 minutes). Cette étude a dévoilé le potentiel thérapeutique de la SMT dans les domaines de la psychiatrie et de la neurologie et a ainsi ouvert une nouvelle phase dans le développement de la technique [6].

En 1995, Kolbinger et ses collègues [18] ont obtenu les premier résultats probants du traitement par SMTr de la dépression résistante aux traitements médicamenteux. Par la suite, les recherches sur les application thérapeutiques de la SMTr n'ont cessé de se diversifier : acouphènes, douleurs neuropathiques, dystonies, hallucinations, maladie de Parkinson, manie,

schizophrénie, séquelles d'accidents vasculaires cérébraux, tics, trouble de stress post-traumatique, troubles bipolaires, troubles obsessionnels compulsifs [13].

Aux Etats Unis d'Amérique, l'agence des produits alimentaires et médicamenteux (*Food and Drug Administration* ou FDA) a approuvé en 2008 l'utilisation dans un contexte clinique de la SMT délivrée par l'appareil NeuroStar pour traiter la dépression résistante aux traitements médicamenteux [19]. Cette approbation s'est basée sur les résultats concluants d'un essai clinique financé par Neuronetics, le fabricant de l'appareil NeuroStar [6] publiés, en 2007, par O'Reardon et ses collègues [20].

En France, depuis 2011, la SMT bénéficie de recommandations du Ministère de la Santé dans le cadre de la prise en charge de la douleur [21].

I.3. Régulation des recherches utilisant la stimulation magnétique transcrânienne

Depuis l'avènement de la SMT en 1985, le nombre de publications scientifiques impliquant cette technique n'a cessé d'augmenter, bondissant, à l'échelle mondiale, d'environ 170 par année à près de 400 par année sur la période de 2001-2011 [8].

La France n'est pas épargnée par le phénomène et de plus en plus de protocoles de recherches utilisant la SMT comme outil méthodologique ou comme potentiel moyen thérapeutique sont et vont être soumis pour évaluation aux Comités de Protection des Personnes français (CPP) comme l'a exigé la loi française du 9 août 2004 [22].

Les CPP doivent se prononcer, à priori, sur l'acceptabilité au regard de la protection des personnes [23] de recherches utilisant une technique jeune et novatrice. L'examen préalable d'un projet de recherche a pour but de fournir aux personnes amenées à y participer des garanties sur sa pertinence, sa finalité et sur l'acceptabilité des risques potentiellement

engendrés. Les CPP constituent donc la première instance de régulation de ce type de recherches, une régulation immédiate, locale et au cas-par-cas.

Une régulation générale des recherches utilisant la SMT comme outil méthodologique ou comme potentiel moyen thérapeutique relève d'institutions internationales et nationales, lieux d'exercice du pouvoir législatif ou espaces de réflexion éthique, mais aussi, en amont, de la communauté scientifique dans son ensemble.

II. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de la présente étude est de proposer un état des lieux de l'actuelle régulation des recherches utilisant la SMT à partir du cas particulier des recherches impliquant des volontaire sains. L'objectifs secondaires est d'identifier les tensions éthiques générées par la régulation de ce type de recherches.

Matériel et méthodes

Pour réaliser un état des lieux de l'actuelle régulation des recherches utilisant la SMT sur volontaires sains et identifier les tensions éthiques générées par la régulation de ce type de recherches, trois approches qualitatives ont été combinées dans le cadre de la présente étude. D'une part, une enquête documentaire par analyse de documents collectifs directement relatifs à la SMT a été menée au niveau international et au niveau national français. D'autre part, une enquête de terrain par observation interne a été réalisée auprès d'un laboratoire de recherche public français utilisant la SMT sur volontaires sains du 3 janvier 2014 au 10 juin 2014. Pour finir, une enquête de sondage par questionnaire basé sur les résultats des deux approches précédentes a été effectuée auprès des CPP français entre le 21 avril 2014 et le 10 juin 2014.

I. Enquête documentaire par analyse de documents collectifs relatifs à la SMT

Les publications les plus pertinentes au niveau international et au niveau national français ont été recherchées. Deux types de publications ont été sélectionnés.

I.1. Publications scientifique collectives

- au niveau international

- Article intitulé, « *Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996* » soit « Risque et

sécurité de la SMTr : rapport et recommandations issues du congrès international sur la sécurité de la SMTr du 5 au 7 juin 1996 » de Eric M. Wassermann [24].

- Article intitulé « *Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research* » soit « Recommandations relatives à la sécurité, aux considérations éthiques, et aux applications pour l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne dans la pratique clinique et la recherche » de Simone Rossi et de ses collègues [25].

- au niveau national français

- Article intitulé « *Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive [SMTr] : règles de sécurité et indications thérapeutique* » de Jean-Pascal Lefaucheur et de ses collègues [26].

I.2. Publications institutionnelles

- au niveau international

- Rapport de l'étude du « *Science and Technology Options Assessment organ of the European Parliament* » ou STOA soit organe d'évaluation des choix scientifiques et technologiques du Parlement Européen intitulé « *Making Perfect Life : European Governance Challenges in 21st Century Bio-engineering* » soit « Fabriquer une vie parfaite : les défis de gouvernance au niveau européen relatifs à la bio-ingénierie du 21ème siècle » [27].

- au niveau national français

- Le rapport de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques français (OPECST) intitulé « *L'impact et les enjeux des nouvelles*

technologies d'exploration et de thérapie du cerveau » déposé à l'Assemblée Nationale sous le n°4469 et au Sénat sous le n°476 [28].

- L'avis n°122 du Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé français (CCNE) intitulé « *Recours aux techniques biomédicales en vue de « neuro-amélioration » chez la personne non malade: enjeux éthiques* » [29].

Pour chaque document deux types d'analyse ont été associés.

I.3 Analyse sociologique des documents sélectionnés

Les publications sélectionnées ont été considérées en tant que modalités de communication entre différents groupes sociaux. Dans cette optique, l'émetteur, le contexte, le destinataire et l'objectif ont été explicités pour chaque document.

I.4. Analyse qualitative du contenu des documents sélectionnés

Pour chaque publication, une synthèse des éléments relatifs à l'utilisation de la SMT sur volontaires sains a été réalisée et les considérations éthiques ont été relevées.

II. Enquête de terrain par observation interne

Les pratiques d'un laboratoire de recherche public français utilisant la SMT sur volontaires sains ont été observées entre le 3 janvier 2014 et le 10 juin 2014. Ce laboratoire se situe au sein d'un site hospitalo-universitaire et oriente ses travaux sur les hautes fonctions cognitives du cerveau humain ainsi que les troubles neurologiques associés. Pour des raisons de confidentialité, le nom du laboratoire ne sera pas révélé.

L'observation a été focalisée sur les relations entre le laboratoire (par l'intermédiaire des promoteurs) et les CPP au cours du processus d'évaluation des protocoles de recherche

utilisant la SMT. Pour rendre compte le plus objectivement possible de ces relations, une observation rétrospective a été préférée.

Les archives de la correspondance entre promoteurs et CPP ont pu être rassemblées pour quatre protocoles soumis pour évaluation sur la période 2007-2008. De ces quatre protocoles, seulement deux prévoyaient l'utilisation de la SMT sur volontaires sains. Néanmoins, une analyse de l'ensemble des protocoles a été préférée dans une logique comparative.

Le type de recherche et l'objectif de chaque protocole ont été extraits. Le nombre d'échanges entre le promoteur et le CPP (un échange étant défini comme une demande d'informations et/ou de corrections du CPP et une réponse du promoteur) ainsi que le délai entre la soumission et l'avis définitif du CPP ont été rapportés. L'avis définitif du CPP pour chaque protocole a été explicité. Les demandes d'informations ou de corrections faites par le CPP ont fait l'objet d'une analyse approfondie.

Pour des raisons de confidentialité, aucune date ou nom ne seront mentionnées et les dénominations des CPP seront modifiées.

III. Enquête de sondage par questionnaire

Deux questionnaires ont été envoyés par courrier électronique aux CPP français.

III.1. Premier questionnaire

Un premier questionnaire court à questions fermées directes a été transmis à la totalité (40) des CPP dans le but d'identifier les CPP susceptibles de répondre à un second

questionnaire. Ce questionnaire comportait deux questions auxquelles il était demandé de répondre par « *oui* » ou « *non* » :

Question 1.1.

Un protocole de recherche biomédicale utilisant la stimulation magnétique transcrânienne sur sujets sains a-t-il déjà été soumis pour avis au CPP X ?

Question 1.2.

Si tel a déjà été le cas, accepteriez-vous de répondre à une série de questions supplémentaires ?

La clarté et la concision ont été prioritaires dans la conception de ce questionnaire de prise de contact avec les CPP dans le but de générer un maximum de réponses en un minimum de temps.

III.2. Second questionnaire

Un second questionnaire plus long à questions ouvertes, questions à éventail et questions fermées à été transmis sous forme de formulaire à compléter (annexe 1) aux CPP ayant répondu « *oui* » aux deux questions du premier questionnaire soit ayant déjà reçu un protocole de SMT sur sujets sains et ayant accepté de répondre à des questions supplémentaires. Un champ « *complément d'information* » a été ajouté pour chaque question et une section « *remarques* » a été ajoutée en fin de formulaire pour ne pas confiner le sondé dans la normativité du sondage. Ce questionnaire comportait douze questions basées sur les résultats obtenus par l'enquête documentaire et l'enquête de terrain effectuées dans le cadre de la présente étude :

Question 2.1.

A combien estimez vous le nombre de protocoles utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) sur sujets sains soumis pour autorisation à votre CPP ?

Question 2.2.

De quel type de recherche s'agissait-il ?

a. interventionnelle / soins courants / non interventionnelle

b. biomédecine / psychologie / autre (précision attendue)

c. exploration / restauration / amélioration des fonctions cérébrales / autre (précision attendue)

Question 2.3.

Votre CPP s'est-il déclaré compétent pour traiter TOUS les protocoles reçus ?

Question 2.4.

Des protocoles ont-ils été envoyés vers une autre instance ?

Question 2.5.

Vers quelle instance ces protocoles ont-ils été envoyés ?

Question 2.6.

Pour les protocoles traités, votre CPP a-t-il rencontré des difficultés ?

Question 2.7.

Pour les protocoles traités, votre CPP a-t-il fait appel à un expert scientifique extérieur ?

Question 2.8.

Sur quels critères le choix de l'expert scientifique extérieur a-t-il été fait ?

Question 2.9

Pour les protocoles traités, votre CPP a-t-il appuyé son évaluation sur des textes mentionnant directement la SMT ?

Question 2.10.

Pour les protocoles traités, sur quels textes votre CPP a-t-il appuyé son évaluation ?

Question 2.11.

Pour les protocoles traités, l'évaluation a-t-elle, entre autres, porté sur le MATERIEL de SMT ?

Question 2.12.

Sur quels critères cette évaluation a-t-elle été faite ?

Les réponses aux deux questionnaires ont été rapportées et analysées. Pour des raisons de confidentialité les dénominations des CPP seront modifiées.

Résultats

I. Enquête documentaire par analyse de documents collectifs relatifs à la SMT

I.1. Publications scientifique collectives

En 1996, le Professeur Peter Brown publiait dans le Lancet une lettre d'alerte sur l'existence de potentiels effets secondaires de la SMT [30] en réaction à la publication [6] dans ce même journal de résultats montrant l'efficacité du traitement par SMTr de la dépression [31]. La même année, en réponse à cette missive [6], un groupe d'experts de la SMT s'est réuni lors d'un congrès international tenu au Etats Unis d'Amérique, à l'initiative du Docteur Eric M. Wassermann et avec le soutien de l'Institut National des Troubles Neurologiques et des Accidents Vasculaires Cérébraux Américain (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*). Il est à noter qu'à ce congrès, aucun participant français n'a été enregistré. A l'issue de ce congrès, les premières recommandations quant à l'application de la technique à des fins thérapeutiques et de recherche ont été fixées par écrit et publiées en 1998 dans l'article intitulé « *Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996* » [24] soit « Risque et sécurité de la SMTr : rapport et recommandations issues du congrès international sur la sécurité de la SMTr du 5 au 7 juin 1996 ». Ces premières recommandations se limitaient essentiellement à des consignes de sécurité fixant des paramètres de stimulation à respecter pour minimiser le risque d'induire des effets indésirables chez le sujet stimulé.

Au cours de la décennie suivante, des paramètres de stimulation innovants ont été proposés et face à cette évolution, la mise à jour des précédentes recommandation est devenue nécessaire [6]. Ainsi, à l'initiative du Docteur Simone Rossi, un nouveau congrès international visant à discuter le présent et le futur de la SMT s'est tenu en mars 2008, en Italie. Ce congrès a rassemblé quarante experts de la SMT, chercheurs et cliniciens utilisant couramment cette technique dans le cadre de leurs pratiques, dont deux experts français : le Professeur Jean-Pascal Lefaucheur (Hôpital Henri Mondor, Créteil) et le Docteur Sabine Meunier (Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris).

En décembre 2009, l'article intitulé « *Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research* » [25] soit « Recommandations relatives à la sécurité, aux considérations éthiques, et aux applications pour l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne dans la pratique clinique et la recherche » rapportait les consensus atteints tout au long du congrès. L'objectif de l'article était de constituer un texte de référence écrit par les utilisateurs scientifiques de la SMT pour les utilisateurs scientifiques de la SMT [6], mettant à jour et complétant les précédentes recommandations quant à l'application de la technique à des fins thérapeutiques et de recherche.

D'une part, l'article réaffirme les principes éthiques généraux de la recherche sur l'être humain [32] en appuyant la nécessité d'une information exhaustive, claire et adaptée notamment sur les contre-indications et les potentiels effets secondaires de la SMT ainsi que l'obligation du consentement libre, éclairé et exprès du sujet stimulé. La nécessité de l'approbation par un organe de régulation éthique local est soulignée.

Une importante part de l'article est de nouveau dédiée à la sureté de la technique et à la sécurité du sujet stimulé. Les potentiels effets indésirables de la SMT sont recensés et leur

faible prévalence est mise en exergue. L'article actualise les paramètres de stimulation à respecter pour minimiser le risque d'induire ces effets indésirables mais appelle à la vigilance au regard de la rapide évolution de la SMT préconisant une révision régulière des consignes de sécurité. Les contraindications à la SMT sont également répertoriées. L'utilisation d'un questionnaire standard proposé par l'article lors de l'inclusion des candidats à la SMT est recommandé.

L'article aborde également des problématiques d'ordre éthique quant à la prise en charge d'éventuels effets indésirables : « *Pour certaines personnes, la survenue d'une crise d'épilepsie peut avoir des conséquences psychologiques importantes. Ces conséquences ne devraient pas être ignorés ou minimisés. [...] Une prise en charge aussi bien médicale que psychologique doit être assurée aux volontaires en cas de survenue d'une crise pendant ou à l'issue de la stimulation.* » En revanche, hors survenue d'effets-indésirables durant ou à l'issue de la stimulation, le suivi au long cours est uniquement préconisé pour les patients régulièrement traités par SMT.

D'autre part, trois classes d'études acceptables utilisant la SMT sont définies par les auteurs de l'article en fonction du rapport bénéfice/risque, risque variant avec les paramètres de stimulation :

- études de classe 1 : bénéfice direct (pour le patient) et risque potentiellement élevé. Les études de cette classe ne peuvent, normalement, pas impliquer de volontaire sain,
- études de classe 2 : bénéfice indirect (pour la collectivité) et risque modéré. Les études de cette classe peuvent inclure des volontaires sains comme sujets témoins,
- études de classe 3 : bénéfice indirect (pour la collectivité) et risque bas. Les études cette classe peuvent inclure des volontaires sains. Malgré un niveau de risque bas, « *les études de classe 3 ne sont acceptables que si elles peuvent apporter des données à valeur scientifique*

significative et il est de la responsabilité de l'investigateur de prouver la nécessité d'impliquer des sujets sains ».

Selon l'article, les études de classe 2 ou 3 impliquant des volontaires sains peuvent être réalisées dans un milieu médicalisé comme dans un milieu non médicalisé. L'arbitrage est laissé aux organes de régulation éthique locaux. L'investigateur principal de ce type d'études doit avoir une grande expérience de la technique, connaître ses principes et ses potentiels effets indésirables sans pour autant obligatoirement être médecin. L'opérateur réalisant la SMT peut être médecin, psychologue, physicien ou encore ingénieur. L'absence de formation certifiée à l'utilisation de la SMT est déplorée. De ce fait, il est souligné qu'un médecin familiarisé avec la SMT doit être systématiquement impliqué dans l'élaboration et la réalisation du protocole et qu'un dispositif médical de prise en charge d'éventuelles complications doit être prévu.

En décembre 2011, à l'initiative du Professeur Jean-Pascal Lefaucheur, présent au congrès ayant abouti aux recommandations internationales présentées ci-dessus, et de 19 autres experts français de la SMT, chercheurs et cliniciens utilisant couramment cette technique dans le cadre de leurs pratiques, l'article intitulé « *Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive [SMTr] : règles de sécurité et indications thérapeutique* » [26] a vu le jour. L'objectif de l'article était de constituer un texte de référence en français pour les utilisateurs scientifiques francophones de la SMT.

Ainsi, ces recommandations françaises reprennent l'intégralité des précédentes recommandations internationales en les enrichissant d'un travail de synthèse relatif aux indications thérapeutiques de la SMTr.

Les recommandations françaises se conforment notamment aux recommandations internationales quant à la formation de l'investigateur principal. Il ne doit pas nécessairement être un médecin pour les études de classe 2 et 3 : *« dans ce cas, l'investigateur principal peut être un chercheur ayant une expertise de la technique, et qui en connaît les principes et les risques potentiels. À ce jour, il n'y a pas de position officielle prise au niveau international sur les exigences de formation du personnel à la pratique de la SMT/SMTr. Pour l'instant, il est souhaitable que chaque opérateur, en particulier si il/elle n'a pas de formation médicale, ait des connaissances de base sur la physiologie du cerveau, sur les principes de la TMS, sur les effets induits, et sur les risques potentiels de la procédure ».*

Les auteurs apportent des précisions supplémentaires sur des points peu développés par les recommandations internationales. Par exemple, les auteurs postulent qu'il *« n'est pas envisageable de fixer une limite concernant le temps pendant lequel doit être surveillé un patient ou un sujet ayant réalisé un examen comprenant SMT ou SMTr [car] le risque à distance d'une séance ne peut être codifié ».* Aux auteurs d'ajouter *« il ne semble pas non plus licite de fixer des obligations d'accompagnement du sujet ou patient ambulatoire à la sortie d'une séance de SMT/SMTr ».*

Il est également à noter, que les auteurs mettent en avant l'importance de l'avis d'un CPP pour *« [l'arbitrage] final »* des considérations éthiques de chaque protocole.

I.2. Publications institutionnelles

Le 4 novembre 2010, l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques français (OPECST) a été saisi par la Commission des Affaires Sociales française d'une demande d'étude sur les impacts et les enjeux des nouvelles technologies d'exploration et de thérapie du cerveau pour éclairer l'Assemblée Nationale et le Sénat sur les choix à opérer au regard de ces nouvelles technologies. Le 13 mars 2012, le rapport de

OPECST sur l'impact et les enjeux des nouvelles technologies d'exploration et de thérapie du cerveau était déposé à l'Assemblée Nationale sous le n°4469 et au Sénat sous le n°476 [28].

D'un côté, ce rapport présente la technique SMT et de l'autre il discute les applications potentielles ainsi que les enjeux éthiques et sociétaux de l'augmentation artificielle des performances soit le glissement de « *l'Homme réparé* » à « *l'Homme augmenté* » par la « *le dopage cognitif* » et la « *neuroamélioration* ». Néanmoins, à aucun moment le lien n'est fait entre SMT et la réflexion menée par les auteurs. La SMT est simplement présentée en début de rapport et n'est plus mentionnée par la suite. Il faudra attendre les deux documents analysés ci-dessous pour que la SMT fasse l'objet d'une réflexion spécifique.

En décembre 2012, l'organe du Parlement Européen d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (*Science and Technology Options Assessment* ou STOA), homologue européen de l'OPECST, émettait un rapport intitulé « *Making Perfect Life : European Governance Challenges in 21st Century Bio-engineering* » soit « *Fabriquer une vie parfaite : les défis de gouvernance au niveau européen relatifs à la bio-ingénierie du 21ème siècle* » [27]. Les opinions exprimées dans ce document relèvent de la seule responsabilité des auteurs et ne représentent pas nécessairement la position officielle du Parlement Européen. Elles constituent davantage un support pour les débats parlementaires.

Un des buts du STOA est de comprendre et d'expliquer l'impact des évolutions scientifiques et technologiques sur la société. Dans ce contexte, le rapport s'intéresse à plusieurs champs de la bio-ingénierie dont celui de la neuromodulation. La SMT, présentée comme « *non invasive mais directe* » car modifiant « *directement* » l'activité cérébrale, est une des techniques de neuromodulation considérées.

Le rapport se focalise sur le marché du matériel de SMT et des dispositifs médicaux de neuromodulation en général. Selon les auteurs, « *le marché des dispositifs de*

neuromodulation en est encore à ses balbutiements, mais il n'a cessé de croître ces dernières années ». La STOA prévoit la poursuite de l'expansion du marché pour trois raisons :

- le vieillissement de la population s'accompagne de l'augmentation du nombre de patients souffrant de troubles neurologiques et psychiatriques et donc de cibles potentielles pour les fabricants d'appareils de stimulation,

- certains de ces troubles résistent aux traitements médicamenteux si bien que « *les industriels pharmaceutiques semblent se détourner de la recherche de nouvelles molécules neuroactives pour investir leurs fonds dans des sociétés de production de matériel de neuromodulation à l'instar de la société pharmaceutique américaine Pfizer devenu un investisseur important de Neuronetics, fabricant américain de machines de SMT* »,

- le marché des dispositifs médicaux est plus accessible que le marché du médicament, en raison de réglementations moins strictes. En Europe, les nouveaux produits pharmaceutiques sont soumis à des tests rigoureux pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, alors que les conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux, pratiquement limitées au marquage Conformité Européenne ou CE, sont considérées comme moins coûteuses et moins chronophages. Un responsable des affaires réglementaires pour le fabricant américain de matériel médical Medtronic, Auke Poutsma, interrogé en qualité d'expert pour la construction du rapport de la STOA, estime qu'en Europe le processus de mise sur le marché d'un nouveau médicament peut atteindre quatre ans, tandis que seulement trois à quatre mois sont nécessaires pour la mise sur le marché d'un nouveau dispositif médical.

De là, le rapport du STOA pose la question : « *la réglementation européenne relative aux dispositifs médicaux est elle aujourd'hui suffisante pour assurer la sûreté des dispositifs de neuromodulation nouvellement développés ?* », le cadre réglementaire actuel étant

essentiellement constitué par la directive européenne 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux [33] et de ses amendements.

Un « *modeste* » débat sur les processus d'approbation des dispositifs de neuromodulation est en cours mais « *apparaît focalisé sur les dispositifs implantables* ». En ce qui concerne les dispositifs non implantables comme les appareils de SMT, les auteurs rapportent que le débat a notamment été nourri par l'organisation non gouvernementale américaine *Public Citizen* selon laquelle une exigence moindre de l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (*Food and Drug Administration* ou FDA) vis-à-vis des dispositifs de neuromodulation par rapport aux médicaments est inacceptable. Le Groupe Européen d'Éthique des Sciences et des Nouvelles Technologies adhère à cette position (d'après [34]). Pourtant, cet avis ne fait pas l'unanimité. Dans le cadre d'une nouvelle révision de la directive européenne relative aux dispositifs médicaux, la Commission Européenne a mandaté l'agence anglaise de régulation des médicaments et des produits de santé (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* ou MHRA) pour recenser les avis des acteurs européens concernés par le débat. Pour une majorité d'industriels et d'organismes de régulation nationaux consultés, « *l'adoption d'une régulation de la mise sur le marché des dispositifs médicaux sur le modèle de celle des médicaments retarderait et augmenterait les coûts de développement de nouveaux appareils avec un effet néfaste sur les petites et moyennes entreprises représentant environ 80% du marché des dispositifs de neuromodulation* ». En effet « *les petites entreprises manquent de moyens pour la mise en place d'essais randomisés et contrôlés à grande échelle comme peuvent se le permettre les grandes entreprises pharmaceutiques* ». Néanmoins, d'après les interrogés, les premières « *victimes* » du retard dans le développement de ces dispositifs seraient les patients, principaux bénéficiaires des avancées dans ce domaine.

Les auteurs du rapport contribuent au débat sur les processus d'approbation des dispositifs de neuromodulation en soulignant un manque de transparence sur les données de mise sur le marché des dispositifs de neuromodulation. Une base de données existe, Euramed, mais elle n'est pas ouverte au public. Les auteurs mettent en exergue qu'il est difficile pour les chercheurs en sciences sociales de recueillir des données sur l'usage prévu par le fabricant du dispositif de SMT ou sur la voie prise par le fabricant afin d'obtenir un marquage CE du matériel. Euramed permet uniquement l'échange d'informations entre les fabricants, les autorités compétentes et la Commission Européenne. Selon le STOA, plus de transparence pourrait encourager le débat public sur l'entrée d'un dispositif de neuromodulation particulier sur le marché européen à un stade précoce.

Dans ce sens, le STOA se prononce en faveur d'une plus grande implication de la Commission Européenne sur les recherches éthique, légale et sociale portant sur les implications de l'évolution de la bio-ingénierie. En effet, les auteurs du rapport déplorent le déséquilibre entre l'important soutien de la Commission Européenne au volet recherche et développement de la bio-ingénierie et son manque d'intérêt envers les recherches portant sur les implications sociétales de l'évolution de la bio-ingénierie.

Le rapport du STOA soulève également de façon plus succinctement d'autres points pour lesquels des tensions ont été relevées : le respect de l'usage prévu par le fabricant, l'utilisation non-médicale ainsi que la formation et la certification des utilisateurs professionnels.

Plus récemment, le CCNE français s'est également intéressé à la SMT mais sous un tout autre angle. Le 12 février 2014, le comité rendait publique l'avis n°122 portant sur les enjeux éthiques du recours aux techniques biomédicales en vue de « *neuro-amélioration* » chez la personne non malade [29]. Ce travail a été réalisé dans le cadre de la mission de

veille éthique, notamment sur les progrès des neurosciences, confiée au CCNE par la loi française du 6 août 2004 relative à la bioéthique [35]. En effet, selon l'article L1412-1 du Code de la Santé Publique [36] instauré par cette loi « *le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé a pour mission de donner des avis sur les problèmes éthiques et les questions de société soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé* ».

Parmi les membres du groupe de travail et les personnalités auditionnées à l'origine de l'avis 122, des spécialistes du cerveau, médecins et chercheurs, ont été remarqués mais aucun expert en SMT n'a été identifié.

L'avis 122 traite exclusivement de la neuro-amélioration biomédicale, autrement dit de la neuro-amélioration opérée par des techniques, « *initialement développées pour étudier ou traiter des états pathologiques* », « *détournées* » dans un but d'amélioration psychocognitive. Pour le CCNE, « *il est hautement probable que toute technique capable d'améliorer l'état psychique ou les fonctions cognitives [voie] son utilisation glisser des sujets malades vers les sujets non malades. Le phénomène sociétal de neuro-amélioration, bien que d'ampleur difficile à évaluer, demeure actuellement limité, mais il est très probablement voué à se développer [...], justifiant de ce fait la mise en place d'études d'observation* ». Aux auteurs de renchérir « *cette évolution est en cours et ne relève plus de la science fiction* ». Dans le cadre de cette réflexion sur la neuro-amélioration biomédicale, la SMT est considérée au même titre que les médicaments neuroactifs et d'autres techniques physiques de neuromodulation.

L'avis 122 mentionne l'existence de plus de 200 études suggérant la possibilité d'améliorer les performances cognitives, comme l'attention ou la mémoire, et l'état émotionnel par SMT. Des études suggérant la possibilité d'influer sur divers aspects de la

cognition sociale, comme le jugement moral ou le sentiment d'injustice, sont également signalées. Néanmoins, les auteurs soulignent que la « *fragmentation des processus cognitifs* » inévitablement opérée dans une démarche scientifique est « *loin de refléter le fonctionnement psycho-cognitif global de la personne humaine* ». De ce fait, « *l'augmentation de certaines fonctions mesurables ne signifie pas nécessairement que la personne elle-même [est] améliorée dans son fonctionnement psycho-cognitif global et dans son rapport aux autres* ». De plus, les auteurs expliquent que les effets mis en évidence par ces études sont « *inconstants* », « *modestes* », « *parcellaires* » et de « *courte durée* ». Pourtant, de l'observation de ces effets, s'est développée une véritable tendance de neuro-amélioration biomédicale. Selon le CCNE « *un décalage considérable entre la modestie des effets positifs observés dans les conditions expérimentales de la recherche cognitive et l'importance du bénéfice perçu par les utilisateurs dans la vie réelle* » s'est créée, nécessitant d'envisager la neuro-amélioration biomédicale dans son contexte sociétal, au delà des simples données scientifiques.

Dans cette conjecture, les auteurs de l'avis n°122 explorent quatre zones potentiellement sujettes à tensions autour de la neuro-amélioration biomédicale : la frontière entre soin et neuro-amélioration, le rapport bénéfice/risque de la neuro-amélioration, l'autonomie de la personne face à la neuro-amélioration et le rôle des chercheurs quant à la de la neuro-amélioration.

Frontière entre soin et neuro-amélioration

Selon les auteurs, « *les frontières entre le normal et le pathologique sont [...] floues et fluctuantes* » dans le domaine psycho-cognitif et il est impossible de tracer une ligne de démarcation franche entre traitement et neuro-amélioration. De plus, l'absence de frontière

nette entre recherche thérapeutique chez patient et recherche cognitive le sujet sain est signalée.

Le rapport bénéfice/risque de la neuro-amélioration

Les auteurs postulent qu'« *un phénomène paradoxal d'amélioration d'une fonction cognitive au détriment d'une autre est à craindre* » mais que l'évaluation du rapport bénéfice/risque de la neuro-amélioration biomédicale est, à ce jour, impossible. Les données sur les effets à long terme de la SMT à des fins de neuro-amélioration sont inexistantes. Les études mentionnées précédemment visent à comprendre les fonctions cognitives et apportent uniquement des données à court terme. En effet, selon les auteurs de l'avis 122 « *[la] stimulation focale, unique ou brève [réalisée dans le cadre de ce type d'étude] ne permet pas de préjuger du maintien d'un bénéfice lors d'une utilisation répétée au long cours* » et l'évaluation des effets de la neuro-amélioration à long terme n'est acceptable que par le biais d'études épidémiologiques.

Autonomie de la personne face à la neuro-amélioration

Selon le CCNE, « *l'enjeu éthique de l'autonomie est fortement engagé par le phénomène de neuro-amélioration* ». Le recours à la neuro-amélioration pourrait être imposé de façon implicite ou de façon explicite. D'après les auteurs, « *la possibilité de renforcer le respect des normes sociales par stimulation non invasive pourrait à terme amener à une utilisation coercitive de cette technique, implicite ou explicite mais surtout sociétale. [...] Une coercition sociétale vis-à-vis par exemple des personnes agressives ou à comportement antisocial est aisée à envisager pour des techniques non invasives* ». Cette coercition est qualifiée d'« *orthopédie sociale* ». D'autres cas sont également envisagés :

Selon l'avis n°122, dans une société compétitive avec des impératifs d'efficacité et de productivité croissants, un réel culte de la performance et une importante pression du marché,

l'individu s'estimerait obligée de recourir à la neuro-amélioration. Il s'agirait alors de coercition implicite. Les auteurs interpellent le lecteur en ces termes : « *résisterions-nous à une publicité pour le casque de l'intelligence ?* », « *l'individu se croit libre de tout, mais en réalité il est sous l'effet d'une injonction à la performance [pouvant] masquer la plus contraignante des aliénations* ».

D'après l'avis n°122, pour certaines populations, le risque d'être forcé de recourir à la neuro-amélioration existe. Il s'agirait alors de coercition explicite. Seraient concernés, les mineurs, dont les parents seraient eux mêmes soumis à une coercition implicite, ou encore les militaires. Les auteurs soulignent que « *les milieux militaires [...] sont les plus intéressés et les plus à la pointe du progrès dans le domaine de la neuro-amélioration* ».

De plus, les auteurs soulignent que le risque d'addiction, mettant à mal l'autonomie de la personne, serait inhérent à toute neuro-amélioration.

Le rôle des chercheurs

Selon l'avis n°122, « *bien que n'ayant pas pour finalité la neuro-amélioration, la recherche cognitive chez le sujet non malade a fourni un ensemble de données à partir desquelles s'est développé le phénomène de neuro-amélioration biomédicale* ». De là, le CCNE recommande aux chercheurs « *l'extrême prudence* » dans l'interprétation et la communication des résultats pour éviter une « *surenchère dans la présentation de [leur] portée des résultats* ». Pour les auteurs, « *même si la finalité est la recherche cognitive, le risque est grand, compte tenu de l'engouement du public et des médias pour tout ce qui touche au cerveau, de voir le résultat se transformer, s'amplifier, s'exagérer et qu'une petite augmentation du score sur un test de mémoire, par exemple, devienne l'amélioration de la mémoire et la technique sous-jacente, [...] le casque de la mémoire* ».

II. Enquête de terrain par observation interne

Quatre protocoles de recherche biomédicale ont été considérés. Pour des raisons de confidentialité, ces protocoles seront dénommés protocole 1, protocole 2, protocole 3 et protocole 4 dans le cadre de la présente étude. L'investigateur principal de tous ces protocoles était médecin. Les quatre protocoles ont été soumis pour évaluation au même CPP, appelé, pour des raisons de confidentialité, CPP A dans le cadre de la présente étude. Cette soumission a été effectuée entre 2007 et 2008. Pour les protocoles 1, 2 et 3 les dates de soumission, d'échanges et d'avis définitif sont identiques. Ces trois protocoles paraissent avoir été évalués de façon groupée. L'ensemble de ces protocoles a reçu un avis favorable du CPP à l'issue d'un unique échanges (un échange étant défini comme une demande d'informations et/ou de corrections du CPP et une réponse du promoteur).

Le protocole 1 impliquait exclusivement des volontaires sains dans une démarche expérimentale visant à comprendre les fonctions cognitives chez le sujet sain. Le protocole 2 impliquait des patients ainsi que des volontaires sains dans une démarche expérimentale visant à comprendre les fonctions cognitives chez le sujet sain et les troubles neurologiques de ces fonctions chez le patient. Le délais entre la soumission et l'avis définitif du CPP a été de 64 jours ouvrables pour ces deux protocoles. Les protocoles 3 et 4 impliquait exclusivement des patients dans une démarche expérimentale visant à développer une nouvelle stratégie de rééducation pour un trouble neurologique. Les délais entre la soumission et l'avis définitif du CPP ont été de 64 et 106 jours ouvrables respectivement.

Demandes d'informations ou de corrections faites par le CPP communes aux quatre protocoles

Pour les quatre protocoles, une demande de l'avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS, devenue aujourd'hui l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ou ANSM) « *sur la conformité d'utilisation*

du dispositif médical dans le protocole » a été faite. Diverses demandes de clarification de la notice d'information, sur les objectifs de la recherche, le bénéfice pour l'individu et pour la société, les contrindications et les effets indésirables, ont été dégagées pour les différents protocoles. La demande d'ajout de références légales correctes et la demande de correction orthographique ont également été relevées pour l'ensemble des protocoles.

Demandes d'informations ou de corrections faites par le CPP pour les protocole 1, 2 et 3

Des demandes d'informations relatives à la sécurité des personnes stimulées ont été dégagées pour les trois protocoles : « *le fait d'autoriser la présence de traitement antihypertenseur et anticoagulant n'augmente-t-il pas les risques d'incidents chez les sujets concernés ?* », « *justifier la limite d'âge de 70 ou 65 ans pour une étude de recherche pure* » et « *justifier la limite d'âge de 70 ans pour une étude de première intention* ». De plus, la suggestion d'un examen préliminaire visant, dans une démarche de protection des personnes stimulées, à exclure les sujet atteints d'une épilepsie quiescente a également été notée pour ces trois protocoles.

Des demandes d'informations générales sur les aspects scientifiques des protocoles 2 et 3 ont été relevées : « *pourquoi utiliser des stimuli auditifs et tactiles pour une étude des [fonctions visuelles] ?* »

Pour le protocole 3, une formulation particulière de demande de clarification de la notice d'information est à noter : « *ce document semble avoir été traduit de l'américain dans de mauvaises conditions rédactionnelles et sans tenir compte du contexte sociologique. [...] Notice à réécrire de façon lisible et compréhensible par le patient* ». Cette demande de correction suit une demande d'information relative au statut de l'opérateur de la SMT : « *le Dr. [X] a-t-il un droit d'exercice en France ?* ». Cette information a uniquement été demandée pour le protocole 3. Pour rappel, le protocole 3 impliquait exclusivement des

patients dans une démarche expérimentale visant à développer une nouvelle stratégie de rééducation pour un trouble neurologique contrairement aux protocoles 1 et 2.

Demandes d'informations ou de corrections faites par le CPP pour le protocole 4

D'une part, des demandes d'informations techniques très précises sur le matériel et les modalités de stimulation ont été remarquées pour ce dernier protocole. Ces demandes concernaient « *le marquage CE des appareils dans leur fonction* », « *les notices d'utilisation des appareils* », « *les caractéristiques [précises] des impulsions* », « *[la stimulation] placebo* », « *le positionnement de la bobine inductrice au niveau du scalp* » ainsi que les références bibliographiques.

D'autre part, une suggestion dite « *sur le plan éthique* », a été relevée : « *ne pourrait-on pas envisager, en fonction des résultats obtenus lors de la première analyse intermédiaire, de traiter réellement les malades qui [...] auraient reçu un traitement placebo* ». Pour rappel, le protocole 4 a pour but de développer une nouvelle stratégie de rééducation pour un trouble neurologique.

Enfin, la suggestion « *de remplacer une partie de la notice d'information par une vidéo afin que les patients puissent mieux visualiser les appareillages et mieux comprendre les principes de l'étude* » est à souligner.

III. Enquête de sondage par questionnaire

III.1. Premier questionnaire

16 CPP sur 40, soit 40% des CPP, ont répondu au courrier électronique comportant le premier questionnaire.

2 CPP, soit 12,5% des CPP répondants, ont explicitement refusé de répondre au premier questionnaire. Un premier CPP a expliqué son refus en ces termes : « *notre CPP a décidé lors de sa dernière séance de ne pas répondre à des questions portant sur l'examen de dossiers relatifs à une technique, ceci pouvant remettre en question le secret des délibérations et la légitimité des avis déjà rendus* ». Un second CPP a justifié son refus en ces termes : « *les délibérations du Comité étant confidentielles, nous ne pouvons donner suite à vos questions* ». Trois accusés de réception, dont deux automatiques et un personnalisé, laissés sans suite sont également à signaler.

14 CPP, soit 87,5% des CPP répondants, ont accepté de répondre au premier questionnaire. 10 de ces 14 CPP, soit 71,43%, n'ont jamais reçu de protocole de recherche biomédicale utilisant la SMT sur sujets sains. 4 de ces 14 CPP, soit 28,57%, ont déjà reçu un protocole de recherche biomédicale utilisant la SMT sur sujets sains. Ces 4 CPP ont accepté de répondre au second questionnaire.

III.2. Second questionnaire

Des quatre CPP ayant déjà reçu un protocole de SMT sur sujets sains et ayant accepté de répondre à des questions supplémentaires, deux ont effectivement répondu au second questionnaire avant le 10 juin 2014. Il s'agit de deux CPP différents du CPP A évoqué précédemment. Un premier CPP sera appelé CPP B et le second CPP C.

Depuis 2012, le CPP B a reçu 3 protocoles et le CPP C, 4. Il s'agissait exclusivement de protocoles de recherche biomédicale interventionnelle. Certaines visaient à comprendre les fonctions cognitives chez le sujet sain et les troubles de ces fonctions chez le patient, les sujets sains étant alors recrutés en qualité de témoin. Aucun CPP n'a déclaré de recherches à visée d'amélioration des fonctions cérébrales.

Les deux CPP se sont déclarés compétents pour traiter l'ensemble des protocoles reçus et aucun des deux CPP n'a fait appel à un expert scientifique extérieur pour ce faire.

Le CPP B déclare n'avoir rencontré aucune difficulté lors du traitement des protocoles reçus en appuyant son évaluation sur des articles scientifiques mentionnant directement la SMT.

Le CPP C déclare avoir rencontré des difficultés « *[résidant] dans un manque d'information dans le projet initial* », difficultés résolues par « *[l'émission de] courriers de question auquel les promoteurs ont répondu* ». En revanche, le CPP C déclare ne pas avoir appuyé son évaluation sur des textes mentionnant directement la SMT.

Selon les deux CPP, l'évaluation n'a pas porté sur le matériel de SMT. Le CPP B, l'explique en ces termes : « *les autorisations données par l'ANSM semblent un gage suffisant quant à la sécurité pour les personnes volontaires* ».

Discussion

I. Une réflexion fragmentée

Les résultats de l'enquête documentaire par analyse de documents collectifs relatifs à la SMT indiquent qu'une réflexion sur la régulation et les implications des recherches utilisant la SMT existe au sein de la communauté scientifique et se met actuellement en place au sein des lieux d'exercice du pouvoir législatif et des espaces de réflexion éthique. Ces résultats mettent également en évidence une fragmentation de cette réflexion entre ses différents porteurs.

I.1. La sûreté de la stimulation magnétique transcrânienne et à la sécurité du sujet stimulé

Les experts scientifiques de la SMT, dans les différents textes de recommandations quant à l'utilisation de la technique [24]–[26], s'attachent tout particulièrement à la sûreté de la technique et à la sécurité du sujet stimulé. Ils réaffirment les principes éthiques généraux de la recherche sur l'être humain [32] comme l'acceptabilité du ratio bénéfice/risque, l'information, le consentement et la nécessité de l'approbation de toute recherche par un organe de régulation local, comme les CPP en France, auxquels est laissé l'arbitrage final des considérations éthiques de chaque protocole [26].

I.2. Le marché du matériel de stimulation magnétique transcrânienne

Les membres du STOA, organe ayant pour mission d'éclairer l'institution européenne d'exercice du pouvoir législatif qu'est le Parlement Européen, se focalisent sur la régulation du marché du matériel de SMT. Leur réflexion se concentre sur les conditions de mise sur le

marché des dispositifs de neuromodulation, moins strictes que pour les produits pharmaceutiques car pratiquement limitées au marquage CE.

Le rapport du STOA analysé dans le cadre de la présente étude [27] met en lumière l'actuel débat sur les conditions d'approbation des dispositifs de neuromodulation. Les auteurs rapportent notamment l'opposition d'une majorité d'industriels à l'adoption d'une régulation de la mise sur le marché des dispositifs médicaux sur le modèle de celle des médicaments. L'intérêt économique de la protection des « *petites entreprises [qui] manquent de moyens pour la mise en place d'essais randomisés et contrôlés à grande échelle comme peuvent se le permettre les grandes entreprises pharmaceutiques* » (dans [27]) est habilement masqué par la primauté de l'intérêt des patients, principaux bénéficiaires des dispositifs médicaux et potentielles « *victimes* » (dans [27]) du retard du développement de ces dispositifs. Pourtant, la rapidité du développement, si elle se fait au détriment de la sûreté du matériel, pourrait également avoir un impact négatif sur la sécurité des personnes stimulées. Il est probable que les décideurs politiques se rangent à la position des industriels dans une logique de promotion de l'économie européenne. En effet, le poids économique du marché mondial des dispositifs de neuromodulation (dont font partie les dispositifs de SMT) a été estimé entre 2,3 et 3,4 milliards de (US) dollars en 2006 (chiffres de la base de données *MDDI* pour les industries des dispositifs médicaux rapportés dans [27]). Bien qu'en comparaison le poids économique du marché du médicament ait été estimé à 856 milliards de (US) dollars en 2012 (chiffre de l'entreprise d'études et conseil *IMS Health* pour les industries du médicament et les acteurs de la santé rapporté dans [37]), le marché mondial des dispositifs de neuromodulation n'est pas négligeable, d'autant plus que les fabricants locaux de dispositifs de neuromodulation semblent être leaders sur le marché européen [27].

Il est alors légitime de se demander s'il est éthique que des considérations économiques éclipsent les impératifs de sécurité du patient ou de la personnes se prêtant à la

recherche. Dans ce sens, le STOA se prononce en faveur d'une plus grande implication de la Commission Européenne sur les recherches en éthique portant sur les implications de l'évolution de la bio-ingénierie.

I.3. La neuro-amélioration par stimulation magnétique transcrânienne

Les membres du CCNE, institution française de réflexion éthique, se concentrent sur l'utilisation de la SMT à des fins de neuro-amélioration biomédicale, autrement dit de l'utilisation détournée de la SMT à des fins d'amélioration psycho-cognitive.

Selon l'avis du CCNE analysé dans le cadre de la présente étude [29], ce phénomène sociétal ne relève plus de la science fiction, ce qui justifie la mise en place d'études d'observation. Les auteurs explorent notamment deux zones potentiellement sujettes à tensions autour de la neuro-amélioration biomédicale : l'autonomie de la personne face à la neuro-amélioration et le rôle des chercheurs quant à la neuro-amélioration.

Selon le CCNE, *« l'enjeu éthique de l'autonomie est fortement engagé par le phénomène de neuro-amélioration »*. Pour expliciter le concept de coercition implicite, les auteurs interpellent le lecteur en ces termes : *« résisterions-nous à une publicité pour le casque de l'intelligence ? »*. La question se pose très concrètement aujourd'hui car des publicités pour du matériel de neuromodulation émergent sur Internet. En effet des sociétés proposent au particuliers des dispositifs de stimulation transcrânienne à courant direct, technique au principe similaire à celui de la SMT à deux différences près : la stimulation n'est pas magnétique mais électrique et le dispositif est plus compact (<http://www.foc.us/>, annexe 2). De plus, des sites Internet de *« Do It Yourself » (DIY)* soit littéralement *« faites-le vous-même »*, proposant de créer des objets technologiques de façon artisanale, publient des modes d'emploi pour construire soi même le matériel de stimulation transcrânienne à courant direct et de SMT (<http://www.diytdcs.com/> et <http://www.diytdcs.com/2012/10/diy-tms/>, annexe 3

et 4). La coercition explicite est également envisagée par les auteurs. En cela, le CCNE rejoint certaines personnalités du champ de la neuroéthique, branche particulière de l'éthique dont un des fondements est de discuter la place du choix sociétal de l'application des outils des neurosciences. D'après Hervé Chneiweiss [1], des techniques comme la SMT nous permettent d'envisager le contrôle de comportements de plus en plus nombreux et de plus en plus finement définis « *c'est pourquoi il nous faut dès à présent réfléchir aux conséquences de ces progrès scientifiques enthousiasmants pour en conserver la maîtrise et ne pas devenir esclaves de nos possibilités d'intervention sur notre cerveau. L'interrogation doit venir des mésusages possibles des nouveaux outils d'intervention sur le cerveau [...]. Si ces outils et ces connaissances peuvent permettre une meilleure compréhension de certaines pathologies ou plus simplement de nos mécanismes de coopération sociale, ils peuvent aussi s'avérer très dangereux s'ils étaient utilisés pour chercher insidieusement à gouverner les consciences* ». Un des dangers relevés par le CCNE est l'utilisation des techniques comme la SMT à des fins militaires rejoignant ainsi le questionnement de Kathinka Evers [38] sur « *la façon dont le grand intérêt que manifestent les militaires pour les avancées des neurosciences, et qui se traduit par des financements importants, pourrait affecter l'étendue et la nature de leurs applications* ». L'utilisation de la SMT à des fins militaires alarme également la communauté scientifique [39], [40]. Plus généralement, un grand nombre de publications scientifiques discutent les implications de la neuro-amélioration [41]–[48]. D'après Jan-Hendrik Heinrichs [13], les perspectives de neuro-amélioration par des techniques de neuro-modulation non-invasives comme la SMT préoccupent davantage la communauté scientifique et le grand public que la neuro-amélioration par médicaments neuroactifs. Ce déséquilibre pourrait être le fruit d'une vision fantasmée de la neuro-amélioration basée sur les dystopies de la littérature de science-fiction [49], [50], générant à la fois peur et fascination.

Dans ce contexte, le CCNE recommande aux chercheurs « *l'extrême prudence* » dans l'interprétation et la communication des résultats pour éviter une « *surenchère dans la présentation de [leur] portée* » rejoignant ainsi Kathinka Evers [38] pour qui les scientifiques ont une responsabilité sociopolitique quant à l'usage de leurs outils et à l'application de leurs découvertes. Selon les auteurs de l'avis du CCNE, « *même si la finalité est la recherche cognitive, le risque est grand, compte tenu de l'engouement du public et des médias pour tout ce qui touche au cerveau, de voir le résultat se transformer, s'amplifier, s'exagérer et qu'une petite augmentation du score sur un test de mémoire, par exemple, devienne l'amélioration de la mémoire et la technique sous-jacente, [...] le casque de la mémoire* ». Cette préconisation du CCNE n'est pas injustifiée. En effet, des résultats de recherche cognitive sont aujourd'hui présentés dans des perspectives de neuro-amélioration. Il est par exemple possible de lire dans un communiqué de presse du Centre National de la Recherche Scientifique français (CNRS) daté du 1er juin 2012 et intitulé « Améliorer sa vision grâce à la stimulation magnétique transcrânienne » que « dans un futur proche, la [SMT] pourrait aussi servir à améliorer les capacités attentionnelles d'individus exerçant des tâches qui réclament d'importantes compétences visuelles » (<http://www.cnrs.fr/presse/communiqu/2643.htm>, annexe 5).

Une telle division de la réflexion sur la régulation et les implications des recherches utilisant la SMT entre les différents porteurs du débat peut trouver un début d'explication sur un plan historique. En effet, l'évolution des questionnements liés à la SMT a suivi l'évolution de la technique et de ses applications. L'utilisation de la SMT a été discutée en deux phases [6].

Initialement, le débat s'est concentré sur les considérations relatives à la sûreté de la technique et à la sécurité du sujet stimulé [6]. Ce débat a été porté par les experts scientifiques

de la SMT, qui ont fait preuve d'une extrême prudence en examinant les effets indésirables et les contraindications mises en évidence pour établir des guides des bonnes pratiques scientifiques [24]–[26]. Les précédents de mésusages des techniques de stimulations cérébrales, que certains auteurs appellent « les heures sombres de l'histoire de la stimulation cérébrale » [6], pourraient expliquer cette extrême prudence des chercheurs vis à vis de leur nouvel outil. En effet, dans une quête éperdue de la connaissance, l'excès de zèle des expérimentateurs a pu, par le passé, fausser leur jugement quant aux effets potentiellement délétères de leurs actions. Par exemple, l'électroconvulsivothérapie, développée en 1937 par Cerletti et Bini pour traiter les symptômes maniaques de la schizophrénie, a vu sa popularité grandir au point de devenir pour les chercheurs et les cliniciens la panacée pour toutes les pathologies psychiatriques [6]. Le mésusage de la technique a conduit à une pléthore de graves effets indésirables sur le plan physique comme sur le plan psychologique, et a contribué à la construction d'une perception particulièrement négative du grand public envers l'électroconvulsivothérapie et toute technique similaire, autrement dit toute technique de stimulation cérébrale impliquant l'électricité [6]. La focalisation des experts scientifiques de la SMT sur la sûreté de la technique et la sécurité du sujet stimulé serait donc l'assurance de ne pas reproduire les erreurs de leurs prédécesseurs et de rassurer le grand public.

Actuellement, bien que la sécurité du sujet stimulé demeure d'une importance capitale [6], de nouveaux problèmes d'ordre sociétal, comme la régulation de marché du matériel de SMT et l'utilisation de la SMT à des fins de neuro-amélioration, se dessinent et appellent à l'ouverture de la réflexion sur la société dans son ensemble.

Une scission de la réflexion sur la régulation et les implications des recherches utilisant la SMT apparaît donc naturelle. Les questions abordées par les divers porteurs de cette réflexion sont différentes mais complémentaires. Certes, cette multiplicité de points de vue permet de ne pas figer les débats mais, une critique majeure émerge de l'ensemble des

résultats de l'enquête documentaire : les diverses approches ne semblent jamais se rencontrer. Les publications collectives scientifiques sont écrites pour les scientifiques et n'abordent que très peu les implications sociétales de leurs recherches ; les publications institutionnelles ne semblent pas bénéficier de l'expertise de chercheurs ou de cliniciens utilisant couramment la SMT dans le cadre de leurs pratiques. En l'absence de communication, la croisée des regards ne s'opère pas et le débat ne peut qu'être parcellaire. Ceci peut s'avérer dommageable pour la société dans son ensemble. Néanmoins, il est à noter que sans concertation, tous les acteurs de la réflexion se rejoignent sur le problème que pose l'absence de formation certifiée à l'utilisation de la SMT.

II. Une régulation inhomogène

En l'absence de croisée des regards au niveau national et international, le débat sur la régulation et les implications des recherches utilisant la SMT prend forme localement, au sein des CPP, lors de l'évaluation des protocoles au cas-par-cas.

Les résultats de l'enquête de sondage par questionnaire réalisées dans le cadre du présent mémoire semblent indiquer que le CPP n'est pas le lieu d'intégration des différents éléments de réflexion présentés précédemment. En effet, aucun des CPP interrogés ne déclare avoir appuyé son évaluation sur les documents collectifs relatifs à la SMT analysés précédemment, notamment sur les recommandations de la communauté scientifique.

De plus, les CPP interrogés déclarent ne pas avoir fait appel à un expert extérieur pour l'évaluation de protocoles utilisant une technique jeune et novatrice dont les spécificités sont complexes et peuvent influencer sur la sécurité du volontaire si elle sont mal maîtrisées. Evaluer la technicité d'un protocole utilisant la SMT apparaît complexe et le fait qu'un CPP base son

évaluation uniquement sur des demandes d'informations faites à l'investigateur (via le promoteur) pourrait induire un biais en faveur du concepteur du protocole.

A contrario, l'enquête de terrain par observation interne semble indiquer qu'une expertise extérieure a été demandée par le CPP considéré pour l'évaluation d'un des quatre protocoles analysés. En effet, les demandes d'informations faites par le CPP au promoteur de ce protocole apparaissent plus pointues que pour les trois autres sans que la liste des membres du CPP présents n'ait changé. Ces demandes d'informations particulières concernent le matériel utilisé, les paramètres de stimulation et les éléments de bibliographie du projet de recherche. De plus, le délai entre la soumission du protocole et l'avis définitif du CPP est presque doublé par rapport aux trois autres protocoles. L'association de ces deux éléments laisse supposer qu'un expert de la SMT ou du moins de la recherche en neurosciences a contribué à l'évaluation de ce protocole. Néanmoins, aucun élément ne permet de conclure. L'hétérogénéité des réunions du CPP peut être la cause de cette différence de traitement. Pourtant, la supposition d'une expertise extérieure permet de postuler que la combinaison de l'expertise savante [51] et de l'expertise profane [51] sont essentielles à une évaluation complète. Expert savant et expert profane peuvent chacun centrer leur analyse sur les éléments de leur ressort et la croisée des regards peut s'opérer. Ainsi, pour le protocole qui paraît avoir bénéficié d'une expertise savante, des demandes de correction, relevant davantage de l'expertise profane, plus pointues que pour les autres protocoles ont également été remarquées. La proposition de remplacer une partie de la notice d'information par une vidéo en est un exemple.

Les résultats de l'enquête de sondage par questionnaire ont mis en évidence que seulement 4 des 14 (28,57%) CPP ayant accepté de participer à notre enquête ont déjà reçu un protocole de recherche biomédicale utilisant la stimulation magnétique transcrânienne sur sujets sains. Les 2 des 4 CPP ayant répondu au second questionnaire ont signalé une

réurrence dans la soumission de ce type de protocoles à leur comité. Ces deux résultats laissent supposer qu'une spécialisation des CPP s'est créée pour l'évaluation des recherches utilisant la stimulation magnétique transcrânienne sur sujets sains.

Ainsi, la combinaison des résultats de l'enquête de terrain par observation interne et des résultats de l'enquête de sondage par questionnaire dessine une inhomogénéité dans la régulation par les CPP des recherches utilisant la stimulation magnétique transcrânienne sur sujets sains.

Conclusion

Depuis son avènement en 1985, le nombre de publications scientifiques impliquant la SMT n'a cessé d'augmenter au niveau mondial. La France n'est pas épargnée par le phénomène et de plus en plus de protocoles de recherches utilisant la SMT sont et vont être soumis pour évaluation aux CPP français comme l'a exigé la loi française du 9 août 2004.

L'objectif principal de la présente étude a été de proposer un état des lieux de l'actuelle régulation des recherches utilisant la SMT à partir du cas particulier des recherches impliquant des volontaire sains. L'objectifs secondaires de la présente étude a été d'identifier les tensions éthiques générées par la régulation de ce type de recherches.

Pour ce faire, trois approches qualitatives ont été combinées. D'une part, une enquête documentaire par analyse de documents collectifs directement relatifs à la SMT à été menée au niveau international et au niveau national français. D'autre part, une enquête de terrain par observation interne a été réalisée auprès d'un laboratoire de recherche public français utilisant la SMT sur volontaires sains. Pour finir, une enquêtes de sondage par questionnaire basé sur les résultats des deux approches précédentes a été effectuée auprès des CPP français.

Les CPP doivent a se prononcer, à priori, sur l'acceptabilité au regard de la protection des personnes de recherches utilisant une technique jeune et novatrice. L'examen préalable d'un projet de recherche a pour but de fournir aux personnes amenées à y participer des garanties sur sa pertinence, sa finalité et sur l'acceptabilité des risques potentiellement engendrés. Les CPP constituent donc la première instance de régulation de ce type de recherches, une régulation immédiate, locale et au cas-par-cas. La combinaison des résultats

de l'enquête de terrain par observation interne et des résultats de l'enquête de sondage par questionnaire laisse supposer que la régulation effective opérée par les CPP est inhomogène.

Une régulation générale des recherches utilisant la SMT relève d'institutions internationales et nationales, lieux d'exercice du pouvoir législatif ou espaces de réflexion éthique, mais aussi, en amont, de la communauté scientifique dans son ensemble. Les résultats de l'enquête documentaire par analyse de documents collectifs relatifs à la SMT indiquent qu'une réflexion sur la régulation et les implications des recherches utilisant la SMT existe au sein de la communauté scientifique et se met actuellement en place au sein des lieux d'exercice du pouvoir législatif et des espaces de réflexion éthique. Cette réflexion porte notamment sur la sûreté de la SMT et la sécurité du sujet stimulé, sur le marché du matériel de SMT ainsi que sur la neuro-amélioration par SMT. Les résultats de l'enquête documentaire par analyse de documents collectifs relatifs à la SMT mettent également en évidence une fragmentation de cette réflexion entre ses différents porteurs.

Liens d'intérêts

L'auteur déclare des liens professionnels avec l'investigateur principal des protocoles analysés dans le cadre de l'enquête de terrain par observation interne.

Références

- [1] H. Chneiweiss, *Neurosciences et neuroéthique : des cerveaux libres et heureux*. Paris, France: Alvik, 2006.
- [2] T. Wagner, A. Valero-Cabre, et A. Pascual-Leone, « Noninvasive human brain stimulation », *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 9, p. 527-565, 2007.
- [3] A. Thielscher et T. Kammer, « Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency », *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.*, vol. 115, n° 7, p. 1697-1708, juill. 2004.
- [4] T. A. Wagner, M. Zahn, A. J. Grodzinsky, et A. Pascual-Leone, « Three-dimensional head model simulation of transcranial magnetic stimulation », *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 51, n° 9, p. 1586-1598, sept. 2004.
- [5] A. Valero-Cabré, A. Pascual-Leone, et O. A. Coubard, « [Transcranial magnetic stimulation (TMS) in basic and clinical neuroscience research] », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 167, n° 4, p. 291-316, avr. 2011.
- [6] J. C. Horvath, J. M. Perez, L. Forrow, F. Fregni, et A. Pascual-Leone, « Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns », *J. Med. Ethics*, vol. 37, n° 3, p. 137-143, mars 2011.
- [7] M. S. George, F. Padberg, T. E. Schlaepfer, J. P. O'Reardon, P. B. Fitzgerald, Z. H. Nahas, et M. A. Marcolin, « Controversy: Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation shows efficacy in treating psychiatric diseases (depression, mania, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, panic, posttraumatic stress disorder) », *Brain Stimulat.*, vol. 2, n° 1, p. 14-21, janv. 2009.

- [8] L. Y. Cabrera, E. L. Evans, et R. H. Hamilton, « Ethics of the electrified mind: defining issues and perspectives on the principled use of brain stimulation in medical research and clinical care », *Brain Topogr.*, vol. 27, n° 1, p. 33-45, janv. 2014.
- [9] A. Pascual-Leone, D. Bartres-Faz, et J. P. Keenan, « Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of “virtual lesions” », *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, vol. 354, n° 1387, p. 1229-1238, juill. 1999.
- [10] A. Pascual-Leone, N. Davey, J. Rothwell, E. Wasserman, B. K. Puri, et & 2 more, *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*, 1 edition. London : New York, NY: CRC Press, 2002.
- [11] E. A. Allen, B. N. Pasley, T. Duong, et R. D. Freeman, « Transcranial magnetic stimulation elicits coupled neural and hemodynamic consequences », *Science*, vol. 317, n° 5846, p. 1918-1921, sept. 2007.
- [12] A. Valero-Cabré, A. Pascual-Leone, et R. J. Rushmore, « Cumulative sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) build up facilitation to subsequent TMS-mediated behavioural disruptions », *Eur. J. Neurosci.*, vol. 27, n° 3, p. 765-774, févr. 2008.
- [13] J.-H. Heinrichs, « The promises and perils of non-invasive brain stimulation », *Int. J. Law Psychiatry*, vol. 35, n° 2, p. 121-129, avr. 2012.
- [14] A. T. Barker, R. Jalinous, et I. L. Freeston, « Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex », *Lancet*, vol. 1, n° 8437, p. 1106-1107, mai 1985.
- [15] A. Pascual-Leone, J. R. Gates, et A. Dhuna, « Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation », *Neurology*, vol. 41, n° 5, p. 697-702, mai 1991.

- [16] S. T. Carmichael, K. Tatsukawa, D. Katsman, N. Tsuyuguchi, et H. I. Kornblum, « Evolution of Diaschisis in a Focal Stroke Model », *Stroke*, vol. 35, n° 3, p. 758-763, janv. 2004.
- [17] A. Pascual-Leone, J. Valls-Solé, E. M. Wassermann, et M. Hallett, « Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex », *Brain J. Neurol.*, vol. 117 (Pt 4), p. 847-858, août 1994.
- [18] H. M. Kolbinger, G. Höflich, A. Hufnagel, H.-J. Müller, et S. Kasper, « Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression — a pilot study », *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, vol. 10, n° 4, p. 305-310, juill. 1995.
- [19] Food and Drug Administration, *FDA approval K061053* (http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/K061053.pdf). 2008.
- [20] J. P. O'Reardon, H. B. Solvason, P. G. Janicak, S. Sampson, K. E. Isenberg, Z. Nahas, W. M. McDonald, D. Avery, P. B. Fitzgerald, C. Loo, M. A. Demitrack, M. S. George, et H. A. Sackeim, « Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial », *Biol. Psychiatry*, vol. 62, n° 11, p. 1208-1216, déc. 2007.
- [21] Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, *Instruction DGOS/PF2 n°2011-188 du 19 mai 2011 relative à l'identification et au cahier des charges 2011 des structures d'étude et de traitement de la douleur chronique* (http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2011/11-06/ste_20110006_0100_0153.pdf). 2011.
- [22] *LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (JO du 11/08/2004)*. 2004.
- [23] V. Caron, « Recherche biomédicale : les Comités de protection des personnes », *Doc. Pour Médecin Trav.*, vol. TM 16, n° 125, p. 13-22, 2011.

- [24] E. M. Wassermann, « Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996 », *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 108, n° 1, p. 1-16, janv. 1998.
- [25] S. Rossi, M. Hallett, P. M. Rossini, A. Pascual-Leone, et Safety of TMS Consensus Group, « Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research », *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.*, vol. 120, n° 12, p. 2008-2039, déc. 2009.
- [26] J.-P. Lefaucheur, N. André-Obadia, E. Poulet, H. Devanne, E. Haffen, A. Londero, B. Cretin, A.-M. Leroi, A. Radtchenko, G. Saba, H. Thai-Van, C.-F. Litré, L. Vercueil, D. Bouhassira, S.-S. Ayache, W.-H. Farhat, H.-G. Zouari, V. Mylius, M. Nicolier, et L. Garcia-Larrea, « [French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications] », *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.*, vol. 41, n° 5-6, p. 221-295, déc. 2011.
- [27] R. van Est, D. Stemerding, P. Kukk, B. Hüsing, I. van Keulen, M. Schuijff, K. Böhle, C. Coenen, M. Decker, M. Rader, H. Torgersen, et M. Schmidt, « Making Perfect Life : European Governance Challenges in 21st Century Bio-engineering », Science and Technology Options Assessment organ of the European Parliament, Brussels, Final Report, déc. 2012.
- [28] A. Claeys et J.-S. Vialatte, « L'impact et les enjeux des nouvelles technologies d'exploration et de thérapie du cerveau. », Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques. (O.P.E.C.S.T.). Assemblée Nationale. Sénat., Paris, France, n° 4469 (Assemblée Nationale) et n°476 (Sénat), mars 2012.
- [29] Y. Agid, F. Ansermet, A. Benmakhlouf, M.-G. Bousser, A.-M. Dickelé, A. Gérard, L. Naccache, F. Puech, A. René, C. Tiercelin, J.-L. Vildé, et B. Weil, « Recours aux

- techniques biomédicales en vue de « neuro-amélioration » chez la personne non malade : enjeux éthiques », Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé, Paris, Avis N°122, déc. 2013.
- [30] P. Brown, « Shocking safety concerns », *The Lancet*, vol. 348, n° 9032, p. 959, oct. 1996.
- [31] A. Pascual-Leone, B. Rubio, F. Pallardó, et M. D. Catalá, « Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression », *The Lancet*, vol. 348, n° 9022, p. 233-237, 1996.
- [32] National Commission for the Protection of Human Subjects et of Biomedical and Behavioral Research, « Belmont Report: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research », Department of Health, Education, and Welfare, Washington, USA, avr. 1979.
- [33] *Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux (JO n°L 169 du 12/07/1993)*. 1993.
- [34] S. Rodotà et R. Capurro, « Ethical Aspects of ICT Implants in the Human Body », European Group of Ethics in Science and New Technologies, Luxembourg, Opinion of the European Group of Ethics in Science and New Technologies to the European Commission Opinion N° 20, mars 2005.
- [35] *LOI n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (JO du 07/08/2004)*. 2004.
- [36] *Code de la santé publique - Article L1412-1 créée par la LOI n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique (JO du 07/08/2004)*. .
- [37] LEEM, « Les entreprises du médicament en France : bilan économique (http://www.leem.org/sites/default/files/Bilan_Economique-Ed_2013.pdf) ». 2013.
- [38] K. Evers, *Neuroéthique : Quand la matière s'éveille*. Paris: Editions Odile Jacob, 2009.

- [39] B. Sehm et P. Ragert, « Why non-invasive brain stimulation should not be used in military and security services », *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 7, sept. 2013.
- [40] M. N. Tennison et J. D. Moreno, « Neuroscience, ethics, and national security: the state of the art », *PLoS Biol.*, vol. 10, n° 3, p. e1001289, 2012.
- [41] V. Barrios, V. S. Y. Kwan, G. Ganis, J. Gorman, J. Romanowski, et J. P. Keenan, « Elucidating the neural correlates of egoistic and moralistic self-enhancement », *Conscious. Cogn.*, vol. 17, n° 2, p. 451-456, juin 2008.
- [42] S. S. Bush, « Neurocognitive enhancement: ethical considerations for an emerging subspecialty », *Appl. Neuropsychol.*, vol. 13, n° 2, p. 125-136, 2006.
- [43] M. J. Farah, « Neuroethics: the practical and the philosophical », *Trends Cogn. Sci.*, vol. 9, n° 1, p. 34-40, janv. 2005.
- [44] R. Hamilton, S. Messing, et A. Chatterjee, « Rethinking the thinking cap: ethics of neural enhancement using noninvasive brain stimulation », *Neurology*, vol. 76, n° 2, p. 187-193, janv. 2011.
- [45] J. Illes et S. J. Bird, « Neuroethics: a modern context for ethics in neuroscience », *Trends Neurosci.*, vol. 29, n° 9, p. 511-517, sept. 2006.
- [46] L. S. Jones, « The ethics of transcranial magnetic stimulation », *Science*, vol. 315, n° 5819, p. 1663-1664; author reply 1663-1664, mars 2007.
- [47] A. Ravelingien, J. Braeckman, L. Crevits, D. De Ridder, et E. Mortier, « ‘Cosmetic Neurology’ and the Moral Complicity Argument », *Neuroethics*, vol. 2, n° 3, p. 151-162, nov. 2009.
- [48] P. R. Wolpe, « Treatment, enhancement, and the ethics of neurotherapeutics », *Brain Cogn.*, vol. 50, n° 3, p. 387-395, déc. 2002.
- [49] W. Gibson, *Neuromancer*, Édition : Reprint. New York: Ace, 1986.
- [50] P. K. Dick, *Do Androids Dream of Electric Sheep?* Ballantine Books, 2008.

[51] R. Massé, « Expertises éthiques savantes et profanes en santé publique : défis et enjeux pour une éthique de la discussion », *Santé Publique*, vol. Vol. 24, n° 1, p. 49-61, avr. 2012.

Annexes

Annexe 1

Second questionnaire transmis aux CPP sous forme de formulaire à compléter dans le cadre de l'enquête de sondage par questionnaire.

Second questionnaire CPP pour mémoire de M2 recherche en éthique portant sur la régulation des recherches biomédicales utilisant la stimulation magnétique transcrânienne sur volontaires sains

N° d'anonymisation :

Question 1

A combien estimez vous le nombre de protocoles utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) sur sujets sains soumis pour autorisation à votre CPP ?

Question 2

De quel type de recherche s'agissait-il ?

a. interventionnelle soins courants non interventionnelle

Complément d'information :

b. biomédecine psychologie autre :

Complément d'information :

c. exploration restauration amélioration des fonctions cérébrales autre :

Complément d'information :

Question 3

Votre CPP s'est-il déclaré compétent pour traiter TOUS les protocoles reçus ?

OUI NON

Complément d'information :

Si la réponse à la question 3 est OUI, vous pouvez directement passer à la question 6.

Question 4

Des protocoles ont-ils été envoyés vers une autre instance ?

OUI NON

Si la réponse à la question 4 est NON, vous pouvez directement passer à la question 6.

Question 5

Vers quelle instance ces protocoles ont-ils été envoyés ?

Question 6

Pour les protocoles traités, votre CPP a-t-il rencontré des difficultés ?

OUI NON

Complément d'information :

Question 7

Pour les protocoles traités, votre CPP a-t-il fait appel à un expert scientifique extérieur ?

OUI NON

Complément d'information :

Si la réponse à la question 7 est NON, vous pouvez directement passer à la question 9.

Question 8

Sur quels critères le choix de l'expert scientifique extérieur a-t-il été fait ?

Question 9

Pour les protocoles traités, votre CPP a-t-il appuyé son évaluation sur des textes mentionnant directement la SMT ?

OUI NON

Complément d'information :

Question 10

Pour les protocoles traités, sur quels textes votre CPP a-t-il appuyé son évaluation ?

Question 11

Pour les protocoles traités, l'évaluation a-t-elle, entre autres, porté sur le MATERIEL de SMT ?

OUI NON

Complément d'information :

Si la réponse à la question 8 est NON, vous pouvez directement passer à la section "remarques".

Question 12

Sur quels critères cette évaluation a-t-elle été faite ?

Remarques

Annexe 2

capture d'écran effectuée le 13 juin 2014 à l'adresse <http://www.foc.us/>



As featured in:



focus is a tDCS headset for gamers Take charge!

Overclock your brain using transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) to increase the plasticity of your brain. Make your synapses fire faster.

Faster Processor. Faster Graphics. Faster Brain!



Control Your Focus! Control your focus.us from iPad, iPhone, iPod Touch* and Android device**

Your focus.us headset can be controlled manually using the touch sensor but to unlock and unleash the power you can connect via Bluetooth 4.0 from a compatible mobile device.



Improving the iOS app is our #1 priority. New version coming soon.

*requires bluetooth 4, iphone4S or later, ipad 3, ipod touch 5

**requires bluetooth 4, Android 4.4 or later

***iphone not included

API and Others

The focus.us bluetooth api is here. Sample focus.us source code for iOS and Android is on GitHub. OS X app in development.

\$10,000 up for grabs in our App Competition!

We want to get great focus.us bluetooth apps to you as soon as possible, so we are offering \$10k in prizes to get you a better app!

If you think you've got what it takes to write a competition-winning app then check out the full competition terms and conditions here.

Features & Specifications



Use the force

Let the force of electricity excite your neurons into firing faster



Take Control

Control your focus.us via bluetooth low energy from your iPhone or other compatible device such as iPod touch or iPad



Stronger, faster, quicker

Excite your prefrontal cortex and get the edge in online gaming

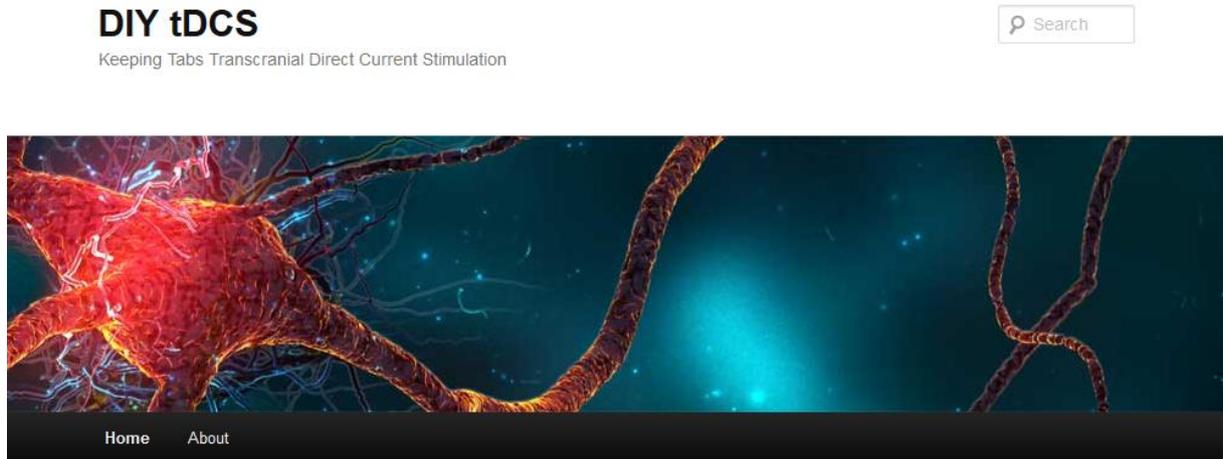


Customize

Purchase the optional extra pack for total montage delivery and application control

Annexe 3

capture d'écran effectuée le 13 juin 2014 à l'adresse <http://www.diytdcs.com/>



FEATURED

DIY tDCS Start Here

8

Search

New to DIYtDCS? This is the 'start here' collection of articles and posts.

Subscribe to the Podcast
[iTunes Preview](#)

1. Become a tDCS expert in only a few hours! [Davis tDCS Summit 9/5/13](#).
2. [Marom Bikson Presentation on State of the Art tDCS 8/13](#).
3. My [podcast interviews](#) – deep dives into tDCS with key players.
4. [tDCS SubReddit](#) is where the action is. Now with [tDCS FAQ!](#)
5. [Foc.us](#) tDCS headset now available.
6. [johnboy6785's Off-the-shelf tDCS setup](#) with links (Reddit)
7. Dr. Brent Williams' [DIY device and protocol](#).
8. [Zap your brain into the zone: Fast track to pure focus](#)
9. [Better Living Through Electrochemistry](#)
10. Clinical tDCS trials seek volunteers. [All Search](#). (Example: "tDCS AND Los Angeles")
11. Go deep! ATA at Brmlab continues to develop his [tDCS page](#).
12. [Neuroscience: Brain buzz](#) Nature Magazine
13. [DLPFC / F3 Locator](#) (you'll need a tape measure with Centimeters)
14. [Searchable database](#) of tDCS articles from trans-cranial.com

RECENT POSTS

- [tDCS Treatment with Severe Broca's Aphasia](#)
- [Can current stimulate smarts? | news @ Northeastern](#)
- [Hacking The Brain With Electricity: Don't Try This At Home | NPR](#)
- [Halo Neuroscience – Amol Sarva](#)
- [Halo, The Brain-Improving Wearable, Raises \\$1.5 Million | TechCrunch](#)

RECENT COMMENTS

- [Caston Young](#) on [tDCS clini-](#)

Annexe 4

capture d'écran effectuée le 13 juin 2014 à l'adresse <http://www.diytdcs.com/2012/10/diy-tms/>

DIY TMS!

Most of us are attracted to the idea of DIY tDCS because of the low entry barrier – a nine volt battery and a simple circuit (at least in theory). But also because so much of the science literature coming out around tDCS hints at exciting possibilities for enhancing our cognitive abilities. The thought of DIY TMS, with its high voltages never occurred to me. I was shocked! to find these videos of DIYer Ben Krasnow on Youtube.

HatTip to Marom Bikson, this came to me by way of his Twitter [@MaromBikson](#)



Annexe 5

capture d'écran effectuée le 13 juin 2014 à l'adresse <http://www.cnrs.fr/presse/communique/2643.htm>

The screenshot shows the CNRS website interface. At the top left is the CNRS logo with the tagline "dépasser les frontières". A search bar contains the word "Rechercher" and an "ok" button. Navigation links include "Annuaire", "Mots-clefs CNRS", and "Autres sites". A "Communication" dropdown menu is open, showing options like "Presse", "Communiqués de presse", "Dossiers de presse", etc. The main content area features a large header "Communiqués de presse" and a breadcrumb trail "CNRS > Presse > Communiqués de presse". The featured article is titled "Améliorer sa vision grâce à la stimulation magnétique transcrânienne" and is dated "Paris, 1er JUIN 2012". The text describes a study by an international team from CNRS, Inserm, and UPMC, published in PLoS ONE, showing that TMS can improve visual capacities in healthy subjects. A sidebar on the right lists "Derniers communiqués" with dates from 2014, such as "12 juin 2014 Prédire les mutations à l'origine des épidémies".

Communication du CNRS

Rechercher ok

Annuaire | Mots-clefs CNRS | Autres sites

Centre national de la recherche scientifique

Presse

Communiqués de presse

Dossiers de presse

La lettre d'info «En direct des labos» ↗

La lettre d'info «CNRS Innovation» ↗

cnrs le journal

Jeunes

Dossiers multimédias

Manifestations

Rechercher dans les communiqués et dossiers de presse :

Rechercher ok

CONTACT PRESSE

PHOTOTHÈQUE

VIDÉOTHÈQUE

Imprimer

Sélectionnez une discipline ▼

Derniers communiqués

Toutes disciplines confondues

12 juin 2014
[Prédire les mutations à l'origine des épidémies](#)

11 juin 2014
[L'assombrissement de la surface du Groenland au printemps amplifie le changement climatique sur la calotte](#)

11 juin 2014
[« Ma thèse en 180 secondes » - Trois lauréates représenteront la France, à Montréal lors de la finale internationale](#)

6 juin 2014
[AGATA, le détecteur européen itinérant, arrive au Ganil](#)

6 juin 2014
[Effet Doppler : une déclinaison dans l'infiniment petit](#)

5 juin 2014
[Inauguration de PEGASUS, un laboratoire mobile pour capter les aérosols](#)

4 JUIN 2014

Paris, 1er JUIN 2012

Améliorer sa vision grâce à la stimulation magnétique transcrânienne

Une équipe internationale menée par des chercheurs du Centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière (CNRS / Inserm / UPMC), a réussi à augmenter les capacités visuelles d'un groupe de sujets sains grâce à la stimulation magnétique transcrânienne (TMS). Après stimulation d'une zone cérébrale de l'hémisphère droit liée à l'orientation de l'attention spatiale et à la conscience perceptive, les sujets ont montré une plus grande aptitude à percevoir une cible apparaissant sur un écran. Ces travaux, qui viennent d'être publiés dans la revue PLoS ONE, pourraient servir à développer de nouvelles techniques de rééducation pour certains troubles de la vision. De plus, ils pourraient permettre d'améliorer les capacités de personnes exerçant des tâches qui nécessitent une très grande précision.

La TMS est une technique non invasive qui consiste à délivrer une impulsion magnétique sur une zone donnée du cerveau. En résulte une activation des neurones corticaux situés dans le rayon d'action du champ magnétique, qui modifie leur activité de façon indolore et temporaire. Depuis quelques années, les scientifiques s'intéressent à la possibilité d'améliorer certaines fonctions cérébrales chez les sujets sains à