



Enjeux éthiques de la stimulation cérébrale profonde

Roger Gil

► To cite this version:

Roger Gil. Enjeux éthiques de la stimulation cérébrale profonde. *Revue de Bioéthique de Nouvelle-Aquitaine*, 2020, 5, p.27-36. <hal-03294069>

HAL Id: hal-03294069

<https://hal.science/hal-03294069v1>

Submitted on 21 Jul 2021

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

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



HAL Authorization

Titre : Enjeux éthiques de la stimulation cérébrale profonde

Roger Gil, Professeur émérite de neurologie à l'Université de Poitiers, neuropsychiatre, directeur de l'Espace de réflexion éthique de Nouvelle-Aquitaine

Mots clés : Stimulation cérébrale profonde – Neurochirurgie fonctionnelle

Résumé : Enjeux éthiques de la stimulation cérébrale profonde

La stimulation cérébrale profonde (SCP) se voulait le choix éclairé d'une neurochirurgie fonctionnelle non lésionnelle dont l'atout majeur était sa réversibilité potentielle qui la distinguait de l'irréversibilité de la neurochirurgie fonctionnelle lésionnelle. Son succès dans la maladie de Parkinson, l'observation des effets secondaires, l'amélioration de manifestations psychiatriques associées ont étendu les indications de la SCP au champ de la psychiatrie et même au-delà de lui. Quels sont les enjeux éthiques d'une multiplication des indications de la SCP ? Ne risque-t-elle pas de devenir, comme dans le champ des addictions, une étape à un retour d'une neurochirurgie fonctionnelle lésionnelle ?

Keywords : Deep Brain stimulation – Functional neurosurgery

Abstract : Ethical Issues of Deep Brain Stimulation

Deep brain stimulation (SCP) was the informed choice of non-lesion functional neurosurgery, the main advantage of which was its potential reversibility, which distinguished it from the irreversibility of lesional functional neurosurgery. Its success in Parkinson's disease, the observation of side effects, the improvement of associated psychiatric manifestations have extended the indications of CPS to the field of psychiatry and even beyond it. What are the ethical issues of a multiplication of indications for CPS? Is it not likely to become, as in the field of addictions, a step towards a return to functional lesion neurosurgery?

Tout commença sans doute dans les années trente... Jacobsen montra que le singe ayant une lobectomie frontale n'était plus capable d'effectuer des tâches à réponse différée qui se déroulent de la manière suivante : un singe est mis en présence de deux gobelets renversés sous l'un desquels est cachée de la nourriture. Un écran opaque sépare ensuite les gobelets de la vue de l'animal puis est ôté quelques secondes plus tard ; le singe ne choisit plus de manière délibérée le gobelet sous lequel il a vu que l'on avait caché la nourriture : son choix ne procède que du hasard¹. Jacobsen en déduit que la lésion frontale n'altère pas l'intelligence générale mais la mémoire immédiate, empêchant ainsi d'intégrer l'expérience passée aux actions du présent². Jacobsen et Fulton notèrent ensuite le caractère coopératif et l'équanimité des animaux lobectomisés au cours des expériences auxquelles on les soumettait : cette constatation donna à Egas Moniz, de l'Université de Lisbonne l'idée d'utiliser, dans des affections psychiatriques sévères, la lobotomie préfrontale, en sectionnant les fibres connectant le lobe frontal à l'aide d'une spatule introduite dans le lobe frontal après un trou de trépan et soumise à quelques mouvements de va-et-vient.

Les enseignements (tardivement tirés ?) de la lobotomie préfrontale

Cette technique valut à Egas Moniz le Prix Nobel de médecine en 1949. La décennie suivante l'américain Freeman utilisa cette technique à large échelle et de manière plus délabrante en détruisant les fibres issues de chaque lobe frontal à l'aide d'un « pic à glace » enfoncé au-dessus de chaque orbite avec un maillet. Les indications de la technique furent étendues aux douleurs rebelles (Eva Peron fut ainsi lobotomisée en 1952 pour ses douleurs liées à un cancer de l'utérus). Freeman se déplaçait pour effectuer ses interventions ; des dizaines de milliers d'américains furent ainsi opérés. La lobotomie fut aussi pratiquée en France à une moins grande échelle, et sa progression fut ralentie par la diffusion des neuroleptiques. Elle fut plutôt considérée comme un traitement de dernier recours en présence par exemple d'agitations délirantes réfractaires à toute thérapeutique. Son succès et la lenteur de son reflux aux Etats-Unis furent aussi liés à des conditions économiques, cette technique permettant de pallier les insuffisances des couvertures sociale en rendant possible la sortie d'hôpital des malades chez lesquels l'intervention effondrait agitation et agressivité en les rendant apathiques. Il dut s'effectuer une vaste prise de conscience impliquant l'opinion publique américaine (avec en particulier le film « Vol au-dessus d'un nid de coucou ») pour que cette technique soit abandonnée à la fin de la décennie 1960. Les raisons de cet abandon sont composites et il est toujours difficile de se projeter

1 C.F Jacobsen, « Fonctions of frontal association area in primates », Archives of neurology and psychiatry 33 (1935): 558-69.

2 Les explications données peuvent être beaucoup plus complexes. Certes cette expérience mobilise la mémoire de travail mais aussi la capacité de maintenir la représentation d'une action, la capacité d'anticipation et de planification, le maintien d'une intentionnalité visant un but, ce qui permet de décliner un grand nombre de fonctions dévolues au lobe frontal (vide infra).

dans le contexte technoscientifique et sociétal qui accompagna l'expansion de la lobotomie qui fut d'abord une réponse à l'impasse thérapeutique que représentaient les troubles comportementaux majeurs de certaines affections psychiatriques avec leurs conséquences destructrices sur l'environnement familial et social. Cette technique eut aussi l'inconvénient de sa simplicité, de sa « radicalité », de son objet même, visant le comportement, spectaculairement modifié à une époque où le béhaviorisme proclamait le comportement observable et non le vécu comme l'objet même de la psychologie. On ne peut non plus négliger la validation donnée par l'octroi du Prix Nobel à Egas Moniz, ce qui contribua à des indications abusives, dépassant le « dernier recours ». La bioéthique comme exercice de discernement de conflits de valeurs, n'accompagnait pas comme aujourd'hui les progrès des sciences de la vie et de la santé. Le terme même de bioéthique ne fut utilisé pour la première fois qu'en 1971 par Van Rensselaer Potter. La morale médicale d'alors était centrée sur le principe de bienfaisance privilégiant de manière paternaliste le bénéfice escompté pour les patients sans le confronter au principe d'autonomie et à une réflexion approfondie sur le respect de la dignité de la personne humaine. Les recherches sur l'être humain ne furent soumises à des avis éthiques au sein des structures de recherche ou des structures hospitalières qu'à la fin de la décennie 1970 pour le continent nord américain puis pour l'Europe et l'encadrement législatif fut plus tardif encore (1988 en France). Enfin il faut se souvenir du temps qu'il a fallu pour admettre, comme l'ont souligné de Ajuriaguerra et Hecquen de Tilly en 1960³ « la réalité d'un syndrome psychique lors des lésions frontales ». De très nombreux travaux construisirent le « syndrome psychique consécutif aux interventions psychochirurgicales » : apathie, perte de l'initiative, puérilisme, atonie émotionnelle, adhésion passive à l'entourage, bradypsychie, difficultés du maintien de la suite des idées. En fait la lobotomie masquait les symptômes en leur substituant des modifications majeures de la personnalité : l'euphorie remplaçait angoisse et dépression, l'apathie et l'indifférence noyaient les manifestations agressives, les obsessions, les douleurs, la compliance sociale toute passive se substituait au repli sur soi « autistique ». Il s'agissait là de constats qui ont précédé et accompagné le travail de systématisation qui se déploya à l'égard des manifestations des lésions frontales, traumatiques, vasculaires, tumorales et qui a permis enfin de mieux approcher le rôle majeur du lobe frontal dans les fonctions cognitives et émotionnelles humaines.

De la lobotomie à la neurochirurgie fonctionnelle

À la lobotomie des années quarante a succédé, dans les années soixante, la neurochirurgie fonctionnelle (capsulotomie antérieure, cingulotomie, tractotomie sous-caudale...), et, plus récemment la radiochirurgie (gamma-knife) guidée par l'imagerie cérébrale, qui consiste à délivrer un rayonnement gamma.

3 Dans l'ouvrage de référence que demeure : Julian de Ajuriaguerra et Henry Hecquen de Tilly, Le cortex cérébral: étude neuro-psycho-pathologique (Paris: Masson et Cie, 1960).

Le terme de neurochirurgie fonctionnelle veut signifier que l'objectif de cette chirurgie vise à amender des désordres fonctionnels sans toucher structurellement à la personnalité. Ces techniques ne sont pas abandonnées notamment dans le traitement des douleurs tout particulièrement néoplasiques⁴. Les effets secondaires sont considérés dans une méta-analyse comme modiques: *On one-year follow-up, the aforementioned deficits mostly resolved, with residual impairments of intention, attention, and spontaneous response production*⁵. Mais on eut aussi lire que certains patients soulagés sont euphoriques, plus bavards qu'avant l'opération⁶.

Pour ce qui concerne les autres indications psychiatriques, Ballantine et al. rapportent en 1987 une série de 198 malades traités par cingulotomie stéréotaxique et suivis en moyenne 8,6 ans⁷. Les patients avec des dépressions et des anxiétés généralisées sévères récupèrent pour la majorité d'entre eux un fonctionnement normal. Les patients avec des troubles obsessionnels-compulsifs, une schizophrénie ou des troubles de la personnalité évoluent de manière moins prédictible et en tout état de cause doivent poursuivre leur traitement antérieur. Les auteurs pensent que la faible mortalité, la faible morbidité, la réduction des comportements violents, la possible réduction du risque suicidaire, une amélioration de la souffrance réfractaire de la pathologie psychiatrique chronique font de la cingulotomie un traitement efficace et sans danger des troubles affectifs ne répondant pas aux autres thérapeutiques. Sur le plan cognitif les auteurs constatent que l'efficacité cognitive mesurée par la WAIS (Echelle d'intelligence de Wechsler pour adultes) s'améliore mais ils constatent qu'il peut survenir des troubles visuo-spatiaux, ce qui avait été antérieurement constaté. En tout cas il n'y a pas de trouble comportemental durable. La cingulotomie nécessite parfois d'être répétée, en raison de la discrétion de la lésion chirurgicale. Les travaux plus récents⁸ vont dans le même sens.

Bien sûr les deux grandes indications de la cingulotomie (douleurs et dépressions sévères) ne se sont pas le produit d'essais cliniques comparatifs avec groupe témoin ou placebo mais il existe un consensus pour

penser qu'il était éthiquement difficile de constituer un groupe témoin alors que les malades recrutés avaient résisté à toutes les thérapeutiques... encore qu'il faudrait préciser ce que l'on entend par « toutes les autres thérapeutiques » Dans le domaine de la douleur une étude prospective comparant cingulotomie, tractomie sous-caudale et traitement comportemental avait montré la supériorité de la cingulotomie (Corkin et Hebben⁹ in Balantine).

Ainsi, même si la cingulotomie ou la tractotomie sous caudale sont des actes de psychochirurgie au sens lésionnel du terme, elles n'exposent pas, comme l'a souligné le CCNE¹⁰ aux atteintes sévères de la personnalité et du comportement avec apathie et affaissement émotionnel qui suivaient les lobotomies. Les troubles constatés ne semblent pas affecter les interactions sociales ou sont largement contrebalancés par l'amélioration des douleurs ou du vécu dépressif. Il est donc possible de considérer ces troubles cognitifs et comportementaux comme des risques qui ne compromettent pas les avantages espérés de la technique. L'économie lésionnelle faite par prudence rend compte de la nécessité de recourir à des réinterventions mais limite les risques d'altération cognitive ou comportementale.

La découverte des neuroleptiques en 1954 par Delay et Denicker marginalisa la psychochirurgie dans ses indications psychiatriques en en faisant un dernier recours dans l'ambiance générale de méfiance populaire inspirée par « Vol au-dessus d'un nid de coucou » et par le mouvement antipsychiatrique¹¹ qui culmina à la fin de la décennie 1960 tout particulièrement à partir de 1968 et pendant la décennie 1970. Quant aux indications neurologiques, elles concernaient la pallidotomie et la thalamotomie dans le traitement des dystonies et surtout de la maladie de Parkinson dont elles visaient essentiellement le tremblement. Le coup de frein donné à cette chirurgie fut la découverte de la LDopa en 1968. En 1977, la Commission américaine pour la protection des êtres humains à l'égard de la recherche biomédicale et comportementale¹² publie des recommandations concernant la pratique de la psychochirurgie qui est limitée aux indications psychiatriques (comportementales et émotionnelles) de la neurochirurgie en la distinguant des indications neurologiques (parkinson, épilepsie) et de la chirurgie

4 Voir Chun Po Yen et al., « Stereotactic bilateral anterior cingulotomy for intractable pain », *Journal of Clinical Neuroscience* 12, no 8 (novembre 2005): 886-90, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2004.11.018>.
Nitin Agarwal et al., « Anterior cingulotomy for intractable pain », *Interdisciplinary Neurosurgery* 6 (décembre 2016): 80-83, <https://doi.org/10.1016/j.inat.2016.10.005>.

5 Agarwal et al., « Anterior cingulotomy for intractable pain ».

6 Yen et al., « Stereotactic bilateral anterior cingulotomy for intractable pain ».

7 H. T. Ballantine et al., « Treatment of Psychiatric Illness by Stereotactic Cingulotomy », *Biological Psychiatry* 22, no 7 (juillet 1987): 807-19.

8 J. Douglas Steele et al., « Anterior Cingulotomy for Major Depression: Clinical Outcome and Relationship to Lesion Characteristics », *Biological Psychiatry, The Neurobiology and Therapeutics of Antidepressant-Resistant Depression*, 63, no 7 (1 avril 2008): 670-77, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.07.019>.

9 S Corkin et N Hebben, « Subjective estimates of chronic pain before and after psychosurgery or treatment in a pain unit », *Pain* 11, no ppg S150, consulté le 15 avril 2017, http://journals.lww.com/pain/Fulltext/1981/08001/Subjective_estimates_of_chronic_pain_before_and.185.aspx.

10 Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé, « La neurochirurgie fonctionnelle d'affections psychiatriques sévères », 25 avril 2002, <http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis071.pdff>.

11 Pierangelo Di Vittorio, « Oublier l'antipsychiatrie? », in *Psychiatries dans l'histoire*, L. Arveiller (dir.) (Caen: PUC, 2008), 313-22, https://www.unicaen.fr/puc/images/27psychiatries_histoire.pdf.

12 KJ Ryan and Members of the National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research, *Report and Recommendations: Psychosurgery* (Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1977).

de la douleur sauf si la visée de cette chirurgie est émotionnelle et non antalgique. Pour la Commission la psychochirurgie ne peut faire partie des indications habituelles du traitement des troubles psychiatriques jusqu'à ce que son innocuité et son efficacité « aient été démontrées ».

La stimulation cérébrale profonde

Si la LDopa entraîna une suspension de la chirurgie stéréotaxique notamment thalamique, trois facteurs virent renaître les indications de la psychochirurgie : la fluctuation des effets de la LDopa avec le temps et ses complications dyskinétiques, les constatations de l'école grenobloise sur la similitude des conséquences d'une lésion cérébrale et d'une stimulation électrique à haute fréquence¹³, cette dernière étant réversible, l'échec des greffes de tissu dopaminergique qu'il soit surrénalien ou embryonnaire. Au début des années 1990 l'équipe grenobloise constate que si la cible thalamique n'influence que le tremblement, par contre, la stimulation du noyau sous-thalamique (qui n'avait jamais fait l'objet d'une chirurgie lésionnelle en raison de la crainte d'un hémiballisme) permettait de réduire aussi l'akinésie et la rigidité¹⁴. Ces résultats furent accueillis avec enthousiasme. Et comme l'avait fait la chirurgie stéréotaxique, les indications débordèrent la sphère neurologique quand on s'aperçut que l'amélioration d'une maladie de Parkinson pouvait aussi s'accompagner de l'amélioration de troubles associés : Troubles obsessionnels-compulsifs (TOC), maladie des tics de Gilles de la Tourette ou encore dépression. Les indications psychiatriques s'élargirent ainsi pour tenter la technique dans nombre d'indications dont l'anorexie mentale voire l'obésité, les addictions et même la maladie d'Alzheimer. Les cibles aussi se multiplièrent en particulier le noyau accumbens pour la dépression, les addictions, voire le cortex cingulaire antérieur pour la dépression¹⁵.

Si l'éthique est tout à la fois un exercice de discernement de conflit de valeurs et un exercice de problématisation, ce double exercice s'avère particulièrement complexe dans le domaine de la stimulation cérébrale profonde. Faut-il opposer des indications neurologiques, ne devrait-on pas dire « motrices » qui seraient quasi-incontestables et des indications psychiatriques, visant comme l'a précisé la commission américaine, le comportement et les émotions qui doivent faire l'objet d'une extrême prudence, qui doivent être soumises au cas par cas à l'avis d'une structure éthique, qui doivent être confiées à des équipes expérimentées et qui ne sauraient relever d'une pratique neurochirurgicale de routine ? Il s'agirait en somme de distinguer des indications neurologiques

13 Constat fait en 1987 par Alim Louis Benabid au cours d'une chirurgie stéréotaxique pour tremblements en stimulant le cerveau par des courants à haute fréquence

14 <http://histoire.inserm.fr/de-l-inh-a-l-inserm/50-ans-de-l-inserm/les-grandes-avancees/la-stimulation-cerebrale-profonde-une-petite-revolution>

15 A. L. Benabid, « Attention, la psychochirurgie est de retour ! », Revue Neurologique 162, no 8-9 (septembre 2006): 797-99, [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(06\)75081-0](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(06)75081-0).

établies et des indications psychiatriques qui doivent demeurer dans le champ sinon de la recherche mais d'une innovation dont la généralisation ne peut encore être prônée. Il s'agit moins d'opposer comme l'a proposé le CCNE l'organique et le psychique, le lésionnel et le fonctionnel (jusqu'à parler métaphoriquement de « tremblement psychique » pour les TOC !) que de distinguer des cibles thérapeutiques « motrices » clairement évaluables de ces cibles plus mouvantes, souvent moins bien définies sur le plan nosologique, d'évaluation plus ardue que sont les troubles comportementaux et émotionnels. Le CCNE a, lui, tenté de considérer que la neurochirurgie fonctionnelle devrait agir sur les fonctions et non sur la structure, sur la personnalité et non sur la personne. Mais est-ce si simple ?

Le terme de neurochirurgie fonctionnelle ne gagnerait-il pas à être opposé à une neurochirurgie lésionnelle comme la neurochirurgie stéréotaxique ? Le terme ne désignerait alors que les techniques non lésionnelles et en pratique la stimulation cérébrale profonde. Mais le terme de neurochirurgie fonctionnelle pourrait avoir un sens plus global en désignant les techniques neurochirurgicales qui ne visent pas des modifications anatomiques (comme l'exérèse d'une tumeur) mais qui visent à modifier le fonctionnement des structures nerveuses soit en créant des lésions soit en simulant des effets lésionnels par la stimulation. C'est en ce sens qu'elle serait fonctionnelle plutôt que de dire qu'elle « corrige des manifestations fonctionnelles et non la structure de l'individu » comme le proposait en 2002 le CCNE.

Par ailleurs, agir sur la personnalité, n'est-ce pas agir sur la personne ? Mais on peut certes estimer que l'on vise à corriger des troubles de la personnalité qui font souffrir une personne sans remplacer des troubles de la personnalité (par exemple des accès d'agressivité) par d'autres troubles de la personnalité (comme l'apathie des lobotomies).

Même en considérant que la SCP dans ses indications neurologiques et notamment dans la maladie de Parkinson n'a plus le caractère exploratoire que conservent les indications psychiatriques, ne doit-elle pas faire l'objet d'une attention éthique semblable aux indications psychiatriques ? En effet le chevauchement des cibles nécessite que l'on s'interroge autant aux modifications du comportement et de la personnalité observées après SCP dans les indications neurologiques que dans les indications psychiatriques. Ces constats préalables étant faits, les questionnements suivants peuvent être envisagés :

L'acceptabilité éthique de la SCP par rapport aux techniques lésionnelles tient précisément à l'absence de lésion d'une part, à la réversibilité de la stimulation si elle est un échec ou si elle induit des effets secondaires.

Certes la SCP ne lèse pas la cible mais inhibe son fonctionnement par le courant à haute fréquence. Mais

le cheminement de chaque électrode de stimulation se fait à travers un chenal qui va du cortex dans les régions profondes du cerveau. La SCP est donc une technique invasive qui génère des lésions que l'on considère comme négligeables. D'ailleurs le déchirement lors du trajet d'un vaisseau sanguin peut générer un hématome : cette complication est trop rarement observée pour faire peser la balance du côté des risques.

S'il est vrai qu'une stimulation peut être interrompue, il n'y a un retour au statut antérieur que si l'on considère que les événements de vie qui ont conduit au consentement à l'acte opératoire, les émotions suscitées par l'acte et ses suites n'ont qu'une importance négligeable, ce qui peut être discuté¹⁶.

Toutefois si la réversibilité est une condition nécessaire à l'acceptabilité éthique de la SCP, elle n'est pas pour autant la condition suffisante : il faut aussi tenir compte et des indications et de la cible visée par la stimulation. Il faut sans doute rappeler que les premiers travaux concernant la stimulation cérébrale profonde doivent être attribués à Robert Heath dans les années 50 et 60, titulaire de la chaire de Neurologie et Psychiatrie de l'Université Tulane de 1949 à 1980 à la Nouvelle-Orléans et qui implanta plus de 50 patients pour explorer les manifestations physiques des émotions humaines, particulièrement le plaisir et la récompense et leur rôle en pathologie psychiatrique. Ainsi le travail qu'il publia en 1971 avec Moan utilisa la stimulation septale chez un sujet de 24 ans, hospitalisé de manière répétitive pour une dépression avec passage à l'acte suicidaire, par ailleurs homosexuel afin d'initier un comportement hétérosexuel dans un contexte d'euphorie, de confiance, de relaxation et d'éveil sexuel liés à la stimulation septale. Pour toute argumentation éthique les auteurs signalent qu'ils n'ont utilisé aucune stimulation qui aurait eu pour but de déclencher une aversion à l'égard d'un comportement homosexuel¹⁷ ! Ils légitiment leur étude en considérant qu'elle faisait partie du programme thérapeutique de la dépression pour déclencher des sensations de plaisir et le déploiement de nouveaux comportements adaptatifs chez un sujet à haut risque suicidaire. Il documenta ainsi avec d'autres observations le concept d'euphorie induite par la stimulation qu'il proposa pour obtenir des rémissions dans la schizophrénie. Mais ses méthodes manquaient de rigueur scientifique. Il multipliait les implantations d'électrodes. Rien ne dit qu'il recueillait le consentement de ses patients. Les complications qu'il observa furent nombreuses : coma, crises épileptiques, abcès cérébraux. Il était persuadé que la biochimie expliquait tous les comportements et donc leurs manifestations pathologiques qu'il se proposait de modifier par la SCP. Il isola même avec son groupe une protéine qu'il appela la taraxéine chez des malades schizophrènes en prétendant qu'il avait pu induire des troubles psychotiques chez des prisonniers : ces

résultats ne se sont pas avérés reproductibles en dehors de son laboratoire. Heath fait ainsi partie de l'histoire noire de la SCP¹⁸.

En matière de Parkinson, l'amélioration des symptômes est manifeste mais le ressenti des patients peut être équivoque en dépit de l'amélioration des manifestations motrices et de la qualité de vie.

Certes les symptômes et la qualité de vie sont améliorés par la SCP. Cependant les patients manifestent des perturbations de leur vie sociale, qu'elle soit familiale ou professionnelle. Dans la série d'Agid et al.¹⁹ l'échelle (dite UPDRS) d'évaluation de la maladie de Parkinson était améliorée en moyenne des deux tiers, l'humeur de 35%, la qualité de vie de 25% alors que deux tiers des malades ne voulaient plus poursuivre une activité professionnelle et deux tiers avaient des problèmes de couple. Les propos tenus par les patients expriment bien leur détresse : « *Je ne me reconnais pas... Avant j'avais chaque jour à lutter contre la maladie, maintenant, je n'ai plus de but, ma vie est vide... Mon corps va mieux mais mon esprit reste malade... Je suis comme une poupée électronique...* » Il arrive que le patient rejette son épouse dont il ne supporte plus l'hyperprotection ou à l'inverse que le patient soit rejeté par son épouse qui ne supporte plus que le patient continue d'exiger beaucoup d'attention comme quand il était malade. Sur un plan professionnel, on peut constater un désinvestissement ou des difficultés pour se maintenir de manière prolongée à une tâche. S'agit-il de conséquences directes de la stimulation ou de difficultés à s'adapter à leur nouvelle vie libérée parfois de manière importante des contraintes de la maladie de Parkinson ? Au fond les constats qui sont rapportés expriment une détresse liée à une rupture identitaire : ne plus se sentir le même en ayant des difficultés à intégrer les changements survenus dans leur vie comme si s'étaient succédés en eux deux sentiments de Soi, l'un aliéné, l'autre authentique, certains patients considérant que leur Moi actuel était aliéné et que leur état antérieur était leur Moi authentique soit qu'ils étaient passé d'un Moi aliéné à un Moi authentique²⁰.

La SCP du Parkinson est-elle psychopathologiquement anodine ?

18 Seth F. Oliveria, « The Dark History of Early Deep Brain Stimulation », The Lancet Neurology 17, no 9 (1 septembre 2018): 748, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30237-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30237-0).

19 Y. Agid et al., « Neurosurgery in Parkinson's Disease: The Doctor Is Happy, the Patient Less So? », Journal of Neural Transmission. Supplementum, no 70 (2006): 409-14.

20 Felicitas Kraemer, « Me, Myself and My Brain Implant: Deep Brain Stimulation Raises Questions of Personal Authenticity and Alienation », Neuroethics 6, no 3 (2013): 483-97, <https://doi.org/10.1007/s12152-011-9115-7>. Selon certains auteurs il y aurait une autonomie comme souveraineté sur soi et une autonomie comme authenticité. Dans ce sens le pacte d'Ulysse renverrait à l'autonomie comme authenticité et non à l'autonomie comme auto-souveraineté : voir Theo van Willigenburg et Patrick Delaere, « Protecting Autonomy as Authenticity Using Ulysses Contracts », The Journal of Medicine and Philosophy 30, no 4 (août 2005): 395-409, <https://doi.org/10.1080/03605310591008595>.

16 CP Jedynak, « Commentaires sur l'article de Mallet et al. », Mouvements, juin 2009, 48-52.

17 C. E. Moan et R. G. Heath, « Septal stimulation for the initiation of heterosexual activity in a homosexual male », Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry 3 (1972): 23-30.

La SCP du Parkinson a eu deux groupes d'effets disjoints :

-les uns sont des effets secondaires non recherchés mais considérés comme favorables à savoir l'amélioration de troubles obsessionnels compulsifs et de tics

-Les autres sont des effets secondaires adverses considérés comme l'aggravation de troubles antérieurs comme un état dépressif, une anxiété généralisée, une dépendance à l'égard de la Ldopa. La SCP peut aussi induire un état d'éréthisme émotionnel²¹. Mais il est aussi établi que la SCP peut entraîner des états maniaques, des états dépressifs, des conduites suicidaires, de l'apathie, des états d'euphorie, de l'impulsivité. La stimulation du noyau sous-thalamique (NST) a attiré l'attention sur le caractère anatomophysiologiquement composite du NST intégré dans des boucles cortico-sous-corticales qui sont certes motrices mais aussi associatives (cognitives) et limbiques. Le courant diffuse dans cette petite structure dont l'inhibition retentit par ailleurs sur nombre de cibles cérébrales²² par un mécanisme relevant du *diaschisis* décrit par Von Monakow.

Ainsi la SCP du NST pour Parkinson a entraîné des effets secondaires considérés comme favorables ou adverses qui ont encouragé l'utilisation de la technique en psychiatrie tout en proposant des stimulations de localisation plus affinée comme le noyau accumbens pour les états dépressifs et les addictions.

Affirmer la réversibilité des lésions

Quoiqu'en dise le CCNE dans son avis 71, les réticences générées n'ont sans doute pas grand-chose à voir une « non volonté de voir la maladie mentale de la même façon que la maladie physique » ou à « l'agitation de l'éventail poussiéreux d'un psychisme psychiatrique qui se verrait privé de tout soubassement cérébral, la question est tranchée depuis longtemps ». En effet, la question de fond qui demeure est bien celle de savoir si le traitement psychochirurgical d'une maladie mentale ne peut pas faire courir le risque de substituer à un désordre comportemental socialement intrusif, un autre désordre, mieux toléré socialement. C'est donc fondamentalement tenter de discerner quels sont les critères d'une guérison (fut-elle symptomatique) d'une maladie mentale. Or cette question fondamentale a moins d'acuité si l'on considère la réversibilité à l'arrêt de la stimulation, comme certaine. Il est à cet égard dommage qu'il n'existe pas de vaste étude comparant les sujets opérés par SCP avant l'opération et après l'opération, stimulateur à l'arrêt, tant sur le plan cognitif qu'émotionnel et comportemental. Ce serait aussi l'occasion de voir les conséquences psychologiques du stress provoqué par l'intervention. Ce point divise tant

pour ce qui concerne les conséquences psychosociales d'une opération²³ que les microlésions provoquées par l'insertion des électrodes de stimulation²⁴.

Il est difficile de séparer les indications neurologiques des indications psychiatriques de la stimulation du NST dont les fonctions neurophysiologiques et neuropsychologiques sont imbriquées comme le montrent les effets psychiatriques de la SCP de la maladie de Parkinson.

Encore faut-il s'adresser aux indications documentées par une physiopathologie qui reste en cohérence avec des affections psychiatriques dûment caractérisées pour lesquelles la SCP laisse espérer un effacement des symptômes cibles, sans de dissimuler la complexité d'une telle démarche. Mais on perçoit néanmoins qu'une indication comme l'agressivité manque de fondements nosologiques, que l'indication retenue dans le travail précédemment cité de Heath propose la provocation d'un état d'euphorie pour éveiller l'instinct sexuel chez un homosexuel chez lequel on veut initier un comportement hédonique hétérosexuel en se défendant de vouloir en traîner des réponses aversives à l'égard de l'homosexualité mais en espérant déclencher des conduites adaptatives susceptibles d'influencer favorablement un état dépressif sévère. Pour éviter de telles dérives, il faudrait :

- que la maladie visée engage le pronostic vital ou engage de manière délabrante la qualité de vie
 - que l'indication soit validée par une structure scientifique collégiale
 - que chaque malade bénéficie d'une expertise psychiatrique réalisée par deux psychiatres appartenant à deux centres indépendants
 - que la maladie soit réfractaire à tous les traitements connus
 - que l'avis d'un Comité d'éthique spécialisé soit requis
- Mais ces précautions seraient-elles suffisantes ? Leur drame est qu'elles souhaitent multiplier les conditions d'un encadrement de ces pratiques en raison d'une incapacité à interroger les valeurs qui seraient éventuellement menacées. La réflexion éthique ne précède pas les pratiques mais est appelée ensuite à leur rescousse pour les légitimer afin de tenter d'éviter leurs dérives. Deux exemples peuvent être donnés.

Que penser de la SCP faite précocement dans la maladie de Parkinson comme proposé dans le protocole Earlystim qui a enrôlé 251 parkinsoniens d'âge moyen 52 ans avec une durée d'évolution moyenne de 7,5 années ? Les résultats ont certes été considérés comme favorables avec un recul de deux ans, notamment sur la qualité de vie²⁵ mais la dépression majeure est plus fréquente chez les neurostimulés ainsi que globalement

21 J. L. Houeto et al., « Behavioural Disorders, Parkinson's Disease and Subthalamic Stimulation », *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 72, no 6 (juin 2002): 701-7, <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.6.701>.

22 Paul Krack et al., « Deep Brain Stimulation: From Neurology to Psychiatry? », *Trends in Neurosciences* 33, no 10 (octobre 2010): 474-84, <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.07.002>.

23 Jedynek, « Commentaires sur l'article de Mallet et al. »

24 Alain Bottéro, « L'éthique au secours de la psychochirurgie ? », *L'Évolution Psychiatrique* 70, no 3 (juillet 2005): 557-76, <https://doi.org/10.1016/j.evopsy.2004.12.009>.

25 W. M. M. Schuepbach et al., « Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications », *The New England Journal of Medicine* 368, no 7 (14 février 2013): 610-22, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205158>.

les effets adverses. Un auteur fait remarquer que l'échelle de qualité de vie ne tient pas compte des complications infectieuses de la pose d'électrodes²⁶. Enfin on ne sait rien de l'évolution à long terme qui devrait être systématique pour de telles études. Or un travail de ce type est publié dans le New England Journal of Medicine sans que ce journal prestigieux n'accueille en même temps un débat éthique sur la SCP qui ne devient plus un traitement d'ultime recours mais un traitement dont l'indication pourrait en faire un traitement de routine. Est-ce acceptable ?

Ne va-t-on pas aussi vers une extension abusive des indications obtenue en simplifiant à outrance la physiopathologie des maladies mentales ? Il en est ainsi de la SCP dans l'anorexie mentale. Les données multiples d'imagerie fonctionnelle, les traits de personnalité parfois repérés chez ces malades suffisent-ils à évoquer des liens avec une pathologie du système de récompense et les troubles obsessionnels compulsifs, et à imputer une atteinte des circuits fronto-striataux conduisant à évoquer des cibles comme le noyau accumbens ou le cingulum antérieur voire le striatum ventral ou la portion ventrale du bras antérieur de la capsule interne²⁷ ? N'y-a-t-il pas une simplification abusive de la compréhension de l'anorexie mentale ? Est-il scientifiquement prouvé que la SCP sauverait de la mort certaines formes gravissimes de la maladie ? Suffit-il comme on l'a fait pour les TOC de constater que tel malade stimulé pour dépression grave ou TOC avait vu en même temps s'améliorer une anorexie mentale associée²⁸ ?

La précarité du consentement éclairé

Bien sûr toutes les études se prévalent du consentement des malades qu'il s'agisse de protocoles ou des études pilotes portant sur un nombre limité de cas. Il est difficile de définir les critères d'un consentement éclairé chez des malades souffrant de dépression ou de TOC sévères, mais pour alimenter la réflexion éthique il serait utile pour toute étude de rapporter aussi les malades ayant refusé la SCP et les raisons qui ont été invoquées. Un malade en grande détresse est prêt à saisir toute proposition qui ranime en lui l'espérance d'une amélioration.

Les ultimes enjeux éthiques

Il s'agit d'abord de dérives non scientifiques, à but lucratif qui pourront proposer ces techniques C'est Pierre Pollak qui déclarait lui-même : « Au final seulement 5 à 10 % des personnes atteintes de la maladie de Parkinson bénéficient aujourd'hui de la stimulation cérébrale profonde (soit environ 400 patients par an en France) et environ dix fois moins

dans les autres indications (tremblements et dystonies) ». Ces chiffres pourraient néanmoins s'étoffer si la technique faisait ses preuves dans des pathologies graves affectant des sujets jeunes sans alternative thérapeutique ». C'est le cas de l'anorexie mentale "*une des premières causes de décès des jeunes filles*", rappelle Pierre Pollak, ou encore les addictions. "*Les indications se multiplieront tant que les chercheurs découvriront des dysfonctionnements des circuits cérébraux associés à des symptômes délétères. La technique s'améliorera grâce à des électrodes de plus en plus fines, modulant le fonctionnement cérébral de façon plus sélective. Mais attention à fixer des limites. Nous savons déjà augmenter les capacités de mémoire en stimulant le système hippocampique. Peut-être apprendra-t-on bientôt à contrôler les circuits du bonheur, de la jouissance, de l'apprentissage... Comment être sûr que, demain, des individus ne paieront pas pour plus de mémoire, plus de plaisir ? Le risque du progrès associé à la stimulation cérébrale profonde est bien celui de la dérive*"²⁹.

La SCP n'est-elle pas l'antichambre du retour à une chirurgie lésionnelle. La SCP coûte quelques dizaines de milliers de dollars, la chirurgie lésionnelle quelques centaines. La première est pratiquée dans les pays les plus riches. Mais son coût n'est pas supportable pour les pays pauvres ou pour les pays qui ont une vision productiviste des soins. Ainsi un chirurgien mexicain déclarait au Monde en 2013 qu'il pratiquait une psychochirurgie lésionnelle chez des sujets agressifs car « la SCP coûte 40000 dollars » alors que la chirurgie lésionnelle ne coûte que 500 dollars. En Chine en 2004 un millier de destructions bilatérales du noyau accumbens ont été pratiquées chez des toxicomanes³⁰. Après un moratoire destiné à évaluer les effets à long terme ces interventions ont repris. Un travail de 2013³¹ fait état de 58% de non récurrence en 5 ans et d'une amélioration de la qualité de vie. Les auteurs prétendent qu'après 5 ans la personnalité des sujets est proche de celle de sujets normaux. Ils notent cependant des complications comme une amnésie antérograde (4,1%), des troubles dépressifs (9,5%) ou une démotivation (12,2%). Ils considèrent néanmoins que la balance risques bénéfices penche nettement du côté des bénéfices. Ils insistent sur la nécessité de recueillir le consentement même s'ils pensent que l'agentivité est compromise par l'addiction et par la chirurgie du noyau accumbens... Ils signalent que cette technique peut aussi être efficace dans les intoxications alcooliques. Mais ils finissent par considérer que la SCP serait une alternative idéale à la chirurgie ! Mais reste son coût comparé à celui de la chirurgie !

26 Francisco Carmona-Torre, Diego Martinez-Urbistondo, et Jose L. Del Pozo, « Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications », The New England Journal of Medicine 368, no 21 (23 mai 2013): 2037, <https://doi.org/10.1056/NEJMc1303485#SA1>.

27 Marloes S. Oudijn et al., « Is Deep Brain Stimulation a Treatment Option for Anorexia Nervosa? », BMC Psychiatry 13 (31 octobre 2013): 277, <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-277>.

28 Ibidem

29<http://histoire.inserm.fr/de-l-inh-a-l-inserm/50-ans-de-l-inserm/les-grandes-avancees/la-stimulation-cerebrale-profonde-une-petite-revolution>

30http://www.lemonde.fr/medecine/article/2014/08/25/le-retour-discute-de-la-psychochirurgie_4476427_1650718.html

31 Nan Li et al., « Nucleus Accumbens Surgery for Addiction », World Neurosurgery 80, no 3-4 (octobre 2013): S28.e9-19, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.10.007>.

En Occident une équipe allemande a publié en 2013 les résultats d'une étude de SCP bilatérale du noyau accumbens³² pour prévenir les rechutes d'une intoxication alcoolique. La même équipe a publié en 2016 une étude concernant 5 malades suivis jusqu'à huit ans : tous ont vu disparaître l'absorption irrésistible d'alcool (craving), deux sont demeurés abstinents, trois ont réduit leur consommation d'alcool³³. En 2019 Chen et al. ont publié les résultats à long terme (au moins deux ans) de la SCP du noyau accumbens et du bras antérieur de la capsule interne réalisée chez huit patients ayant une longue histoire d'addiction à l'héroïne avec de multiples rechutes. Cinq patients sont demeurés abstinents après plus de trois ans de suivi avec peu d'effets secondaires³⁴. Ne serait-il pas inquiétant au nom de préoccupations vaguement utilitaristes centrées sur le coût de la santé que la SCP serve de nouvelle introduction à un retour de la neurochirurgie fonctionnelle lésionnelle ? Peut-on se contenter d'une évaluation statistique de complications considérées comme quantitativement acceptables et qualitativement aussi vagues que « démotivation » ou « troubles dépressifs » qui ne disent rien sur les modifications de la personnalité et même au-delà du sentiment de Soi (Self). Les interrogations éthiques restent d'autant plus grandes que les travaux publiés laissent peu de place à une médecine de la personne.

32 Juergen Voges et al., « Deep Brain Stimulation Surgery for Alcohol Addiction », *World Neurosurgery* 80, no 3 (1 septembre 2013): S28.e21-S28.e31, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.07.011>.

33 U. J. Müller et al., « Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation for Alcohol Addiction - Safety and Clinical Long-Term Results of a Pilot Trial », *Pharmacopsychiatry* 49, no 4 (juillet 2016): 170-73, <https://doi.org/10.1055/s-0042-104507>.

34 Lei Chen et al., « Long-Term Results after Deep Brain Stimulation of Nucleus Accumbens and the Anterior Limb of the Internal Capsule for Preventing Heroin Relapse: An Open-Label Pilot Study », *Brain Stimulation* 12, no 1 (février 2019): 175-83, <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.09.006>.

Bibliographie

Agarwal, Nitin, Phillip A. Choi, Samuel S. Shin, David R. Hansberry, et Antonios Mammis. « Anterior cingulotomy for intractable pain ». *Interdisciplinary Neurosurgery* 6 (décembre 2016): 80-83. <https://doi.org/10.1016/j.inat.2016.10.005>.

Agid, Y., M. Schüpbach, M. Gargiulo, L. Mallet, J. L. Houeto, C. Behar, D. Maltête, V. Mesnage, et M. L. Welter. « Neurosurgery in Parkinson's Disease: The Doctor Is Happy, the Patient Less So? » *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, no 70 (2006): 409-14.

Ajuriaguerra, Julian de, et Henry Hécaen. *Le cortex cérébral: étude neuro-psycho-pathologique*. Paris: Masson et Cie, 1960.

Ballantine, H. T., A. J. Bouckoms, E. K. Thomas, et I. E. Giriunas. « Treatment of Psychiatric Illness by Stereotactic Cingulotomy ». *Biological Psychiatry* 22, no 7 (juillet 1987): 807-19.

Benabid, A. L. « Attention, la psychochirurgie est de retour ! » *Revue Neurologique* 162, no 8-9 (septembre 2006): 797-99. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(06\)75081-0](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(06)75081-0).

Bottéro, Alain. « L'éthique au secours de la psychochirurgie ? » *L'Évolution Psychiatrique* 70, no 3 (juillet 2005): 557-76. <https://doi.org/10.1016/j.evopsy.2004.12.009>.

Carmona-Torre, Francisco, Diego Martinez-Urbistondo, et Jose L. Del Pozo. « Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications ». *The New England Journal of Medicine* 368, no 21 (23 mai 2013): 2037. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1303485#SA1>.

Chen, Lei, Nan Li, Shunnan Ge, Andres M. Lozano, Darrin J. Lee, Chen Yang, Liang Li, et al. « Long-Term Results after Deep Brain Stimulation of Nucleus Accumbens and the Anterior Limb of the Internal Capsule for Preventing Heroin Relapse: An Open-Label Pilot Study ». *Brain Stimulation* 12, no 1 (février 2019): 175-83. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.09.006>.

Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. « La neurochirurgie fonctionnelle d'affections psychiatriques sévères », 25 avril 2002. <http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis071.pdf>.

Corkin, S, et N Hebben. « Subjective estimates of chronic pain before and after psychosurgery or treatment in a pain unit ». *Pain* 11, no ppg S150. Consulté le 15 avril 2017. http://journals.lww.com/pain/Fulltext/1981/08001/Subjective_estimates_of_chronic_pain_before_and.185.aspx.

Di Vittorio, Pierangelo. « Oublier l'antipsychiatrie? » In *Psychiatries dans l'histoire*, L. Arveiller (dir.), 313-22. Caen: PUC, 2008. https://www.unicaen.fr/puc/images/27psychiatries_histoire.pdf.

Houeto, J. L., V. Mesnage, L. Mallet, B. Pillon, M. Gargiulo, S. Tezenas du Moncel, A. M. Bonnet, et al. « Behavioural Disorders, Parkinson's Disease and Subthalamic Stimulation ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 72, no 6 (juin 2002): 701-7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.6.701>.

Jacobsen, C.F. « Fonctions of frontal association area in primates ». *Archives of neurology and psychiatry* 33 (1935): 558-69.

Jedynak, CP. « Commentaires sur l'article de Mallet et al. » *Mouvements*, juin 2009, 48-52.

Krack, Paul, Marwan I. Hariz, Christelle Baunez, Jorge Guridi, et Jose A. Obeso. « Deep Brain Stimulation: From Neurology to Psychiatry? » *Trends in Neurosciences* 33, no 10 (octobre 2010): 474-84. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.07.002>.

Kraemer, Felicitas. « Me, Myself and My Brain Implant: Deep Brain Stimulation Raises Questions of Personal Authenticity and Alienation ». *Neuroethics* 6, no 3 (2013): 483-97. <https://doi.org/10.1007/s12152-011-9115-7>.

Li, Nan, Jing Wang, Xue-lian Wang, Chong-wang Chang, Shun-nan Ge, Li Gao, He-ming Wu, Hai-kang Zhao, Ning Geng, et Guo-dong Gao. « Nucleus Accumbens Surgery for Addiction ». *World Neurosurgery* 80, no 3-4 (octobre 2013): S28.e9-19. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.10.007>.

Moan, C. E., et R. G. Heath. « Septal stimulation for the initiation of heterosexual activity in a homosexual male ». *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 3 (1972): 23-30.

Müller, U. J., V. Sturm, J. Voges, H.-J. Heinze, I. Galazky, L. Büntjen, M. Heldmann, T. Frodl, J. Steiner, et B. Bogerts. « Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation for Alcohol Addiction - Safety and Clinical Long-Term Results of a Pilot Trial ». *Pharmacopsychiatry* 49, no 4 (juillet 2016): 170-73. <https://doi.org/10.1055/s-0042-104507>.

Oliveria, Seth F. « The Dark History of Early Deep Brain Stimulation ». *The Lancet Neurology* 17, n° 9 (1 septembre 2018): 748. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30237-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30237-0).

Oudijn, Marloes S., Jitschak G. Storosum, Elise Nelis, et Damiaan Denys. « Is Deep Brain Stimulation a Treatment Option for Anorexia Nervosa? » *BMC Psychiatry* 13 (31 octobre 2013): 277. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-277>.

Ryan, KJ, et Members of the National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research. *Report and Recommendations: Psychosurgery*. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1977.

Schuepbach, W. M. M., J. Rau, K. Knudsen, J. Volkmann, P. Krack, L. Timmermann, T. D. Hälbig, et al. « Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications ». *The New England Journal of Medicine* 368, no 7 (14 février 2013): 610-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205158>.

Steele, J. Douglas, David Christmas, M. Sam Eljamel, et Keith Matthews. « Anterior Cingulotomy for Major Depression: Clinical Outcome and Relationship to Lesion Characteristics ». *Biological Psychiatry, The Neurobiology and Therapeutics of Antidepressant-Resistant Depression*, 63, no 7 (1 avril 2008): 670-77. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.07.019>.

Voges, Juergen, Ulf Müller, Bernhard Bogerts, Thomas Münte, et Hans-Jochen Heinze. « Deep Brain Stimulation Surgery for Alcohol Addiction ». *World Neurosurgery* 80, no 3 (1 septembre 2013): S28.e21-S28.e31. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.07.011>.

Willigenburg, Theo van, et Patrick Delaere. « Protecting Autonomy as Authenticity Using Ulysses Contracts ». *The Journal of Medicine and Philosophy* 30, no 4 (août 2005): 395-409. <https://doi.org/10.1080/03605310591008595>.

Yen, Chun Po, Sui Sum Kung, Yu Feng Su, Wei Chen Lin, Shen Long Howng, et Aij Lie Kwan. « Stereotactic bilateral anterior cingulotomy for intractable pain ». *Journal of Clinical Neuroscience* 12, no 8 (novembre 2005): 886-90. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2004.11.018>.