

## INFORMATIQUE BIOMÉDICALE

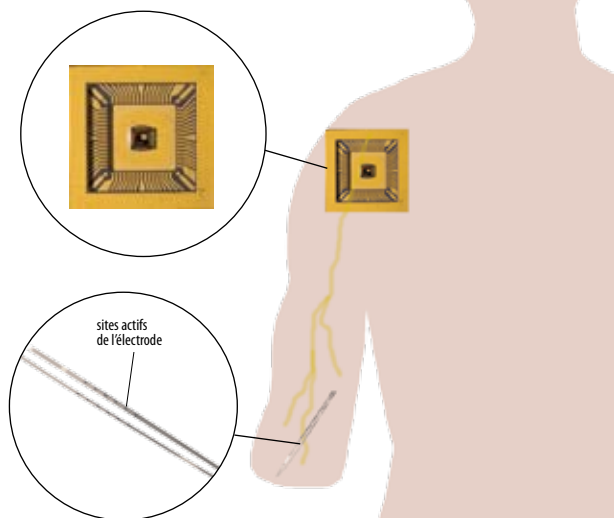
# Combattre les douleurs fantômes

Toutes sortes de traitements ont été tentés, sans grand succès sur la durée, pour soulager la douleur des patients ayant subi l'amputation d'un membre. Une nouvelle approche, fondée sur une technique originale de stimulation électrique, pourrait offrir une alternative.

L'amputation d'un membre provoque un traumatisme sensoriel induisant parfois la perception d'un « membre fantôme » : la personne soumise à une telle intervention continuera, par exemple, de sentir son bras amputé comme s'il était toujours présent. Dans 50 % à 80 % des cas, cette sensation est extrêmement douloureuse et, à ce jour, il n'existe aucun traitement efficace et dépourvu d'effets secondaires. Dans le cadre du projet européen TIME (voir l'encadré), l'objectif est de développer d'ici à 2012 une neuroprothèse implantable, c'est-à-dire une interface électronique, destinée à terme à restaurer certaines fonctions nerveuses. Dans une première étape, la priorité est d'agir sur la douleur.

Au milieu des années 1980, une étude pilotée par l'Américain Richard A. Sherman avait révélé que chez la majorité des individus amputés d'un membre (60 % à 80 %), les douleurs fantômes pouvaient perdurer jusqu'à vingt-cinq ans après l'intervention. Si les mécanismes responsables de ces douleurs restent pour une bonne part inconnus, certaines hypothèses invoquent l'implication des terminaisons nerveuses du moignon subsistant après l'amputation d'un bras ou d'une jambe, et plus généralement du système nerveux périphérique. C'est sur la base d'une telle hypothèse qu'a été élaboré le projet européen TIME, qui associe sept partenaires européens et américains, publics et privés (voir l'encadré). Il vise en effet à concevoir un dispositif électronique capable de contrôler les influx nerveux dans le nerf sectionné. Nous nous appuyons pour ce faire sur des techniques dites de micro-stimulation fonctionnelle électrique. La microstimula-

tion consiste à appliquer des impulsions électriques sur le nerf via des électrodes. En jouant sur la durée d'application de ces impulsions et sur leurs caractéristiques (fréquence, intensité, forme...), il est possible d'activer spécifiquement telle ou telle zone du nerf ou, plus précisément, un type particulier d'axone\*, afin d'induire la réponse recherchée (contrôle de la douleur voire des sensations, notamment tactiles). Le nerf est en effet constitué d'axones spécialisés dans le transport de telle ou telle sensation, dont la douleur.



L'interface neurale mise au point dans le cadre de TIME vise à réduire, voire supprimer, les douleurs qu'une personne amputée d'un membre, ici du bras droit, continue de ressentir comme si ce bras était encore en place. Le dispositif destiné à être implanté se compose de deux pièces maîtresses : une électrode à seize contacts (pôles) et un système de commande et de contrôle simultanés des impulsions électriques émises au niveau des seize contacts dans certains axones du nerf. En bas à gauche : l'électrode originale dont la forme est ondulée, ce qui permet de la positionner perpendiculairement au nerf. En haut : le circuit intégré spécialisé (ASIC) avec logiciels embarqués, une puce de 6 millimètres carrés environ (le carré noir au centre du cadre bleu).

**Deux innovations récentes** vont notamment constituer le cœur du dispositif. La première est le fruit de travaux menés à l'université de Fribourg en Allemagne dans les années 1990. L'équipe du micromécanicien et électrophysiologiste Thomas Stieglitz a en effet mis au point un nouveau type d'interface neurale, baptisée électrode multipole extraplate intrafasciculaire (*Thin-Film Intrafascicular Multichannel Electrode*), fondée sur des spécifications fournies par deux équipes de neurophysiologistes : celle de Winnie Jensen (université d'Aalborg, Danemark) et celle de Xavier Navarro (université autonome de Barcelone, Espagne). Cette électrode très fine, de 15 micromètres d'épaisseur environ, comporte quatre contacts (pôles) placés longitudinalement. Elle permet ainsi de cibler les zones du nerf où appliquer les impulsions électriques (*stimuli*).

Dans le cadre du projet européen, le concept va encore être perfectionné. La nouvelle électrode comportera seize contacts au lieu de quatre. En outre, sa forme ondulée permettra de l'implanter perpendiculairement au nerf et ainsi de mieux la stabiliser<sup>(1)</sup>. Il en résultera également une plus grande précision dans la focalisation des *stimuli* et la possibilité de les optimiser au cas par cas : les populations d'axones cibles diffèrent en effet d'une personne à l'autre. Enfin, on pourra sélectionner le pôle actif au plus près des populations d'axones cibles, mais aussi faire circuler des lignes de courant complexes entre pôles, autant de facteurs en faveur d'une meilleure sélectivité de la stimulation. La mise en œuvre d'une telle électrode représente une première mondiale.

**La seconde innovation** concerne l'architecture matérielle et logicielle de la neuroprothèse, c'est-à-dire l'architecture des circuits électroniques, qui a été conçue au sein de notre équipe-projet (Demar)<sup>(2)</sup>. L'objectif était de réaliser un système de stimulation multi-polaire synchrone, autrement dit capable de gérer simultanément les signaux électriques dans les seize pôles de l'électrode, et non plus séquentiellement comme dans les dispositifs antérieurs. Il se concrétise par un circuit intégré spécialisé (ASIC, pour *Application Specific Integrated Circuit*) avec des fonctions logicielles embarquées. La fabrication de ce système, qui a fait l'objet d'un dépôt de brevet, est confiée à la société française MXM-Neuromedics (Vallauris).

De son côté, l'équipe de Silvestro Micera, de l'École supérieure Sant'Anna de Pise en Italie, modélise le comportement de l'électrode multipolaire, en fonction de sa position dans le nerf et de la propagation des *stimuli*. Pour notre part, nous apporterons une aide à l'ensemble des partenaires du projet en développant des logiciels de recherche très évolués capables d'exploiter en temps réel la totalité de la puissance du futur implant.

Étapes suivantes : la validation expérimentale du système complet puis les validations précliniques. Il faut notamment mettre au point une chirurgie originale car, non seulement ce type d'électrode n'a jamais été implanté, mais le dispositif est plus invasif que les électrodes dites gouttières (entourant le

## TIME en trois temps

Le projet TIME, pour « *Transverse, Intrafascicular, Multichannel Electrode system for induction of sensation and treatment of phantom limb pain in amputees* », est un projet du 7<sup>e</sup> Programme cadre de la Commission européenne. Lancé en 2008 et associant sept partenaires européens et américains, ce projet de quatre ans se déroule selon trois phases. La première, consacrée à la conception et au design de la neuroprothèse implantable, implique essentiellement le département d'ingénierie des microsystèmes de l'université de Fribourg (Allemagne), l'équipe Demar de l'Inria (Montpellier, France), la société MXM-Neuromedics (Vallauris, France) et l'École supérieure Sant'Anna (Pise, Italie). La seconde phase porte sur l'intégration du système et sa caractérisation *in vivo*, avec le Centre sur l'interaction sensori-motrice (université d'Aalborg, Danemark), l'université autonome de Barcelone (Espagne) et l'université Indiana d'Indianapolis (États-Unis). La dernière phase, la phase d'évaluation préclinique, est placée sous la responsabilité du département biomédical de l'université de Rome (Italie).

nerf) parfois utilisées. Une première série de validations précliniques sera effectuée en stimulation de surface uniquement, sous la responsabilité de trois des équipes partenaires : celle de Paolo Rossini (université de Rome), la seconde de Ken Yoshida (université Indiana, États-Unis) et la troisième de l'université d'Aalborg (Danemark). Cela suppose notamment l'élaboration d'un ensemble de tests psycho-physiques. Une seconde série d'évaluations sera ensuite réalisée à Rome, avec cette fois l'utilisation de l'implant de manière subchronique, c'est-à-dire avec intervention chirurgicale et mise en place du système pendant une courte période (de quelques dizaines de jours).

**Au-delà des performances techniques**, qui renforceront la position de leader de l'Europe dans le domaine des systèmes électroniques avancés et de leurs applications biomédicales, ces travaux devraient surtout contribuer à améliorer la qualité de vie des individus souffrant de douleurs fantômes<sup>(3)</sup>. À terme, on peut également envisager d'utiliser la neuroprothèse pour restaurer certaines sensations. L'étude des retours sensitifs que nous menons pour inhiber les informations de douleur ouvre en effet sur l'exploration plus globale de la réponse sensorielle à la microstimulation de voies sensitives. Une des applications potentielles serait alors de doter une prothèse de bras ou de main d'un retour sensoriel : lors de la préhension d'un objet, par exemple, des informations de pression et de température enregistrées par des capteurs serviraient à piloter la microstimulation des axones correspondant aux sensations de pression et de chaleur du nerf sectionné. Plus généralement encore, ce type de neuroprothèse pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes sensoriels périphériques.

**David Guiraud**, directeur de recherche Inria, est responsable de l'équipe-projet Demar (Déambulation et mouvement artificiel) qui associe l'Inria et les universités Montpellier 1 et 2 au sein du Laboratoire d'informatique, de robotique et de microélectronique de Montpellier (LIRMM). Il est spécialisé en modélisation du système sensorimoteur humain et restauration de mouvement à l'aide de neuroprothèses.

\* Un nerf est composé de fibres nerveuses, ou axones, qui transmettent des informations sensitives du corps vers le cerveau.

<sup>(1)</sup> T. Boretius et al., in IFMBE Proceedings 25/IX - World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (ed. O. Doessel et W. Schlegel), 2009, pp. 32-35

<sup>(2)</sup> D. Andreu et al., *Journal of Neural Engineering* 6, 2009, pp.1-18

<sup>(3)</sup> T. Boretius et al., *International Functional Electrical Stimulation Society (IFESS'09)*, 2009.

# Protection des données

## QUESTIONS À JEAN-FRANÇOIS PARGUET



Jean-François Parguet est directeur du pôle Référentiels, architecture et sécurité au sein de l'ASIP Santé, dont il est également le responsable de la sécurité des systèmes d'information (RSSI). Depuis une vingtaine d'années, il a exercé diverses responsabilités dans la mise en place de grands systèmes d'information et de leur sécurité, dans le privé ou le public (Steria, Telesystemes, ON-X Consulting, ministère des Finances...).

peutique mais, à terme, ces dossiers pourront apporter une aide au diagnostic compte tenu de la richesse des données médicales qu'il contiendra. Au cours de la vie d'un individu, les sources médicales sont en effet nombreuses : médecins généralistes, spécialistes, analyses biologiques et radiologiques, séjours hospitaliers... Le DMP permettra d'accéder rapidement à une image documentée de l'histoire médicale de chacun. Bien entendu, l'un des bénéfices attendus est aussi d'améliorer la gestion économique des soins (éviter les examens redondants, etc.).

### La mise en place de ce dossier nécessite d'identifier chaque individu. Pourquoi ne pas avoir choisi le numéro de sécurité sociale ?

**J.-F. P.** : Il fallait en effet disposer d'un identifiant unique et sûr pour chaque titulaire de dossier médical personnel. La Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) puis la loi se sont opposées, dans ce cas précis, à l'usage du numéro d'inscription au répertoire des personnes physiques (NIR), autrement dit du numéro de sécurité sociale. Elles ont en effet exigé un identifiant spécifique à la fois moins marqué historiquement\* et non signifiant : il était par exemple hors de question que l'on puisse remonter à l'origine géographique (notamment nationale) des individus, comme avec le NIR. Après une période transitoire, l'identifiant national de santé adopté dès 2011 sera généré de manière totalement aléatoire (d'où le sigle INS-A). La Caisse nationale d'assurance vieillesse (CNAV) nous accompagne dans la mise en œuvre de ce programme INS avec l'aide, pour la phase transitoire, de l'Agence nationale de la sécurité des systèmes d'informations (ANSSI).

La maîtrise d'ouvrage du dossier médical personnel (DMP) a été confiée à l'Agence nationale des systèmes d'information partagés de santé (ASIP Santé)\*. Quelques enjeux de la dématérialisation des données de santé en bref.

### La fin de cette année verra la concrétisation du projet de DMP. De quoi s'agit-il ?

**Jean-François Parguet** : Les informations de santé font partie des dernières à être dématérialisées, c'est-à-dire accessibles sous forme numérique. Ce n'est pas un hasard : il s'agit d'un domaine sensible où la question de la protection des données est particulièrement délicate. Le projet de dossier médical personnel a démarré en 2006 et a été relancé dans ses orientations actuelles au début de l'année 2009. Fin 2010, nous aurons sélectionné un hébergeur capable d'accueillir les premiers dossiers, avec une montée en charge en 2011-2012. Il s'agit avant tout d'un outil de coordination théra-

### La création de ce dossier est toutefois soumise au consentement du patient...

**J.-F. P.** : C'est un aspect majeur. Il faudra en effet le « consentement éclairé » du patient pour le créer, mais aussi pour que tel ou tel professionnel de santé ait l'autorisation d'accès à son contenu. Nous pilotons donc également une réflexion sur le mode de mise en œuvre de ce consentement.

### Mais comment se prémunir contre les « indiscretions » ?

**J.-F. P.** : Cette question rejoint directement celle de la spécificité des données de santé. Typiquement, la sensibilité d'un individu à telle ou telle information varie selon un grand nombre de paramètres : son statut social, son âge, sa situation (vie normale ou à la veille d'une intervention chirurgicale...), la nature de sa pathologie et son impact social (qu'il s'agisse de maladies cardiovasculaires, d'alcoolisme...), etc. Comme le patient aura la maîtrise de son dossier, c'est à lui qu'il reviendra d'arbitrer, au cours de sa vie et de son parcours médical, entre consentement et « perte de chance ». Par perte de chance, il faut entendre tout ce qui peut réduire les chances d'amélioration de son état voire de sa survie : libre à lui par exemple de courir le risque de dissimuler certaines allergies, cela ne dépendra que de lui. Notre stratégie consiste ainsi à faire de la sécurité à deux niveaux : *a priori* et *a posteriori*. Chaque titulaire de DMP définira *a priori* les personnels ou institutions qu'il habilite à consulter son dossier. *A posteriori*, il pourra suivre à la trace la liste de ceux qui ont accédé à son dossier et les données que chacun a consultées : c'est ce qu'on appelle la traçabilité. La question de la gestion du modèle de consentement est absolument décisive. C'est l'une des réflexions majeures que nous menons et qui aboutira notamment à la mise en place d'un « séquestre » des régimes d'habilitation choisis par les patients.

### Propos recueillis par Dominique Chouhan

\* Le Groupement d'intérêt public (GIP) ASIP Santé regroupe les missions auparavant dévolues aux GIP DMP et Carte professionnelle de santé ainsi que la mission interopérabilité du Groupement pour la modernisation du système d'information hospitalier ([www.asipsante.fr](http://www.asipsante.fr)).

\* Le numéro national d'identité a été créé sous l'Occupation. Des instructions de 1941 et de 1942 avaient imposé d'adjoindre au premier chiffre (le sexe) une indication relative à la nationalité ou à l'origine, notamment juive, de chaque individu.



# médicales numérisées

## QUESTIONS À PHILIPPE PUCHERAL

La possibilité d'accéder en ligne au dossier médical d'un patient pourrait offrir de multiples avantages en termes de qualité de soins. Mais la plus grande prudence est de rigueur afin que soient respectées les règles en vigueur de protection des données de santé.

**Vous vous êtes engagé depuis 2009 dans un projet pluridisciplinaire sur la protection des données de santé. Quels en sont les enjeux ?**

**Philippe Pucheral :** L'objectif principal du projet Demotis\* est de confronter les exigences juridiques en matière de protection des données de santé et l'état de l'art en informatique : est-on capable, au plan technique, de mettre en œuvre la législation actuelle ? S'il est très difficile pour des informaticiens d'appréhender les textes juridiques, il l'est tout autant pour des juristes d'évaluer la portée de ces textes du point de vue informatique. Notre rôle d'informaticien est d'identifier les verrous technologiques potentiels. Par exemple : comment permettre au patient d'identifier ceux qui ont interrogé son dossier médical personnel (DMP) et la nature précise des données consultées, comme le prévoit la loi\* ? S'il est facile de tracer les connexions à un dossier, il est beaucoup plus difficile de fournir un outil à la fois intuitif et précis (simple d'utilisation pour le patient) permettant de construire une vue intelligible de l'ensemble des accès effectués à partir d'un journal de requêtes. Autres exemples : comment mesurer l'efficacité d'une protection cryptographique des données stockées face à des attaques statistiques ou des attaques internes ? Comment garantir le droit à l'oubli alors que l'effacement irréversible d'une donnée dans une base reste un problème technique ouvert ? Ou encore comment s'assurer de l'irréversibilité d'un processus d'anonymisation de données ? etc.

**Toutes ces questions, vous les aviez déjà rencontrées dans le cadre de vos travaux sur les données médicales...**

**P. P. :** Nous travaillons en effet depuis plusieurs années sur la protection de la confidentialité des données personnelles, notamment médicales, et sur les verrous technologiques associés. La centralisation des données personnelles sur des serveurs, comme c'est le cas du DMP, offre des avantages indiscutables en termes de disponibilité des données, de tolérance aux pannes, de cohérence des politiques de sécurité, etc. Sans vouloir rentrer dans un débat idéologique, cette centralisation n'est cependant pas neutre du point de vue de la protection de la confidentialité. Nous travaillons donc



© INRIA / J. WALLACE

**Philippe Pucheral**, professeur d'informatique à l'université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (UVSQ), est responsable de l'équipe-projet SMIS (Secured and Mobile Information Systems), commune à l'Inria, à l'UVSQ et au CNRS.

sur une approche complémentaire, et non opposée à une solution serveur, qui permette à chacun de mieux contrôler la façon dont ses données les plus sensibles sont stockées et échangées. Nous avons ainsi conçu un véritable « serveur personnel de données ». Ce dernier est embarqué dans une nouvelle génération de cartes à puce à très grande capacité de stockage (le SPT\*), dont le prototype est fabriqué par la société Gemalto\*. La carte est composée d'un microcontrôleur sécurisé (véritable ordinateur miniaturisé) relié à une mémoire persistante de plusieurs Giga-octets de capacité (de type

mémoire flash). Le tout tient dans une puce de format carte SIM, que l'on peut insérer dans un châssis de clé USB. Le microcontrôleur embarque une chaîne logicielle similaire à celle d'un serveur classique : serveur web, serveur d'applications, serveur de base de données (intégrant le contrôle d'accès). Pour naviguer sur ce serveur, il suffit de brancher le SPT sur le port USB d'un terminal quelconque puis de s'y connecter *via* un navigateur Web, comme pour n'importe quel serveur. Le patient peut ainsi tirer partie des deux serveurs à sa disposition : le serveur central pour gérer ses données classiques et son serveur personnel pour ses données les plus sensibles, données qu'il ne souhaite pas laisser en ligne et pour lesquelles des modes d'échange personnalisés avec des professionnels de santé sont possibles.

**C'est ce dispositif que vous expérimentez avec le Conseil général des Yvelines ?**

**P. P. :** Nous leur avons effectivement présenté notre solution. Au-delà de la protection de la confidentialité des données, la portabilité du système a été pour eux un argument décisif. Le Conseil général souhaite améliorer la coordination des soins et des prestations sociales auprès des personnes dépendantes. Dans ce contexte, pouvoir disposer du dossier médico-social de la personne à son domicile, sans nécessiter de connexion internet est un avantage déterminant. Notre partenariat a fait l'objet d'une première convention de trois ans (2006-2009) \*. Nous venons de commencer une expérimentation sur le terrain qui va se dérouler pendant dix-huit mois.

**Propos recueillis par D. C.**

\* Le projet Demotis (2009-2012), financé par l'Agence nationale de la recherche (ANR), associe trois partenaires : Sopinspace, société spécialisée dans la mise en œuvre d'outils de travail collaboratif, le Centre d'études sur la coopération juridique internationale (Cecoji, unité mixte de recherche CNRS) et l'Inria.

\* Voir l'entretien avec Jean-François Parguet.

\* La société Gemalto est le leader mondial de la sécurité numérique.

\* Le sigle SPT signifie *Secure Portable Token*, pouvant être traduit par jeton sécurisé.

\* Cette action, soutenue par le Conseil général des Yvelines et l'ANR, associe l'INRIA, l'Université de Versailles, les sociétés Gemalto (sécurité numérique) et Santeos (hébergeur de données de santé) ainsi que Cogitey et ALDS (deux coordinations gérontologiques).