

Maladie d'Alzheimer : savoir le plus tôt possible ?

Faut-il dépister précocement la maladie d'Alzheimer, dont il n'existe pas de traitement ? Plus largement, dans quelles circonstances le recours à des tests diagnostiques est-il pertinent ?

Pierre Le Coz

Professeur de philosophie, CNRS, EFS (Établissement français du sang), UMR 7268 Ades (Anthropologie, droit, éthique et santé), Aix-Marseille université

Le dépistage se justifie pleinement dans les maladies dont la prise en charge se trouve optimisée par la précocité du diagnostic. Ainsi, le dépistage du cancer chez des patients asymptomatiques leur évite une perte de chance. La situation est bien différente lorsque le dépistage ne peut donner lieu à aucune réponse préventive ou thérapeutique ni même déboucher sur une certitude diagnostique. La détection précoce de la maladie d'Alzheimer semble relever de ce second cas de figure.

Cependant, la recherche avance, les diagnostics et leur précocité s'affinent, faisant déjà entrevoir de nouveaux dilemmes éthiques. Le développement des marqueurs biologiques et d'imagerie pourrait permettre, à terme, de détecter les signes avant-coureurs dès la phase présymptomatique de la maladie. Allons-nous empêcher l'accès au diagnostic au seul motif qu'il n'existe aucun traitement ? Pour des raisons qui leur appartiennent, certaines personnes peuvent ressentir le besoin de savoir si elles sont « à risque » de développer la maladie.

État de l'art de l'Académie de médecine sur la maladie d'Alzheimer

Dans un rapport publié en juin 2022, l'Académie de médecine dresse l'état de l'art et formule des recommandations [1]. L'institution préconise un usage prudent des biomarqueurs pour la détection de la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives.

En médecine, changer d'outils, c'est souvent changer de regard sur une pathologie. De quoi témoigne la maladie d'Alzheimer, dont la caractérisation classique a été sensiblement renouvelée par le développement des biomarqueurs au cours des dernières décennies. Ces indicateurs aujourd'hui très prisés ont la triple propriété d'être mesurables, aisément accessibles et porteurs d'une information physiopathologique. Ceux qui sont actuellement utilisés en recherche sur la maladie d'Alzheimer ont pour noms « peptide bêta-amyloïde », « protéine tau » et « tau phosphorylée ». Ils signalent des lésions anatomiques qui peuvent précéder les symptômes cliniques de plusieurs années.

Les biomarqueurs ont redessiné les contours de cette maladie grave, qui se présente désormais à nous comme « une entité clinico-biologique » [1] sur laquelle la médecine contemporaine braque un éclairage kaléidoscopique. Ils se combinent aux marqueurs de neuro-imagerie tels que l'IRM ou l'imagerie moléculaire, auxquels peuvent s'ajouter les biomarqueurs génétiques pour les formes familiales rares. Les chercheurs poursuivent ainsi diverses finalités : mettre au point les outils diagnostiques les plus fiables et les moins invasifs possible, repérer la maladie à un stade précoce (voire présymptomatique), estimer son risque évolutif (voire son stade de progression vers la démence). La finalité des travaux de recherche en cours est de maximiser nos connaissances de la maladie, seul moyen de mettre au point les thérapeutiques de demain.

Cependant, si les biomarqueurs de protéinopathies permettent d'améliorer la qualité et la précocité du diagnostic, il s'en faut que nous soyons désormais capables de diagnostiquer la maladie hors phénotype clinique. Selon l'Académie de médecine, la prudence s'impose d'autant plus à ce sujet que certaines

lésions présentes dans la maladie d'Alzheimer se retrouvent dans d'autres affections (démence à corps de Loewy, etc.). Les outils d'investigation biologique ou d'imagerie actuels ne permettent pas d'établir à coup sûr le diagnostic, avant l'apparition des signes cliniques [1]. En dépit des tentatives (nombreuses à l'échelle internationale) pour établir un diagnostic présymptomatique, la spécificité des indicateurs demeure insuffisante. La positivité des biomarqueurs ne signifie pas nécessairement la présence de la maladie. Par conséquent, une annonce présymptomatique à un « patient » serait dépourvue de pertinence médicale. Elle ferait entorse au « *primum non nocere* » hippocratique puisque le diagnostic erroné créerait chez le pseudo-patient une angoisse injustifiée susceptible de le miner jusqu'à la fin de ses jours.

La loi du 4 mars 2002 et le droit de savoir

Si les marqueurs biologiques ne suffisent pas à eux seuls à prédire l'apparition de la maladie, ils peuvent intervenir efficacement en appui à l'examen clinique. En recoupant les sources bio-cliniques, l'information diagnostique gagne en robustesse et en fiabilité. Dès lors, que répondre à des personnes qui demanderaient à savoir si elles sont « à risque » de développer la maladie ?

Un dilemme moral met aux prises le principe d'autonomie et le principe de non-malfaisance. Le droit fixe le cadre général à la délibération éthique qui en résulte. Il ressort de la lecture de la loi du 4 mars 2002 qu'une personne a le droit de savoir si elle est porteuse d'un mal, y compris incurable. Le législateur n'a pas reconduit le modèle hippocratique classique, où l'opportunité de la révélation du diagnostic était laissée à la libre appréciation du médecin, selon l'existence ou non de thérapeutiques.

Rubrique coordonnée
par Olivier Rabary, CHU et
Faculté de médecine de Nice



Comité de lecture de cette rubrique

Anne Paule Duarte
Pascale Gayrard
Isabelle Grémy
Dominique Grimaud
Laetitia Marcucci
Isabelle Millot
Olivier Rabary

À quoi bon mettre un nom sur une maladie qu'on ne peut ni traiter ni guérir ?

Dans l'ancien modèle (abandonné par la loi Kouchner de 2002), le médecin savait ce qui était bon ou mauvais pour le malade. Dorénavant, le patient est considéré comme étant le mieux placé pour dire quel est son intérêt. Sa représentation personnelle du « bien » prévaut sur celle du médecin. Le droit de savoir, même quand il n'y a rien à faire (médicalement parlant) peut être perçu par lui comme un bien cognitif.

Le primat accordé au principe d'autonomie sur le principe de non-malfaisance peut se recommander du cas des patients qui témoignent du soulagement ressenti le jour où des mots ont été posés sur leurs maux [2]. La révélation diagnostique peut mettre fin à l'errance diagnostique. Le mal est toujours là, certes, mais il est circonscrit.

De plus, les développements de la médecine palliative ont familiarisé nos esprits avec l'idée qu'il y a toujours « *quelque chose à faire même quand il n'y a plus rien à faire* », selon la formule de Cicely Saunders. Il n'est pas jusqu'au patient atteint de la redoutable chorée de Huntington qui ne tire parti d'un diagnostic, reprenant en main une parcelle de son destin par des dispositions testamentaires ou la gestion anticipée de ses difficultés neurocognitives (mandat de protection future, rédaction de directives anticipées, désignation d'une personne de confiance, etc.).

En quel cas la demande diagnostique du patient est-elle recevable ?

Mais bien que nous ayons tous un « droit de savoir » lorsqu'il est question de notre santé, il semble nécessaire de poser un garde-fou face au risque d'une demande sociale de tests et de biomarqueurs tous azimuts. Le médecin ne peut répondre favorablement à la demande diagnostique d'un « patient » sans un signe d'appel, même ténu, du moins si l'on entend éviter à l'Assurance maladie de sombrer dans un consumérisme médical incontrôlable.

L'autonomie des personnes semble devoir être mise en balance avec un principe de justice qui réclame d'optimiser les ressources rares en attribuant les biens de santé à ceux qui en ont le plus impérieusement besoin.

À cet égard, concernant la maladie d'Alzheimer, une démarche diagnostique ne devrait être entreprise que si le demandeur présente des signes cliniques qui lui font craindre d'en être porteur. Lorsque plusieurs de ses apparentés ont développé la maladie prématurément au cours de leur vie, en rapport avec une mutation génétique, il est compréhensible qu'un sujet ressente le besoin d'en avoir le cœur net. En pareil cas, il doit pouvoir bénéficier d'un test génétique.

En l'absence de signe d'appel familial, la règle du « cas par cas » sera le juge de paix pour statuer sur l'éligibilité d'une plainte mnésique à une démarche diagnostique. Le neurologue tiendra compte des circonstances lorsque la personne qui le consulte fait valoir qu'elle a « un mauvais pressentiment », qu'elle s'inquiète de ses « trous de mémoire », qu'elle exerce des responsabilités professionnelles mettant la vie d'autrui en danger (militaire, médecin, conducteur d'engins, etc.), qu'elle est détentrice d'une fortune qui va poser des questions d'héritage, qu'elle milite dans une association pour une fin de vie « digne », etc. Les examens permettront de poser un diagnostic différentiel, de déceler le cas échéant un état dépressif latent.

Si la plainte mnésique aboutit, en bout de course, au diagnostic de la maladie d'Alzheimer, le patient pourra bénéficier d'un accompagnement psychosocial. Un programme de rééducation comportementale et cognitive lui sera proposé pour réduire les manifestations symptomatiques les plus invalidantes (difficultés liées au langage, à l'équilibre, etc.). La connaissance de la maladie permettra aussi au patient d'anticiper certains risques, comme les accidents au foyer ou sur la voie publique, les abus de faiblesse exercée par des tiers, voire les spoliations.

Conclusion

Aux marqueurs de la neuro-imagerie et de l'électrophysiologie déjà intégrés dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer s'ajoute aujourd'hui une série de marqueurs biologiques. Nés des progrès de la biologie, les dosages sanguins inaugurent un nouvel horizon d'attentes. Demain, sans doute, un sujet qui s'inquiète de ses troubles mnésiques pourra être rapidement fixé sur son sort au moyen d'un test facile d'accès. Dans une société comme la nôtre, marquée par le vieillissement de la population, ces vecteurs d'information non invasifs pourraient être promis à une grande fortune, dans tous les sens du terme.

Pour l'heure, néanmoins, l'Académie de médecine met en garde contre un usage extensif et inapproprié des marqueurs biologiques qui conduirait à les chercher chez les sujets asymptomatiques. Le dosage des biomarqueurs dans le sang doit trouver sa juste place dans une démarche globale et intégrative qui ne saurait marginaliser l'examen clinique. Inquiéter des personnes saines sur la base d'un diagnostic erroné serait un non-sens médical. En pareil cas, ce ne serait plus la maladie mais la médecine qui rendrait les individus « malades » en les plongeant dans l'attente anxieuse d'une maladie qui ne se manifesterait peut-être jamais. En résumé, le principe d'autonomie doit être déontologiquement pondéré par un principe de pertinence médicale, et éthiquement par un principe de justice visant à octroyer les ressources en santé aux patients qui en ont prioritairement besoin. ■

Références

1. Chollet F., Bioulac B., Dubois B. (rappor-teurs), *et al.* « Maladies neurodégénératives : marqueurs biologiques et de neuro-imagerie ». *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, Elsevier, juin 2022, vol. 206, n° 6, 708-18.
2. Boucand M.-H. *Une approche éthique des maladies rares génétiques*. Toulouse : Erès, 2018.