

[texte](#)

[editorial](#)

Le diagnostic précoce dans le cadre de la médecine d'anticipation

Intervention inaugurale, 1er Forum Éthique de la recherche, maladie d'Alzheimer et maladies neuro-dégénératives (MND), Caen, 2 juin 2016, organisé par les Espaces de réflexion éthique de Normandie avec l'Espace national de réflexion éthique MND.

Publié le : 06 juin 2016

Partager sur :

- [Facebook](#)
- [Twitter](#)
- [LinkedIn](#)
- [Imprimer cet article](#)
- [Enregistrer en PDF](#)

Le premier des 12 enjeux du plan maladies neuro-dégénératives est de « favoriser un diagnostic de qualité et éviter les situations d'errance » et reste sous tendu par la notion d'un diagnostic précoce.

Que signifie le terme de diagnostic précoce envisagé sous un angle chronologique ?

Les chercheurs dans les maladies neurodégénératives nous ont appris que les processus pathologiques à l'origine de ces maladies débutent plusieurs années avant que les symptômes de la maladie ne deviennent apparents et que la maladie puisse ainsi être révélée. Cette observation met en relief une donnée physiologique majeure qui est la capacité de plasticité du système nerveux et ses potentialités d'auto-réparation, d'adaptabilité et de réorganisation fonctionnelle. Ce phénomène sous tend d'ailleurs le concept de réserve cérébrale qui est aujourd'hui décliné dans ses divers aspects fonctionnels, cognitifs, moteurs, sensoriels?

La recherche outille aujourd'hui les cliniciens de marqueurs biologiques, les biomarqueurs, qui corrént assez étroitement avec les processus pathologiques. Ils sont donc le témoin de la maladie sans la maladie. Cette situation est vraie pour toutes les grandes maladies neuro-dégénératives déclinées dans le Plan maladies neurodégénératives:

- dans la maladie d'Alzheimer, l'imagerie morphologique avec l'atrophie hippocampique, l'imagerie métabolique avec les dépôts amyloïdes et bientôt les dépôts de protéine tau, les anomalies de biomarqueurs dans le LCS ;
- dans la maladie de Parkinson, les évènements présymptomatiques tels les perturbations du sommeil paradoxal, les troubles digestifs à type de constipation, l'anosmie précèdent de plusieurs années l'apparition des symptômes alors qu'à ce stade existent des anomalies de l'imagerie fonctionnelle des récepteurs dopaminergiques, des dépôts d'alpha synucléine

dans les glandes salivaires sous maxillaires et des dépôts d'alpha synucléine à l'imagerie métabolique en phase de développement ;
- dans la sclérose en plaques, l'imagerie montre des anomalies de la substance blanche du cerveau parfois plusieurs années avant la première poussée, ce qui a conduit au concept de « syndrome radiologiquement isolé », souvent avec une empreinte biologique au niveau du LCS

Est-on malade sans être malade ?

Il faut rappeler ici les méthodes de validation d'un biomarqueur. Il s'agit de méthodes effectuées dans des populations de patients et de sujets contrôles qui analysent la valeur pronostique d'un biomarqueur à partir de corrélations statistiques entre sa présence et l'apparition de la maladie. La puissance de prédiction est évaluée par la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive ou négative etc.. Cette valeur est toujours probabiliste. Mais la pratique médicale est un acte individuel, et avoir 95 % de risque de développer une maladie d'Alzheimer ne signifie pas que cette issue est forcément vraie à l'échelle d'une personne : au niveau individuel la probabilité est de 0 ou 1 (malade ou pas malade), alors qu'au niveau populationnel cette probabilité peut varier entre 0 et 1.

Les problèmes éthiques posés par la médecine d'anticipation sont du domaine du quotidien dans la pratique de la génétique clinique et particulièrement la neurogénétique. Les progrès constants de la biologie moléculaire et bientôt du séquençage à haut débit de nouvelle génération permettent d'identifier avec précision les mutations génétiques à l'origine d'un nombre croissant de maladies génétiques du système nerveux. La particularité de nombreuses d'entre elles est de se déclarer chez l'adulte, parfois même assez tardivement : ainsi des maladies d'Alzheimer familiales, des maladies de Parkinson familiales, des démences fronto-temporales familiales, de la maladie de Huntington, des dégénérescences spino-cérébelleuses etc. Dans le cadre de transmissions dominantes en particulier avec forte pénétrance il est donc possible d'anticiper la survenue de la maladie des années voire des décennies avant sa révélation.

Qu'appelle-t-on diagnostic précoce ?

Pour beaucoup c'est identifier la maladie au bon moment (timely diagnosis ou diagnostic au moment opportun). C'est répondre à l'anxiété de la personne qui ressent une altération de son intégrité physique ou mentale, ou à celle de son entourage qui perçoit un comportement qui vacille. C'est répondre de façon professionnelle et experte, dans les délais les plus courts. Toutes les études ont montré que plus la durée des procédures diagnostiques est longue, plus l'incertitude est grande et plus l'anxiété s'accroît. Des témoignages multiples ont été publiés comme celui d'un médecin il y a quelques années dans le *New England Journal of Medicine*, pour affirmer que le doute est plus difficile à affronter que la réalité d'un diagnostic.

A condition que l'annonce du diagnostic soit effectuée avec compétence (qualité du diagnostic et de son annonce, mesure 1 du Plan Maladies neurodégénératives), ce qui signifie formation préalable, empathie, ce qui signifie apprentissage préalable de rudiments de psychologie, et disponibilité, ce qui signifie donner du temps au cours de plusieurs rencontres successives. Annoncer un diagnostic, c'est aussi créer les conditions de l'entrée dans l'accompagnement d'une maladie chronique, créer la dynamique autour d'une équipe qui va se mobiliser pour répondre à des attentes, de la personne et de ses proches.

Ainsi certainement, on peut considérer que tous les arguments qui sont avancés par les tenants d'un diagnostic précoce ont une réelle pertinence : éviter l'erreur diagnostique,

permettre de rentrer précocement dans un parcours d'accompagnement de la personne et de ses proches, mettre en place des traitements adaptés même si dans certains cas leur efficacité est limitée, anticiper les situations de restriction d'autonomie et entreprendre des actions d'adaptation, d'avoir accès aux essais thérapeutiques? Tout ceci implique un système de soins et d'accompagnement performants.

Mais dans un autre environnement culturel on peut aussi entendre qu'il n'est pas justifié d'apporter un diagnostic trop tôt dans une situation où il n'y a pas de perte de chances apparente puisqu'il n'y a pas de traitement, ou le risque est de créer la déstabilisation d'une situation familiale, des états de détresse psychologique devant le fardeau de la maladie à venir, la stigmatisation par la maladie.

L'erreur serait d'imposer une règle. Préparer la démarche du diagnostic dans le respect de l'autonomie de la personne signifie l'information objective dans le cadre d'un colloque singulier, l'appréciation du vécu de la situation par la personne et les proches, l'introduction de la temporalité dans le dialogue renouvelé, l'écoute et la décision partagée.

Le diagnostic présymptomatique est-il un diagnostic ?

Le Littré définit le diagnostic comme l'art (ou le raisonnement) qui conduit à la reconnaissance d'une maladie à partir de symptômes. Le diagnostic présymptomatique n'est pas un diagnostic mais l'appréciation d'un risque. Le déterminisme de la maladie dépend de l'intensité du risque inhérent à des facteurs intrinsèques à l'individu et leur interaction avec des facteurs d'environnement.

La valeur prédictive élevée d'un biomarqueur n'affirme pas un diagnostic en l'absence de symptôme. Même dans le cas de maladies neurogénétiques mendéliennes à forte pénétrance l'expression clinique de la mutation portée par les individus sains « présymptomatiques » sera variable en raison de la variabilité des facteurs d'exposition de ces individus à l'environnement, parfois jusqu'à l'absence d'expression. Ce phénomène est d'autant plus vrai avec les biomarqueurs biologiques ou d'imagerie utilisés dans la démarche d'identification des personnes à risque de maladies neurodégénératives: avoir des dépôts de substance amyloïde sur une imagerie fonctionnelle ne signifie pas être atteint d'une maladie d'Alzheimer, avoir des hypersignaux dans la substance blanche du cerveau ne signifie pas être atteint d'une Sclérose en Plaques, avoir une diminution du traceur dopaminergique présynaptique dans les noyaux gris centraux à l'imagerie fonctionnelle ne signifie pas être atteint d'une maladie de Parkinson.

Le diagnostic au moment de la phase prodromale de la maladie, caractérisée par la présence de symptômes qui peuvent être considérés comme des biomarqueurs cliniques précurseurs possibles de la maladie, doit être assimilé au diagnostic présymptomatique. L'exemple en est l'apparition de troubles comportementaux au cours du sommeil paradoxal, la survenue d'une constipation opiniâtre, ou d'une altération durable de l'odorat non expliquée plusieurs années avant l'apparition de symptômes typiques d'une maladie de Parkinson.

L'application de ces recherches à la clinique quotidienne soulève le problème de la conduite à adopter vis-à-vis de la personne soumise à ce risque. Les nombreux travaux qui ont été menés en génétique dans le domaine du diagnostic présymptomatique ont permis de mettre en place des procédures d'accompagnement des personnes qui souhaitent s'engager dans une telle démarche. Elles prennent en compte l'analyse individuelle des motivations de savoir et sa persistance dans la durée, l'information approfondie par un spécialiste en conseil génétique, l'accompagnement par un psychologue clinicien, voire un psychiatre tout au long de la procédure. La procédure est longue, sollicitant à plusieurs reprises des réactions de retour des personnes vers l'équipe, ce qui permet de confirmer la motivation, la dernière

étant de demander au terme de la démarche si la personne souhaite toujours le rendu du diagnostic lorsque celui-ci est disponible. L'accompagnement psychologique est souvent nécessaire après le rendu du diagnostic, que celui-ci ait été positif mais aussi négatif. L'expérience a montré le bien fondé de cette démarche progressive, s'inscrivant dans la durée, respectant les motivations, absorbant l'intensité des réactions émotionnelles qui lui sont inhérentes, permissive à l'émoussement de la motivation et au changement de décision. Elle en a confirmé également l'acceptabilité.

Faut-il de ce fait limiter cette démarche au champ de la génétique ? Ce serait limiter la recherche clinique et l'innovation thérapeutique. L'expérimentation animale apprend que seules les interventions précoces et radicales sont susceptibles d'influencer le cours d'une maladie neurodégénérative qui devient de plus en plus inaccessible au traitement au fur et à mesure de son évolution. Il faut agir sur le processus pathologique en amont ou au début du symptôme. La pratique de l'expérimentation animale montre également qu'il n'existe pas de modèle expérimental parfait et que seule l'évaluation humaine peut confirmer la validité d'une innovation thérapeutique. Les essais récents dans le contexte de la maladie d'Alzheimer ont clairement démontré.

Cette démarche doit donc se poursuivre mais rester aujourd'hui une démarche de recherche, encadrée comme telle.

Il est toutefois vraisemblable que cette situation, posée aujourd'hui à l'échelle de l'individu, va devoir générer rapidement une réflexion collective à l'échelle de la population avec l'introduction massive du séquençage à haut débit du génome et son application à la pratique médicale. L'individu sera soumis à un bombardement d'informations complexes, difficiles à déchiffrer et à réintégrer dans un ensemble cohérent, révélation d'une suite de situations de risques dont il aura de plus en plus de difficultés à avoir une représentation signifiante.

Cette intervention ne fait qu'ébaucher la complexité d'un domaine en profonde mutation susceptible de transformer radicalement la médecine de demain. Les problèmes éthiques auxquels vont être confrontés les individus et les sociétés doivent être anticipés. C'est tout l'enjeu de ce type de colloque que de permettre la prise de conscience collective nécessaire à l'ouverture des débats utiles à des réponses consensuelles sur ces questions.

Partager sur :

- [Facebook](#)
- [Twitter](#)
- [LinkedIn](#)
- [Imprimer cet article](#)
- [Enregistrer en PDF](#)