LES CAHIERS DE L'ESPACE ÉTHIQUE
octobre 2014
01

Interventions précoces, diagnostics précoces

— Approches éthique et sociétale de l'anticipation de la maladie d'Alzheimer et des maladies neurodégénératives

→ ESPACE ÉTHIQUE
RÉGION ILE-DE-FRANCE

DISTALZ
LABORATOIRE D'EXCELLENCE

Interventions précoces, diagnostics précoces

— Approches éthique et sociétale de l'anticipation de la maladie d'Alzheimer et des maladies neurodégénératives

Réflexions, concertations et propositions tirées des workshops organisés en 2013 et 2014 par l'Espace national de réflexion éthique sur la maladie d'Alzheimer, l'Espace de réflexion éthique de la région Ile-de-France et le Laboratoire d'excellence DISTALZ.

Sous la direction de **Emmanuel Hirsch, Léo Coutellec, Paul-Loup Weil-Dubuc**

Interventions précoces, diagnostics précoces

— Approches éthique et sociétale de l'anticipation de la maladie d'Alzheimer et des maladies neurodégénératives

— Le Labex DISTALZ

Labellisé dans le cadre du Plan «Investissements d'Avenir», le laboratoire d'excellence DISTALZ fédère 7 équipes de recherche au plus haut niveau international.
Il offre, sous une identité commune, une masse critique compétitive de chercheurs et de capacités de recherche, de visibilité internationale, avec une attractivité accrue capable de rivaliser et de collaborer avec d'autres centres d'excellence sur les maladies neurodégénératives dans le monde.

Objectifs du Projet DISTALZ :

- Explorer les hypothèses actuelles et nouvelles de la physiopathologie de la MA, notamment les voies métaboliques de la protéine amyloïde et de la protéine Tau, enrichies des découvertes génétiques récentes
- Tirer de ces connaissances des hypothèses biologiques nouvelles transférables en clinique au travers de biomarqueurs ou de cibles thérapeutiques potentielles
- Permettre, par une approche transdisciplinaire, la mise en place des bases biologiques, médicales, sociales et éthiques d'essais cliniques recrutant des individus et des patients identifiés comme présentant un risque maximum de MA avant leur conversion vers la MA

Mise en œuvre du Projet DISTALZ selon 4 axes :

1. Du gène aux hypothèses physiopathologiques : DISTALZ poursuivra la caractérisation de la composante génétique de la MA et le décodage de l'héritabilité manquante, fournissant aux autres axes des hypothèses nouvelles

2. Des hypothèses physiopathologiques aux voies biologiques : DISTALZ étudiera l'impact de ces gènes et des voies ainsi identifiés dans des modèles expérimentaux, centrés sur les mécanismes de régulation des activités protéolytiques modulant la production/dégradation de l'Aβ, sur l'implication des nouveaux fragments de l'APP, sur les fonctions classiques et nouvelles de Tau ainsi que sur la propagation de l'agrégation des protéines

3. Des voies biologiques aux cibles concrètes : DISTALZ développera des tests génétiques et biologiques, tenant compte des interactions avec d'autres maladies neurodégénératives et cérébrovasculaires dans une logique de médecine personnalisée

4. Des cibles concrètes aux essais cliniques : DISTALZ accélérera le transfert de ces découvertes en clinique en facilitant l'accès à des patients caractérisés à un stade précoce de la MA, anticipant les conséquences psychologiques, sociales et éthiques de ce diagnostic précoce

— L'Espace de réflexion éthique de la région Ile-de-France

Créé en 1995, l'Espace éthique de l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris est le premier Espace éthique conçu et développé au sein d'une institution (repris en 2004 comme modèle de dispositif de réflexion éthique dans le cadre de la loi relative à la bioéthique). En 2013 il a été désigné Espace de réflexion éthique de la région Ile-de-France (ERE/IDF).

- En 2010, l'Espace éthique/AP-HP s'est vu confier le développement de l'Espace national de réflexion éthique sur la maladie d'Alzheimer (EREMA) dans le cadre du Plan Alzheimer 2008-2012.
- De 2010 à 2012, l'Espace éthique/AP-HP a fait partie des Centres collaborateurs OMS pour la bioéthique.
- Depuis 2010, son équipe de recherche développe la composante 'Éthique, science, santé et société' (ES3) de l'équipe d'accueil 1610 'Étude sur les sciences et les techniques' de l'université Paris Sud, cela dans la continuité du Département de recherche en éthique Paris Sud créé en septembre 2003.
- En 2012, l'Espace éthique avec son EA a été désigné, dans le cadre des investissements d'avenir, membre du laboratoire d'excellence DISTALZ (Développement de stratégies innovantes pour une approche transdisciplinaire de la maladie d'Alzheimer). Elle est plus spécifiquement en charge d'une recherche portant sur les interventions et les diagnostics précoces, notamment de la maladie d'Alzheimer et des maladies associées.

L'Espace éthique se définit comme un lieu d'échange, d'enseignements universitaires, de formations, de recherches, d'évaluation et de propositions portant sur l'éthique hospitalière et du soin. Il assure également une fonction de ressource documentaire.

Ses missions :

- Observation et analyse des pratiques (recherche et expertise) des situations relevant au sein des hôpitaux de considérations d'ordre éthique
- Réponses adaptées aux sollicitations des professionnels de santé et d'associations intervenant dans le domaine médico-social : concertations, sensibilisation, formations, conseils, consultations
- Formations universitaires, séminaires interdisciplinaires et réflexions thématiques
- Développement et encadrement des recherches menées par des professionnels ou des étudiants intervenant dans le champ de l'éthique hospitalière et du soin ou du social, mais également de la bioéthique
- Synthèse et analyse de publications consultables dans un centre de ressources documentaires (matériel bibliographique, électronique, web, multimédia audio et vidéo, etc.). Le centre documentaire est installé à la Faculté de médecine de l'université Paris Sud ;
- Mise en réseau des références, des réflexions et des recherches, au moyen de sites Internet qui informent également sur les activités de l'Espace éthique et sa programmation mais également sur les initiatives nationales susceptibles d'être relayées : www.espace-ethique.org /www.espace-ethique-alzheimer.org
- Contribution à la concertation publique à travers l'organisation d'évènements et de rencontres thématiques
- Il procède à des publications qui restituent la diversité des réflexions et des recherches pour contribuer à l'expression, à la diffusion et au renforcement d'une culture de l'éthique hospitalière et du soin (Collection Espace éthique, éditions ères)

Sommaire

Introduction générale : Une approche éthique et sociétale de l'anticipation 9

WORKSHOP N°1 13

Avant-propos 15
Les enjeux, la méthode
1. Objectifs du workshop. Questions à approfondir 15
2. Axes retenus pour le workshop n°1 17

Une synthèse du workshop 19
1. Que peut-on savoir ? 19
2. Que veut-on savoir ? 21
3. Comment repenser la prise en soin ? 22

Présentation des participants 24

① Interventions précoces, diagnostics précoces : clarifier les enjeux, le contexte et les possibles 27
1— Entre savoir et pouvoir, quels dilemmes ? 28
2— Le registre du diagnostic probabiliste 30
3— Le diagnostic, temps d'une rupture entre deux mondes 32
4— Justesse de l'intervention entre souci de la personne et considérations dites supérieures 35

② Diagnostiquer précocement : démarche, indications, information et accompagnement 39
1— Critères de recevabilité et d'acceptabilité sociale de l'intervention précoce 40
2— Arbitrer entre droit de savoir et devoir dire 43
3— La délicate recherche de la cohérence 45
4— La démarche diagnostique rend service, car elle clarifie 48

③ Évaluer et gérer l'incertitude, les probabilités, les risques, les vulnérabilités 51
1— Promouvoir une évaluation, un repérage selon quels critères ? 52
2— Éligibilité aux protocoles : une pluralité d'attitudes 55
3— Impact de l'information au sein de l'espace familial 56
4— Mobiliser la recherche pour structurer les prises en charge 59
5— Pour conclure : entre pratiques cliniques et anticipation du diagnostic 62

Autres contributions 67
Une approche probabiliste — François Eisinger 68
Clarifier les enjeux — Laurence Hugonot-Diener 70

WORKSHOP N° 2 75

Avant-propos 77
Les enjeux, la méthode
1. Synthèse des échanges préparatoires 77
2. Axes retenus pour le workshop 2 83

Une synthèse du workshop 85
1. Données, informations, connaissances : le spectre de la confusion 85
2. Démarches diagnostiques : la difficile et nécessaire interdisciplinarité entre recherche, clinique et soin 86
3. De la légitimité et de la justification des diagnostics précoces 88
4. Un « tableau pathologique » complexe : absence de clarté causale et dé-corrélations multiples 90

Présentation des participants 94

① Maladie d'Alzheimer : les contributions nouvelles de la neuropsychologie et de la neuro-imagerie 97
1—Vers un « diagnostic » plus précoce : enjeux éthiques 98
2— La clinique à l'épreuve des biomarqueurs 101
3— La question des *cut-off* 102
4— Des informations toujours plus nombreuses : pour quoi faire ? Apprécier la pertinence du diagnostic et de l'annonce précoces 104
5— Face à l'errance diagnostique 107
6— Demander et recevoir un « diagnostic » : singularités individuelles, familiales et culturelles 109
7— Synthèse de la première discussion 111

② Approche éthique du diagnostic précoce 115
1— Trois arguments en faveur d'un dépistage en soins primaires 116
2— Des efforts à amplifier pour la reconnaissance

et l'intégration des personnes malades 118
3— La nécessité d'une meilleure coordination entre acteurs du soin 120
4— Accès à la recherche 121
5— Accessibilité, modalités et acceptation de l'aide 122
6— Maladie d'Alzheimer et directives anticipées 123
7— Synthèse de la deuxième discussion 127

③ Diagnostics précoces et responsabilité épistémique 127
1— Le concept de responsabilité épistémique 128
2— Compréhension de l'objet, transdisciplinarité et interdisciplinarité 130
3— Responsabilités collective et juridique 131
4— Ce que nos savoirs révèlent de nous-mêmes 132
5— Portée et dynamique des savoirs 133
6— Savoirs et projet de société 134

④ Ce que peut signifier l'incertitude en contexte diagnostique 137
1— Maladie objectivée par un test, maladie vécue par la personne. Le cas de la maladie de Huntington 138
2— Les conséquences de la parole médicale 140
3— Les figures de la famille et l'exposition au risque 141
4— La signification éthique de l'anticipation 143

⑤ Conclusion 147

Autres contributions 151
Une relecture critique du workshop — Jacques Gaucher 152
Distinguer les situations de diagnostic précoce — Jean-Philippe Brandel 154
Diagnostic précoce : Peut-on évaluer ce que le patient et ses proches veulent savoir ? — Laurence Hugonot-Diener 157

Directeur de la publication :
Emmanuel Hirsch

Rédaction :
Pierre-Emmanuel Brugeron
Léo Coutellec
Virginie Ponelle
Paul-Loup Weil-Dubuc
Emmanuel Hirsch

Espace de réflexion éthique
Ile-de-France
CHU Saint-Louis
75475 Paris cedex 10
www.espace-ethique.org

Conception :
Zoo, designers graphiques
www.z-o-o.fr

Une approche éthique et sociétale de l'anticipation — Léo Coutellec, Emmanuel Hirsch, Paul-Loup Weil-Dubuc

Équipe laboratoire d'excellence DISTALZ,
Espace de réflexion éthique de la région
Ile-de-France.

Dans le cadre du Laboratoire d'excellence DISTALZ[1], à l'initiative de l'Espace de réflexion éthique sur la maladie d'Alzheimer (EREMA) et de l'Espace de réflexion éthique de la région Ile-de-France (ERE/IDF), deux workshops qui, se sont tenus respectivement le 4 avril 2013 et le 19 mai 2014, ont réuni des praticiens et chercheurs provenant des sciences médicales, des sciences du vivant et des sciences humaines et sociales. Leur objectif commun : comprendre les enjeux éthiques posés par les possibilités d'un « diagnostic » ou d'un « repérage » de plus en plus précoce de la maladie d'Alzheimer, et, au-delà, des maladies neurodégénératives.

Cette démarche dont est issue la présente contribution est originale à plusieurs titres. Elle s'inspire en premier lieu de la méthode privilégiée par l'Espace de réflexion éthique de la région Ile-de-France, qui consiste à implanter et à impliquer la réflexion éthique au cœur des pratiques soignantes et scientifiques. Cet ancrage au plus près des savoirs et des incertitudes relatifs à la maladie d'Alzheimer ainsi qu'à d'autres maladies neurodégénératives est favorisé à la fois par l'adossement aux travaux du Laboratoire d'excellence DISTALZ et par la mobilisation d'une pluralité de spécialistes en dialogue aussi bien sur les évolutions diagnostiques que sur la prise en soin des personnes malades. Par cette confrontation des savoirs, des points de vue et des vécus, la discussion fait ainsi advenir une compréhension fine des enjeux éthiques et sociétaux posés, au-delà des inquiétudes ou des promesses infondées.
L'originalité de la contribution que nous proposons tient aussi à son objet – la maladie d'Alzheimer – qui se dérobe encore aux visées scientifique et

1 Voir la présentation du Labex DISTALZ ci-dessus

thérapeutique des savoirs actuels, alors même que sa prévalence augmente chaque année. Malgré des avancées incontestables, nombre d'incertitudes demeurent, notamment sur la cause du processus pathogène – dont les rôles respectifs que jouent les dépôts amyloïdes et la neuro-dégénérescence ne sont pas encore élucidés. Incertain est aussi, de façon plus préoccupante, l'horizon thérapeutique à court terme : l'efficacité des thérapies mises à l'épreuve aujourd'hui dans les essais cliniques n'est pas encore prouvée.

En réponse à cet état de fait déconcertant et susceptible de nourrir une certaine désespérance, les scientifiques, les médecins et les associations de malades s'accordent sur la nécessité de faciliter un «dépistage» aussi fiable que possible lorsque se manifestent les premiers symptômes de la maladie. La précocité de la prise en soin comporterait en effet plusieurs avantages indiscutables : aussi bien thérapeutiques – puisque les traitements testés ont prouvé leur efficacité sur des «malades précoces», – qu'économiques – aux échelles individuelle et collective. À quoi s'ajoute l'argument selon lequel une détection précoce de la maladie pourrait offrir aux personnes malades et à leurs proches un temps nécessaire pour «anticiper» et envisager l'avenir, notamment aux plans financier et juridique, ou encore pour conserver une maîtrise sur le cours de leurs existences.

Sans contester la force de ces arguments, ces deux workshops discutent les valeurs et les choix qui sous-tendent ces aspirations à l'anticipation, ainsi que leurs implications. Compte tenu de l'«impuissance thérapeutique» actuelle, selon quelles modalités pratiques et à quel moment proposer un «repérage» ou un «diagnostic» précoce?

Comment concilier, du reste, la protocolisation que demande un éventuel dépistage précoce et la nécessité d'une adaptation de la prise en soin aux singularités individuelles, familiales ou culturelles? De quelles reconfigurations de la relation soignante et des parcours de soins ces évolutions sont-elles porteuses? Ne risquons-nous pas, en renforçant l'attention que nous portons à juste titre aux malades précoces, de nous désinvestir de nos recherches, de nos soins et de nos présences auprès des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer ou d'autres maladies apparentées à des stades avancés? Les bénéfices apportés par les recherches cliniques aux malades que nous deviendrons peut-être justifient-ils de prendre le risque de stigmatiser ou d'accabler les personnes aujourd'hui malades qui participeraient aux essais cliniques d'un savoir dont elles ne sauraient que faire?
On l'aura compris : la temporalité du diagnostic de la maladie d'Alzheimer et de son annonce cristallise de nombreuses préoccupations qui, en fin de compte, interrogent le sens et la valeur de l'anticipation. Dans certains cas, anticiper revient à déterminer par avance un futur seulement possible et, par là, à en préjuger; dans d'autres cas, l'anticipation répond au contraire à de véritables besoins, en apportant un soutien, une perspective de vie et

une espérance. Ces deux workshops visent ainsi à fournir les bases d'une éthique de l'anticipation[1].

1 Les réflexions proposées dans ces workshops se poursuivent notamment à travers des colloques ou des séminaires consultables sur www.espace-ethique.org

Workshop n°1

le 4 avril 2013

Réflexions, concertions et propositions tirées du workshop organisé le 4 avril 2013 à l'Hôpital Bretonneau, AP-HP, par l'Espace national de réflexion éthique sur la maladie d'Alzheimer, l'Espace de réflexion éthique de la région Ile-de-France et le Laboratoire d'excellence DISTALZ.

Avant-propos
— Les enjeux, la méthode

Le workshop du 4 avril 2013 (Interventions précoces, diagnostics précoces /1) s'est fixé comme objectif l'élaboration d'un document initial de réflexion rédigé à partir des propos échangés pour servir de cadre à de futures réflexions thématiques. L'approche multidisciplinaire portant, notamment, sur les enjeux du 'diagnostic précoce' constitue l'une des spécificités de cette démarche.
Il convenait de repérer et de préciser les questionnements recevables mais également les aspects plus incertains et complexes de ce que pourrait être une réflexion portant sur les « interventions précoces ». Avant l'organisation de cette rencontre, différents temps d'échanges organisés avec les participants ont permis d'identifier les points à approfondir et donc les enjeux et de formuler les quelques questions à partir desquelles s'est organisée la réflexion.

Plan de l'avant-propos
1. Objectifs du workshop. Questions à approfondir
2. Axes retenus pour le workshop n° 1

1. Objectifs du workshop. Questions à approfondir

Il importait de :

a. **Examiner avec attention le contexte de l'interrogation : les avancées biomédicales renforcent les facultés de savoirs anticipés, bien souvent sans relation d'évidence avec une capacité d'intervention effective. Que sont ces nouveaux savoirs précoces et comment émergent-ils ?**

b. **Bien distinguer le diagnostic précoce et le dépistage, les pertinences de ces deux concepts selon le contexte, le moment, les conditions et**

la perspective dans laquelle ils interviennent. À cet égard, retenir la notion d' « intervention précoce » envisagée dans la continuité d'un accompagnement semble mieux ouvrir à la diversité des situations et des réponses envisageables. Il convient aussi d'approfondir la notion émergente de « diagnostic du bon moment » (« Timely diagnosis ») par rapport à celle de diagnostic précoce (« Early diagnosis »)[1]. Le « diagnostic du bon moment » induirait-il dans certaines circonstances l'initiation du « traitement du bon moment » ? Engager un traitement précoce semblerait se justifier pour tester l'efficacité d'une molécule qui s'est avérée inefficace lorsqu'elle est prescrite plus tardivement. Comment penser les avantages et les inconvénients d'un diagnostic précoce à cet égard, sans pour autant exclure le risque de contribuer à induire des processus qui pourraient, paradoxalement, contribuer à l'évolution anticipée de la maladie ?

c. Bien définir les champs d'exploration et d'intervention. L'entité « maladie d'Alzheimer » peut elle-même être interrogée. L'évolution des connaissances, aux plans diagnostique et thérapeutique, pourrait en effet remettre en cause certaines conceptions anatomopathologiques. Du reste, la distinction semble s'imposer entre ce que serait le modèle (à approfondir et discuter) d'une maladie organique (comme le cancer) et celui d'une maladie altérant les capacités cognitives. Cette dernière touchant à la conscience et aux facultés intellectuelles présente des spécificités : 'perte de l'esprit', du jugement et de l'autonomie de la décision, déficits cumulatifs. Les réponses thérapeutiques diffèrent aussi selon les maladies ; ainsi elles s'avèrent pour le moins incertaines s'agissant de la maladie d'Alzheimer. Une fois le diagnostic posé, quel accompagnement proposer et assumer au long cours ? Dans quelle mesure la maladie d'Alzheimer peut-elle être apparentée aux maladies qui relèvent de la psychiatrie ? Dans le cas de la schizophrénie à ses débuts, du fait de l'incertitude du diagnostic, la pratique en psychiatrie dans le traitement des psychoses incite d'emblée à « traiter ce que l'on voit ». Le diagnostic présente seulement une probabilité et non une certitude, ce qui impose la gestion d'une incertitude par le praticien, le patient et les aidants.

d. Interroger la perception d'un risque plus ou moins 'proche' et 'prégnant'. Comment comprendre la relation à un savoir présomptif ou prédictif ? Quelles motivations à solliciter un diagnostic précoce les personnes expriment-elles ? Que faire, comment gérer (et accompagner) un savoir dont a priori on ne peut tirer aucune capacité d'anticipation effective, ne serait-ce qu'en terme de prévention ? Comment intégrer et gérer un savoir qui concerne une personne et parfois sa filiation ? Comment « vivre avec » ce savoir ? À cet égard, une question

1 Cf. Rapport européen ALCOVE, février 2013.

importante est, dans la démarche de diagnostic précoce, celle de l'acceptabilité par les personnes des critères et des modalités d'accès à une telle démarche. Trois situations problématiques peuvent se présenter :

- La première est celle d'une demande qui dépasse les critères d'accès définis par le monde scientifique, institutionnel et/ou politique (situation où la demande sociale dépasse l'organisation prévue et le cadre normatif imposé) et qui s'oriente vers des tests « sauvages » offerts par les firmes spécialisées (direct.
- La seconde est celle de la non-adhésion par méfiance, rejet de la démarche proposée.
- La troisième est le non-accès à la démarche, par défaut d'information et difficultés d'accès à cette démarche de soin.

e. Mieux identifier les limites du champ de responsabilités sociétales et politiques impliqué par les interventions / diagnostics précoces. Comment délivrer ce savoir et l'accompagner dès lors qu'il peut ne plus ramener qu'à une position d'attente de l'événement ainsi anticipé ? Qu'en est-il de l'information communiquée aujourd'hui à la population ? Quel niveau de sensibilisation viser ? Comment faire face à la possible inflation de demandes individuelles ? Une dynamique publique d'incitation au diagnostic précoce induit-elle un processus social d'inclusion ou d'exclusion ? Il est à noter qu'une fois le diagnostic posé, un effet d›étiquetage peut se produire en excluant la personne potentiellement/ou malade du fait d'un système inadapté à son nouveau statut. L'exemple de l'autisme peut être évoqué à titre d'analogie : un diagnostic posé s›accompagne généralement de l'exclusion de l'enfant du système scolaire, son nouveau statut de malade n'étant pas compatible avec les critères que l'école se fixe pour son organisation.

f. Préciser les termes et les objectifs des thématiques à approfondir à la suite du workshop dans le cadre de la constitution du Réseau national Interventions précoces / diagnostics précoces.

2. Axes retenus pour le workshop n°1

I. Interventions précoces, diagnostics précoces : clarifier les enjeux, le contexte et les possibles.
Envisager le diagnostic précoce sous l'angle de la santé publique, de la responsabilisation individuelle et de la gestion des risques.

II. Diagnostiquer précocement : signification de la démarche, indications, modalités d'approche, d'information et d'accompagnement des

personnes concernées (personne susceptible d'être éligible, proches). Ce que «vouloir savoir» signifie : examiner ce qui justifie et/ou motive (pour le praticien et la personne concernée) un repérage précoce. Interroger la recevabilité et l'acceptabilité sociales des critères d'une intervention précoce.

III. Évaluer et gérer l'incertitude, les doutes, les probabilités, les risques, les vulnérabilités : quels critères solliciter, quelles procédures envisager et selon quels principes?
Apprécier et arbitrer les critères d'éligibilité : enjeux et intérêts en cause, conséquences.
Du diagnostic précoce au traitement précoce.

Une synthèse du workshop : pouvoir savoir, vouloir savoir. — Paul-Loup Weil-Dubuc

Chercheur en philosophie morale et politique,
pôle recherche, Espace de réflexion éthique/
IDF, Laboratoire d'excellence DISTALZ

Ce premier workshop visait à engager une réflexion interdisciplinaire sur les techniques de « diagnostic précoce » de la maladie d'Alzheimer. Portées par des aspirations de divers ordres, les sciences biomédicales accroissent leurs prétentions à l'anticipation. Ces nouveaux savoirs ne sont pourtant pas toujours corrélés à une amélioration des capacités préventives ou thérapeutiques d'intervention. Ce qui apparaît alors comme une discordance préoccupante entre le savoir et le pouvoir d'intervention rend incontournable une réflexion de fond sur le sens même du « diagnostic précoce », ses formes, ses usages et ses motivations.
La maladie d'Alzheimer amplifie l'importance de ce questionnement, par sa prévalence augmentant sans cesse et sa façon unique d'affecter et de mettre en jeu le tissu social et les solidarités.
Sur cette base, les participants à la discussion ont décliné leur réflexion à plusieurs niveaux :
- Au niveau épistémologique : *que peut-on savoir ?*
- Au niveau des attentes sociales : *que veut-on savoir ?*
- Au niveau de la décision et de l'organisation du soin dans la cité : compte tenu des difficultés soulevées plus haut, *comment penser et repenser la prise en charge ?*

1. Que peut-on savoir ?

« L'évaluation n'est pas toujours synonyme de diagnostic. Disons que l'on est aux prises avec des impressions diagnostiques ou bien des diagnostics probabilistes. » — Marie-Odile KREBS

a. L'usage du mot « diagnostic »

La nécessité de cette réflexion tient au flou définitionnel qui entoure la notion de diagnostic précoce. Le diagnostic ne saurait d'abord désigner une

information sur les risques auxquels serait exposé un individu compte tenu de son génome, comme il est désormais possible d'en acheter auprès de firmes spécialisées (*direct-to-consumer genetic testing*). Le diagnostic est d'une part indissociable d'une prise en soin, quand bien même celle-ci ne serait pas thérapeutique mais relèverait d'un accompagnement de la personne dans ses confrontations avec la maladie. La responsabilité des soignants et des chercheurs leur impose d'aller plus avant que la seule révélation d'informations médicales ; aussi l'élaboration d'un diagnostic et de son annonce suppose-t-elle que soient pesées et assumées la portée du savoir délivré et ses déterminations sur l'existence de la personne qui le reçoit.
Du reste, le degré d'incertitude, dont s'assortissent les tentatives ou les « impressions diagnostiques » (Marie-Oldile Krebs), invite à modérer l'usage du terme diagnostic – et *a fortiori* l'expression « diagnostic présymptomatique » - qui recouvre une pluralité de techniques. Dans la nébuleuse du diagnostic précoce, le « screening » (ou « dépistage ») vise à identifier les marqueurs révélant un risque de maladie dans la population générale. Or, dans un contexte où l'horizon thérapeutique demeure incertain, il semblerait que le dépistage soit « peu adapté au champ des maladies neurologiques dégénératives » (Annick Alpérovitch). Le « testing » d'un marqueur biologique chez un sujet à risque vise à infirmer ou à confirmer un diagnostic et se distingue ainsi des consultations effectuées à la demande des patients après la révélation fortuite de premiers symptômes. Les participants au workshop estiment le concept de « repérage », proposé par l'Organisation mondiale de la Santé, mieux adapté que celui de « diagnostic » pour caractériser l'ensemble de ces techniques d'évaluation.

b. La maladie d'Alzheimer : une maladie aux contours, aux manifestations et aux parcours variés

À cette diversité des pratiques diagnostiques s'ajoutent les limites des savoirs sur la maladie d'Alzheimer, aux plans diagnostique et thérapeutique. Les contours temporels de la maladie sont difficilement saisissables : doit-on considérer que celle-ci débute lorsque sont décelés des marqueurs biologiques positifs, parfois quinze années avant l'apparition des premiers symptômes, parfois sans relation avec ces derniers, ou lorsque surviennent les premiers signes cliniques de la maladie ? Là encore, plusieurs temporalités de la maladie se chevauchent selon que l'on se situe dans une perspective de recherche sur les mécanismes pathogènes, dans une perspective clinique et thérapeutique ou dans celle de l'accompagnement social.
Plus fondamentalement, des doutes subsistent sur l'entité que représenterait la maladie d'Alzheimer, tant l'hétérogénéité des signes sur lesquels s'établissent les diagnostics est forte : symptômes, prélèvements du liquide céphalo-rachidien, images, données génétiques, etc. À cet égard, l'identification proprement scientifique et donc en partie étiologique de la maladie d'Alzheimer (*disease*), qui évolue au gré des avancées scientifiques, doit être

distinguée de son identification sociale (*sickness*) qui dépend quant à elle des symptômes et des besoins de prise en soin que ces symptômes génèrent. Il importe de bien dissocier ces deux niveaux, et d'en comprendre les relations, pour saisir la pertinence des savoirs élaborés en fonction des personnes qui les reçoivent. Pour le dire autrement, ce qui importe pour un chercheur n'est pas ce qui importe pour le soignant ni ce qui importe (immédiatement) pour la personne malade ou potentiellement malade. Hervé Chneiweiss écrit à cet égard : « Aujourd'hui, les personnes auxquelles on annonce la maladie d'Alzheimer savent qu'elles finiront leurs jours dans un contexte de démence : c'est cette catastrophe dont il importe de prendre la mesure ». C'est en ce sens que l'on peut parler d'un savoir ou d'une expertise propres aux malades.
La pertinence du diagnostic précoce tient aux capacités d'anticipation qu'il offre à la personne malade. Il reste que s'il est possible, au vu de signes cliniques, de savoir ce qui arrivera à une personne présentant les signes cliniques de la maladie, il est impossible de savoir quelle forme de maladie se développera, quelles symptômes se manifesteront et selon quelle temporalité. À cette incertitude sur le déroulement objectif de la maladie, s'ajoute une autre incertitude concernant les vécus singuliers de la maladie, fluctuant selon les moments de la maladie et largement incohérents.

2. Que veut-on savoir ?

« En définitive, un diagnostic et son annonce soulèvent un problème de partage entre deux mondes. » — Pascal Antoine

a. Pluralité des motivations et des modes d'accès au savoir précoce

Compte tenu de ces zones persistantes de forte incertitude, il paraît ainsi d'autant plus nécessaire de saisir les motivations et les vécus des personnes engagées, de gré ou de force, dans une démarche de « diagnostic précoce ». Une forte demande existe, comme semble l'attester l'essor du marché des « tests sauvages ». Cette demande pourrait s'amplifier à mesure que s'affineront les recherches sur les circonstances de survenue de ces maladies, de sorte que se multiplieront les sources et les modalités du savoir précoce. *A contrario*, certaines personnes qui n'ont rien demandé pourraient se voir engagées dans une démarche diagnostique, soit à l'occasion d'une découverte fortuite, soit en raison de liens de parenté avec des personnes à risque.

b. Les ambiguïtés du droit de savoir

Les arguments en faveur du droit de savoir et de ne pas savoir sont bien connus et convaincants : il est plus facile dans certains cas de faire face à la maladie lorsque l'on est en mesure de la nommer et d'en appréhender le fonctionnement. Du reste, il est souhaitable de reconnaître à chacun

le droit de savoir pour demeurer maître du déroulement de son existence. Cette conception de l' «autonomie» comme impliquant la maîtrise du cours de son existence – la capacité à élaborer un «plan de vie» - est cependant discutable dans la mesure où certains choix de vie sont faits en réponse à des événements inattendus ou selon des circonstances de vie imprévisibles. Il nous faut en outre nous méfier de l'idée selon laquelle tout savoir doit être révélé, parce que potentiellement utile. D'une part, le savoir n'est pas toujours délivré en réponse à une demande de savoir; parfois produit fortuitement, le savoir peut déterminer le cours d'une existence et fermer brutalement un certain nombre de possibles. Il faut, d'autre part, porter une attention aiguisée aux ressorts du désir de savoir. Sous la demande de diagnostic, peut se travestir le désir d'être débarrassé d'un soupçon. Le déni suivant parfois l'annonce de la maladie témoigne de la difficulté à «savoir» que l'on est atteint. Face à ce qui se présente à lui comme une «catastrophe», un point de passage «entre deux mondes» (Pascal Antoine), l'annonce peut être vécue par le patient comme une trahison, comme peut l'être aussi rétrospectivement l'absence d'annonce. Dans ces conditions, l'astreinte du corps médical à un «devoir dire» systématique semble peu défendable. La question de l'annonce se pose avec d'autant plus d'acuité lorsque la maladie annoncée représente pour le patient, comme c'est le cas de la maladie d'Alzheimer, non seulement une menace pour sa propre existence mais aussi la perte progressive de la maîtrise de son identité sociale et personnelle.

3. Comment repenser la prise en soin?

> «La démarche diagnostique rend service, car elle clarifie. Elle ne stigmatise pas forcément. Lorsque l'on mentionne le nom «Alzheimer», on doit ouvrir une démarche d'accompagnement.»
> — Florence Pasquier

a. L'annonce précoce de la maladie : moment d'intégration ou d'exclusion?

Une réflexion s'impose sur la façon dont devraient être pensés des parcours de prise en soin, qui ne sont plus seulement des parcours de soin, intégrant les personnes fortement à risque de développer des maladies dont elles ne présentent encore aucun symptôme. Cette «zone grise» (Hervé Chneiweiss) s'élargira à mesure que les mécanismes moléculaires et biochimiques des pathologies seront explorés et, peut-on penser, mieux mis en lumière. À cet égard, une première interrogation se pose concernant l'effet excluant ou stigmatisant que peut engendrer une annonce précoce de la maladie d'Alzheimer. Dans quels cas pourrions-nous lui attribuer la vertu bienfaisante d'offrir à une personne un accompagnement utile à la maîtrise du cours de sa vie, une réponse salutaire à des soupçons ou à des peurs qui confinent dans l'isolement? Dans quels cas, au contraire, faisons-nous courir à cette

personne le risque de se voir étiquetée voire discriminée dans sa vie intime et sociale, alors même que le repérage de ses prédispositions et ses perspectives de vie est encore teinté de nombreuses incertitudes ?

b. De nouvelles responsabilités scientifiques et soignantes

Une responsabilité inédite incombe désormais aux chercheurs et éventuellement aux soignants, désormais détenteurs d'un savoir, qu'ils ont la responsabilité de produire et d'user selon des finalités et des intuitions propres. Cette « responsabilité épistémique » (Léo Coutellec) s'impose dès lors comme un thème majeur de cette première réflexion sur le diagnostic précoce, repris et développé dans le second workshop.
Il importe, plus concrètement, de former les médecins, aussi bien généralistes que gériatres, neurologues et psychiatres au diagnostic de la maladie d'Alzheimer, à la prescription et à l'accompagnement des malades. Il convient de penser aussi le rôle essentiel que devraient jouer aux côtés des médecins les associations de malades.
Des préoccupations d'ordre juridique et éthique viennent compliquer ce questionnement. Qu'en est-il dans ce contexte du secret médical lorsqu'il fait obstacle à la possibilité pour les parents proches d'une personne à risque de savoir si elles le sont aussi ? A quelles conditions devrions-nous exempter le médecin du devoir de garder un savoir qui pourrait être réclamé par d'autres auxquels il pourrait du reste bénéficier ?

c. Tolérer nos incertitudes ?

Des incertitudes demeurent ainsi nombreuses sur la nature, le développement, la clinique de la maladie d'Alzheimer ; plus encore, à mesure que les outils diagnostiques s'affinent, que les processus pathologiques se précisent, un réseau d'incertitudes nouvelles s'étend. La maladie d'Alzheimer, comme la plupart des maladies neurodégénératives, reste inaccessible aux recherches de traitement entreprises. Les participants au workshop s'accordent néanmoins sur l'efficacité des traitements ralentissant le développement de la maladie, *a priori* d'autant plus efficaces qu'ils seront administrés tôt, et sur la grande utilité des recherches sur ces maladies et les perspectives thérapeutiques qu'elles pourraient offrir dans un avenir encore incertain.
Mais la discussion aura révélé l'enjeu éthique fondamental du rapport de nos sociétés aux incertitudes de la science : faut-il les considérer comme provisoires et penser qu'un jour lumière sera faite sur la maladie et son traitement ou, au contraire, ne faut-il pas mieux accepter nos incertitudes présentes comme des horizons potentiellement indépassables et nous engager pour inclure la maladie et les malades dans le cadre de nos possibles

Présentation des participants

Annick Alpérovitch
Directeur de recherche émérite, UPMC-Inserm-U708 neuro-épidémiologie, membre du conseil scientifique de la Fondation de coopération scientifique Plan Alzheimer

Philippe Amouyel
Professeur d'épidémiologie et de santé publique, directeur de l'UMR 744 Inserm – université Lille 2 – Institut Pasteur de Lille et du Laboratoire d'excellence DISTALZ, directeur général de la Fondation de coopération scientifique Plan Alzheimer

Pascal Antoine
Professeur de psychopathologie, laboratoire URECA EA 1059, Laboratoire d'excellence DISTALZ, université Lille 3

Simon Assoun
Chercheur en neuroéthique, chargé de mission Laboratoire d'excellence DISTALZ / Espace de réflexion éthique/IDF

Pierre Bonhomme
Psychiatre d'exercice libéral, référent du CMRR de Nice pour la démarche éthique, Membre de l'Espace éthique Azuréen

Jean-Philippe Brandel
Neurologue, Responsable de l'unité James Parkinson, Fondation ophtalmologique Rothschild, Paris

Hervé Chneiweiss
Directeur de recherches au CNRS (DR1), neurobiologiste et neurologue, directeur du laboratoire "Plasticité Gliale" Inserm U752/ université Paris Descartes/Hôpital Sainte-Anne, Paris, Président du comité d'éthique de l'INSERM

Olivier Drunat
Médecin gériatre, chef de service de neuro-psycho-gériatrie, Hôpital Bretonneau HUPNVS, AP-HP

Pascal Ducournau
Maître de conférences en sociologie – Centre universitaire Jean-François Champollion,
Responsable scientifique du projet TeGALSI, INSERM U 1027 - Génomique, biothérapie et santé, Toulouse & CNRS LISST

Edgar Durand
Interne de santé publique, Espace de réflexion éthique/IDF

Didier Hannequin
Professeur de neurologie, CMRR- CNRMAJ, CHU 76031 Rouen

Catherine Helmer
Chargée de recherche INSERM

Emmanuel Hirsch
Professeur d'éthique médicale, université Paris Sud, Directeur de l'Espace de réflexion éthique/IDF et de l'EREMA, Laboratoire d'excellence DISTALZ

Marie-Odile Krebs
Professeur de psychiatrie, responsable de service, Hôpital Sainte-Anne
Unité INSERM U796, Physiopathologie des maladies psychiatriques

Nadine Le Forestier
Praticien hospitalier, Pôle Neurologie, CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Isabelle Leber
Praticien Hospitalier au Centre National de Référence des démences rares, à l'institut de la Mémoire et maladie d'Alzheimer, CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Julie Lesueur
Psychologue clinicienne, CHRU de Lille

Agnès Michon
Praticien hospitalier, Département de neurologie, Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer, CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Grégoire Moutel
Médecin chercheur, responsable de l'unité de médecine sociale, Hôpital Corentin Celton-HEGP, AP-HP, & Éthique médicale et médecine légale, université Paris Descartes

Florence Pasquier
Professeur de neurologie, université Lille 2, Centre national de référence pour les malades Alzheimer jeunes, CHRU de Lille, Laboratoire d'excellence DISTALZ

Virginie Ponelle
Directrice adjointe, Espace de réflexion éthique/IDF, Laboratoire d'excellence DISTALZ

Jean François Pradat
Praticien Hospitalier, service de neurologie, CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Emmanuelle Rial-Sebbag
Chargée de recherche Inserm, juriste dans l'équipe 4 de l'UMR 1027 Inserm / université Toulouse III - Paul Sabatier

Anne-Françoise Schmid
Maître de conférences HDR en épistémologie, INSA Lyon et École des Mines de Paris

Paul-Loup Weil-Dubuc
Chercheur en philosophie morale et politique, pôle recherche, Espace de réflexion éthique/IDF, Laboratoire d'excellence DISTALZ

Invité

Damien Mascret
Médecin, journaliste, Le Figaro

Autres contributeurs

François Eisinger
Médecin et chercheur à l'unité Inserm UMR912 à l'Institut Paoli-Calmette de Marseille

Laurence Hugonot-Diener
Psychogériatre, hôpital Broca, AP-HP, consultation mémoire CMRR Paris Sud

Relecteur

Patrice Dubosc
Espace de réflexion éthique/IDF

1

Interventions précoces, diagnostics précoces : clarifier les enjeux, le contexte et les possibles

1— Entre savoir et pouvoir, quels dilemmes ?

Annick Alpérovitch Albert Camus pourrait avoir introduit notre discussion en disant : « mal nommer les choses, c'est ajouter au malheur du monde. » **Notre démarche consiste à interroger le sens des mots « dépistage », « diagnostic précoce », « diagnostic présymptomatique » dans l'environnement médical et médico-social qui est le nôtre.**
Pour une grande partie de la communauté médicale, le dépistage des affections neurologiques dégénératives n'est pas recommandé, à l'exception des formes génétiques. Quand un médecin généraliste pratiquait des tests cognitifs selon les recommandations de la Haute autorité de santé (HAS), effectuait-il un dépistage ou procédait-il à un diagnostic précoce ? Tout simplement, quel était le sens de son évaluation ? D'une manière générale, considérons les propositions de recherche de maladies, en santé publique, à des personnes qui ne demandent rien. Il va de soi que ces propositions sont à évaluer rigoureusement sur le plan scientifique. En d'autres termes, il doit être démontré qu'elles présentent davantage de bénéfices que d'inconvénients pour celles et ceux qui sont les premiers intéressés.
À quelle maladie fait-on référence lorsque l'on mobilise un diagnostic précoce ou présymptomatique ? Quelle affection ou quelle anomalie a-t-on à l'esprit ? Prenons le cas de la maladie d'Alzheimer, qui soulève de multiples sous-entendus dans la population. Cherche-on à déceler un processus démentiel à un stade infraclinique ? Veut-on objectiver par un examen l'existence d'une lésion cérébrale ? Prenons un exemple : celui de la pratique d'une échographie carotidienne à une personne souffrant d'hypertension artérielle et chez laquelle on a décelé un trouble cognitif. Si l'on relève la présence de plaques d'athérome, que peut-on diagnostiquer ? Est-on face à un processus démentiel ou bien en présence de lésions anormales ? On note que nous sommes confrontés là à deux ordres de considération :
– la présence d'une anomalie matérielle objectivée par l'examen
– la présence d'un syndrome démentiel.

Emmanuel Hirsch Dans cette perspective, comment appréhender les interventions précoces ?

Annick Alpérovitch **La question de la justification des interventions est centrale. Elle appelle immanquablement celle de leur évaluation**.

Philippe Amouyel **La notion « d'intervention » est plus large que celle de « diagnostic ».** Ce faisant, la manière dont on désigne l'intervention anticipatrice recouvre plusieurs entités. J'essaie de faire sentir aux étudiants en médecine que l'expression de diagnostic anticipé recouvre plusieurs réalités. La langue anglaise distingue le *testing* du *screening*. Lorsqu'un patient vient à un cabinet médical, il y est procédé à un *testing* destiné à confirmer ou non un diagnostic. Le *screening* est une procédure de test systématique à une large échelle, dont la pertinence s'apprécie au moyen des critères de Wilson-Jungner**.** En Angleterre, le NHS a ainsi demandé à ce que des tests cognitifs soient pratiqués pour mettre en évidence des démences, selon une logique qui est celle du *screening*. De plus, parler « d'intervention » élimine l'affectivité qui entoure, nécessairement, un diagnostic.

Annick Alpérovitch L'intervention renvoie à la démarche classique médicale qui consiste à poser un diagnostic dans un premier temps et à agir dans un second. Prenons l'exemple de la détection de plaques amyloïdes. Que fait-on ensuite ?

Philippe Amouyel C'est là introduire le problème de l'agir dans le débat.

Didier Hannequin Il est évident que le *screening* n'est pas privilégié dans le contexte français, en dehors de la recherche de formes bien spécifiques de la maladie. **La logique qu'il convient de considérer est donc celle du dépistage. Elle consiste à soumettre des personnes à des analyses qu'elles ne demandaient pas *a priori*.** Il existe une diversité de cas de figure, de situations plus ou moins à risques de développer une pathologie. En principe, dans notre pratique, nous avons affaire à des individus ou des entourages qui se plaignent de quelque chose ou qui relèvent une sorte d'anomalie. Avons-nous vraiment à considérer, dans notre réflexion, le cas de figure où nul ne demande rien ?

Philippe Amouyel Les résultats d'une analyse de LCR ou la quantification de la concentration d'un biomarqueur n'impliquent pas forcément un diagnostic de maladie. Heureusement, toutes les anomalies biologiques en rapport avec la cognition ne déclenchent pas la maladie d'Alzheimer. **Qu'est-ce qu'une entité pertinente pour poser un diagnostic ?** Nous n'avons pas toujours de réponse à la question.

Hervé Chneiweiss Une intervention peut être comprise dans un sens neutre ou dans la perspective d'une action. Nous avons invoqué la comparaison avec la détection de plaques d'athérome. Il ne nous appartient pas de refaire le débat entre suivi de biomarqueurs jugés pertinents sur le plan cardiovasculaire et prescription de statines. Toujours est-il que des enjeux pratiques sont soulevés par le diagnostic précoce. Aujourd'hui, nombreuses sont les personnes qui font acquisition de tests génétiques pour

des raisons récréatives. Concrètement, on peut s'offrir un test Navigenics® pour 500 dollars à l'occasion de Noël ! À n'en pas douter, ce type de demande ne va cesser de croître. On peut parler d'une demande sociétale, intimement liée à la liberté individuelle. Néanmoins, on peut également tout à fait concevoir que quelqu'un ait recours à un test en raison de la demande (ou de l'injonction) de son entourage. Il est nécessaire de prêter la plus grande attention à l'évolution des pratiques dans la société, ne serait-ce que pour y répondre au mieux médicalement.

Pascal Ducournau La génomique dite récréative répond à une demande sociale incontestable. J'ai réalisé une série d'entretiens avec les acheteurs des tests génétiques en vente libre. Ces derniers sont attirés par le fait que le test se réalise soi-même, en toute indépendance du corps médical. L'institution médicale doit maintenant compter avec cette tendance au *do it yourself*.
Un élément est à prendre en considération : en principe, les acheteurs n'ont aucune idée relativement à la sensibilité et à la spécificité de ces tests en vente libre. On perçoit une bonne connaissance des enjeux de risques relatifs. Pourtant, une absence de représentation prévaut sur l'évaluation des tests en accès libre, comparativement à d'autres tests cliniques. **Il existe donc un enjeu informationnel majeur. La réception des résultats des tests en vente libre comme contribuant au diagnostic précoce d'une pathologie ne saurait être négligée.**

Philippe Amouyel Notre propos est plutôt orienté vers une demande de diagnostic médicalement encadrée. Les tests « sauvages » ne sont pas au centre de notre questionnement.

Jean-François Pradat La demande de dépistage et le diagnostic précoce dans une démarche médicale se situent au cœur du questionnement. On doit aussi envisager un autre type de situation, dans lequel une pathologie est découverte fortuitement à l'occasion d'un examen ou d'une analyse. Ainsi, il arrive que l'on découvre un anévrisme intracrânien à l'occasion d'une investigation par imagerie. **Le dépistage à l'invitation du malade ou de son entourage est à distinguer de la découverte fortuite**.

Florence Pasquier Il arrive que le patient n'éprouve rien d'anormal, tandis que son entourage décèle une perturbation. Généralement, il ne s'agit pas de la maladie d'Alzheimer, mais de démence fronto-temporale à un stade précoce. Parfois, le patient en vient au stade où il n'éprouve plus le besoin de consulter pour quoi que ce soit, à un stade déjà patent de maladie, notamment de maladie d'Alzheimer. En effet, au début les patients ont conscience de leurs troubles, du moins en conviennent, ensuite ils oublient trop et ne s'inquiètent plus autant de leurs oublis. Qu'entendons-nous par « intervention » ? Très récemment, je siégeais dans un jury de thèse de médecine. La soutenance était consacrée à une évaluation de l'action des ESA (Équipes spécialisées Alzheimer à domicile) chez des personnes en principe à un stade peu évolué de la maladie d'Alzheimer. Il était affligeant de constater que dans la moitié des cas, aucun diagnostic n'était posé. Des progrès considérables ont été accomplis dans le champ médico-social – notamment dans le soutien apporté aux familles – mais tout se passe comme si ces progrès avaient été réalisés au détriment du diagnostic. Comment intervenir alors que l'on ne peut comprendre le sens médical de son intervention ? Comment expliquer la signification médicale de l'action à domicile auprès des entourages lorsque le flou diagnostic prévaut ? Un même symptôme peut ne pas avoir les mêmes implications suivant les pathologies considérées. **Il faut reconnaître que, dans bon nombre de cas, nous ne sommes pas en présence d'un diagnostic précoce mais d'une absence pure et simple de diagnostic.**

Annick Alpérovitch Faut-il un diagnostic pour intervenir ? La question peut sembler provocatrice, mais elle n'est pas dénuée de sens. Il n'est pas établi que l'absence de diagnostic implique mécaniquement la prohibition de toute intervention sur un malade.

Philippe Amouyel Nous pourrions illustrer ce propos avec bon nombre d'exemples provenant du champ des maladies cardiovasculaires.

Olivier Drunat En gériatrie, on se pose constamment la question : « *testing* ou *screening* ? ». Lorsqu'aucune demande valide n'émane (ou ne peut émaner) du patient, le praticien est invité à faire entrer en considération des comorbidités (traitement anticoagulant, cancer, etc.). Dans bien des cas, il importe de tester les fonctions cognitives du malade. On doit le proposer.

Jean-Philippe Brandel En tant que praticien de neurologie générale, je constate que beaucoup de généralistes optent pour une attitude fataliste face à des personnes âgées atteintes de troubles manifestes. Il n'existe pas de thérapeutique efficace contre le « vieillissement » ! Le danger de cette attitude de renoncement amène à ne même plus pratiquer les tests les plus simples pour éclairer ce qui explique l'affaiblissement des facultés cognitives. Il faut bien disposer d'un diagnostic en vue de prédire ce qui va se passer ultérieurement. **Certes, dans les syndromes parkinsoniens il existe une pluralité d'évolutions. Le diagnostic n'est pas prédictif d'un devenir qui serait déterminé.** Pourquoi alors procéder à un diagnostic ? On doit être en mesure d'expliquer l'évolution – notamment une dégradation – aux malades et à leurs entourages surtout quand il s'agit, non pas d'une maladie de Parkinson, mais d'un syndrome parkinsonien atypique plus évolutif et moins réactif aux traitements. Nous avons besoin du diagnostic approchant le plus de la réalité pour en rendre compte de manière intelligible.

Pierre Bonhomme Pour le psychiatre, comprendre l'autre ne consiste pas toujours à le situer par rapport à un diagnostic**.** Il convient de prêter attention aux réalités intermédiaires et aux états des personnes qui s'expliquent par une pluralité de facteurs. Accompagner

quelqu'un, ce n'est pas le soumettre à un arbre décisionnel diagnostique dont certains embranchements peuvent d'ailleurs le mener à l'impasse. En effet, sur le strict plan médical, nous n'avons parfois pas grand-chose à proposer. Il ne faut pourtant pas s'interdire d'intervenir sur la personne. Prenons le cas de polypathologies ayant une composante dépressive pour prêter attention aux risques de conversions de statut trop brutales.

2— Le registre du diagnostic probabiliste

Didier Hannequin Il va de soi que si le médecin se contente de poser une étiquette, fort de sa science du moment, alors mieux vaut s'abstenir. A contrario, tous peuvent s'accorder que, s'il y a diagnostic, il y a déclenchement d'une prise en charge, sans quoi c'est le sens du diagnostic qui s'estompe. La première étape de la prise en charge consiste à rapporter son degré de certitude ou d'incertitude aux personnes malades et à leurs entourages. Ainsi, en présence d'un syndrome parkinsonien atypique, à la suite des examens le praticien partage ses incertitudes. Il ne s'agit toutefois pas là de faire du diagnostic une ombrelle de l'ignorance médicale. La tâche du médecin consiste d'abord à bien informer. Attention au discours selon lequel la prise en charge doit primer sur la précision du diagnostic, car l'un des devoirs du médecin est de disposer de connaissances actualisées et de les transmettre. Cet enjeu est essentiel.

Florence Pasquier **Comment accompagner sans comprendre ?** L'un des débordements dont il convient de se méfier consisterait à faire de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés une sorte de fourre-tout. J'ai pu entendre à une soutenance de thèse portant sur le travail des équipes de soins à domicile que la moitié des personnes prises en charge étaient mécontentes et ne voulaient pas que l'accompagnement à domicile continue. Il aurait été intéressant de savoir si les équipes intervenantes avaient connaissance de l'intégralité des diagnostics et des symptômes associés. On ne peut pas intervenir sans connaître. On sait qu'en bien des circonstances, il ne sert à rien de vouloir retrouver des fonctions définitivement perdues. D'une façon générale, toute intervention doit faire la part de ce qui est améliorable et de ce qui est à considérer comme définitif, sans quoi on ne peut pas répondre aux demandes.

Marie-Odile Krebs La présente discussion fait sens dans mon champ d'intervention thérapeutique. **En effet, dans l'approche précoce des psychoses, le fait de ne pas diagnostiquer constitue un argument en faveur de l'attentisme. En d'autres termes, on se trouve dans le schéma du « on attend, parce qu'on ne sait pas ce que c'est ».** Dirait-on sérieusement à une personne atteinte d'un cancer : « vous avez une toute petite tumeur, alors nous allons attendre » ?
En réalité, nous avons affaire à une pluralité de cas de figure. Parfois, les connaissances médicales suffisent, parfois il est inévitable de les pousser plus avant afin de bien évaluer une situation. En d'autres termes, **l'évaluation n'est pas toujours synonyme de diagnostic. Disons que l'on est aux prises avec des impressions diagnostiques ou bien des diagnostics probabilistes.** Le champ de la littérature en psychiatrie défini des groupes de sujets à ultra-haut risque de transition psychotique. En l'occurrence, 30 % de ces sujets présentent un épisode psychotique l'année à venir et 40 % dans les deux années à venir. Que peut-on inférer de ces données dans nos pratiques ? La discussion portant sur une telle catégorie d'individus à très haut risque de basculement vers la psychose est très complexe. Si on les désigne médicalement comme tels, on ouvre les avantages des droits à l'assurance maladie. Symétriquement, on prend le risque énorme de l'étiquetage. C'est là une responsabilité éthique majeure à assumer, s'agissant par exemple de très jeunes personnes dont on soupçonne un probable devenir psychotique.
Un consensus paraît se dégager sur la nécessité d'une évaluation pluridisciplinaire du patient. Notre champ d'investigation est celui des désordres cognitifs. L'évaluation médicale d'une situation, au bénéfice d'un malade, n'a pas toujours besoin de prendre la forme d'un diagnostic

« La première étape de la prise en charge consiste à rapporter son degré de certitude ou d'incertitude aux personnes malades et à leurs entourages. »

aux contours bien précis. Il importe avant tout de cerner, en mobilisant plusieurs disciplines, des zones d'ombres. Cette tâche est tout particulièrement essentielle lorsqu'une intervention est inévitable. Le domaine de la psychiatrie est éclairant pour le débat au sens où il n'y est évidemment pas question de dépister des personnes asymptomatiques. Pourtant, à considérer la situation de bon nombre d'adolescents ou de jeunes adultes qui vont très mal, il y a lieu d'agir. **Ne rien faire expose au risque de laisser des personnes à elles-mêmes jusqu'à ce qu'elles aboutissent à la psychose. On observe ici la différence entre le périmètre du diagnostic précoce et de l'action précoce**. Songeons aux personnes en souffrance ou aux dispositifs de lutte contre le stress, contre la consommation de cannabis, etc. Les professionnels de santé peuvent choisir entre faire part de leurs doutes ou s'abstenir.

Florence Pasquier

L'incertitude est très difficile à gérer pour le malade et pour sa famille. En principe, une évaluation est réalisée avec une certaine arrière-pensée, même si l'on ne précise presque jamais son intentionnalité.

On ne peut faire l'économie de la compréhension d'une pathologie et de ses symptômes si l'on veut interpréter sincèrement une situation. Face à une maladie d'Alzheimer débutante, il convient d'appréhender une situation très subtile. On ne sait pas combien de temps elle va durer. Par conséquent, il n'est pas simple de faire entrer un patient dans une catégorie déterminée. Ainsi, on tâchera d'expliquer les troubles de la mémoire sans pénaliser la personne.

Grégoire Moutel

Nous sommes face à un problème de définition des termes. Sur les plans sémantique et épistémologique, nous avons besoin d'employer les mots appropriés dans le dialogue avec les publics concernés. Trop souvent, la signification du terme de « dépistage » est déformée dans son emploi. Elle ne correspond alors plus à l'épure définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Lorsque l'on évoque une « intervention », on mobilise finalement un mot difficile. Pour le patient, l'agir de la médecine se justifie nécessairement par la recherche d'un bénéfice.

De façon très intéressante, des publications évoquent le terme de « repérage ». Les portes sémantiques que ce mot ouvre sont appropriées car il invite à considérer le registre du diagnostic probabiliste. Le repérage implique l'incertitude, encore faut-il bien savoir de quel point de vue on s'exprime. La médecine a vocation à agir ou à intervenir. Lorsqu'elle procède à des repérages, c'est en principe pour proposer quelque chose aux patients. Parfois, elle s'abstient. Il importe de porter la parole des patients sur le débat public. En effet, ces derniers attendent autre chose que des annonces, car il leur faut organiser leurs vies. Les attentes sont sans doute différentes face au repérage et face à l'intervention médicale. De toute évidence, les personnes vont s'informer sur Internet à propos de leur santé. Elles vont même avoir tendance à acheter des tests génétiques en vente libre. Gardons à l'esprit que nous avons affaire à des individus qui veulent savoir, y compris au sujet de la dimension incertaine des choses. Interrogeons nos finalités et notre intentionnalité. Les intervenants médicaux ont-ils à agir pour la santé des personnes ou bien ont-ils à les aider à opérer des choix de vie ? Ne perdons pas de vue que les malades ont à adapter leur histoire de vie, personnelle et familiale. On parle là d'adaptations de première importance pour eux. Dans cette perspective, il apparaît que les soignants ont à articuler deux ordres d'enjeux : **celui de la pragmatique, de l'agir; celui de l'accompagnement de personnes devant assumer une forte incertitude dans leur existence.**

Emmanuel Hirsch

Il est nécessaire de prêter une grande attention à ce que serait une confusion dans l'approche des finalités, cela d'autant plus que

« La médecine a vocation à agir ou à intervenir. Lorsqu'elle procède à des repérages, c'est en principe pour proposer quelque chose aux patients. »

l'équilibre entre soin et recherche n'est pas toujours évident à concevoir. L'intérêt général de la recherche, pour certains même « supérieur » à bien d'autres considérations, peut entrer en contradiction avec les intérêts propres de la personne. On peut parler alors de stratégies contradictoires d'un point de vue éthique même si *in fine* elles visent à servir le bien commun par des avancées scientifiques dont personne ne saurait mettre en cause la pertinence. La mesure s'impose toutefois dans les effets d'annonce, les promesses que l'on fait sans en évaluer le véritable impact sur des personnes qui se sentent parfois comme piégées dans le devoir d'accéder à un savoir dont ils comprendront assez vite qu'il les laisse pour le moins démunis. **Entre une incertitude scientifique et un doute existentiel qui sans trêve taraude à chaque instant le quotidien et obscurcit toute perspective à venir, les concepts et les représentations diffèrent.** Comment définir un champ de responsabilité spécifique à de tels enjeux, et par quelles médiations permettre à chacun de survivre à ce qui peut être éprouvé comme l'imminence d'un désastre ainsi annoncé ?

Nadine Le Forestier

Nous avons à faire preuve de pédagogie lorsque nous nous adressons au grand public. Considérons la manière dont un diagnostic est avancé en pratique clinique. Personnellement, je note que nombreux sont les patients qui viennent en consultation après avoir cherché de l'information en ligne ou avoir mobilisé leur réseau pour savoir. Ils viennent avec beaucoup d'espoir, estimant que le diagnostic sera synonyme de promesse d'amélioration. La consultation sert effectivement à dresser un bilan et à proposer des soins. Toutefois, elle ne permet pas toujours de dégager le nécessaire pour bien situer les enjeux avec suffisamment de pédagogie. Or c'est cette prise de temps fondatrice qui est capitale.
Veillons aux mots que nous employons. Lorsque des explorations, parfois nombreuses, scientifiques et au nom complexes, sont pratiquées sur un patient, elles ont pour but de parvenir, en principe à un diagnostic ; aboutir après ces épreuves à l'annonce de cette maladie si « médiatiquement connue » peut paraître comme accoucher d'un « petit diagnostic », l'incertitude n'étant plus une richesse « acceptable ». Que s'ensuit-il ? Le malade est appelé à modifier sa vie**. L'annonce marque le début d'une nouvelle phase d'une existence individuelle. Il est essentiel d'encadrer le sens du dépistage et le sens du désir de l'annonce. Une autre étape consiste à préciser ce que l'on va faire.** Le problème est d'autant plus aigu que la consultation d'annonce cristallise des espérances considérables.

3— Le diagnostic, temps d'une rupture entre deux mondes

Pascal Antoine

On peut être tenté d'assimiler le diagnostic, précoce ou non, à une annonce clairement circonscrite en temps et en lieu. Elle viendrait conclure en termes accessibles un ensemble cohérent d'investigations cliniques déclenchées par la plainte de la personne. Mais dans la plupart des cas la réalité est autrement complexe. Il existe une très large diversité d'itinéraires, d'acteurs, de termes et de temporalités qui participent au diagnostic. Le point de départ peut être le doute exprimé par la personne elle-même, l'alerte émise par l'entourage familial ou professionnel, ou un bilan neuropsychologique et somatique au sein d'une équipe gériatrique. Les itinéraires peuvent alors passer par le rendez-vous auprès du médecin généraliste, par un bilan au cours d'une hospitalisation en gériatrie, par le dispositif spécialisé d'un centre de la mémoire, par une consultation psychiatrique, etc. Les professionnels sont aussi nombreux : généralistes, spécialistes, psychologues, infirmiers, etc. Ensuite il existe une pluralité de types d'annonce en fonction des termes employés et des réalités dévoilées par les uns et les autres. L'annonce s'inscrit dans un schéma temporel qui articule des incertitudes initiales déclenchant des investigations successives avec l'usage de termes descriptifs censés lever progressivement ces incertitudes et la proposition d'un accompagnement. La temporalité est au minimum double : celle liée à l'expérience du patient qui suit un cheminement à partir d'une plainte plus ou moins précise et lui appartenant partiellement, et celle liée au milieu médical. Interviennent aussi la temporalité des proches et éventuellement celle recommandée par les guides de bonne pratique. Le schéma médical n'est pas toujours superposable au schéma subjectif du patient : son « besoin de savoir » certaines informations à un moment ne s'ajuste pas avec le degré d'incertitude lié au diagnostic pas plus que son « besoin de ne pas savoir » d'autres informations avec la proposition d'accompagnement quand elle est formulée. Par exemple qu'entend le patient lorsqu'on parle de maladie d'Alzheimer probable ? Qu'il y a une très forte présomption qu'il s'agit bien de cette maladie ? Qu'on n'est pas certain et qu'il faut encore confirmer ? Que cela peut être autre chose comme la dépression ou le vieillissement ? Que les médecins ne savent pas ? Parfois, cette probabilité est un facteur de soulagement, comme si l'incertitude préservait l'espérance, mais aussi un facteur d'immobilisme, rien ne s'engageant « tant qu'on n'est pas sur ». Enfin, gardons à l'esprit qu'un patient, même en quête d'un diagnostic, n'est pas à postuler comme en

« En définitive, un diagnostic et son annonce soulèvent un problème de partage entre deux mondes. »

demande d'intervention, celle-ci pouvant s'inscrire dans une autre temporalité pour le patient alors qu'elle s'articule avec le diagnostic pour le médecin. En définitive, un diagnostic et son annonce soulèvent un problème de partage entre deux mondes.

Annick Alpérovitch On peut penser que la justification du diagnostic, en tant que déclencheur d'une intervention, est de permettre au patient de conserver autant que possible la maîtrise de son existence et la capacité de prendre des décisions. **Lorsque des troubles cognitifs sont diagnostiqués, une question se pose immanquablement : la maladie va-t-elle précipiter une perte d'emprise du malade sur son existence et dans la conduite de la relation avec ses proches?** S'agissant de diagnostics à connotation, on doit prêter la plus grande attention aux enjeux de ce questionnement.

Hervé Chneiweiss Dans ma pratique de neurologie, je suis régulièrement confronté à des diagnostics de tumeurs cérébrales. Il m'est arrivé d'entendre des patients auxquels j'avais dévoilé la présence d'une « tumeur » dire : « ouf, j'avais cru que c'était un cancer ! ». Certains mots font peur ou ne sont tout simplement pas assumés. Ainsi, un malade a pu me demander à l'issue d'une chimiothérapie : « est-ce malin »? On ne saurait trop recommander la plus grande prudence avec les problèmes de vocabulaire. Ceux à qui les médecins s'adressent n'entendent que ce qu'ils peuvent entendre ou ce qu'ils veulent entendre.

Pour éclairer le débat sur la conservation de l'autonomie de la personne, on peut mobiliser l'exemple du diabète. Intéressons-nous au diabète de type I. Il y a longtemps, une école a été inaugurée à l'Hôtel-Dieu (AP-HP) pour apprendre aux jeunes malades à vivre avec leur diabète. Il va de soi que la prise en charge ne se limite pas à prescrire une insulinothérapie. Le diabète implique de veiller à ses habitudes de vie et, tout particulièrement, à ses habitudes alimentaires.

Dans notre établissement, un financement de la Ligue contre le cancer a permis l'organisation hebdomadaire d'une réunion avec les familles des malades. Elles sont animées par des infirmières et des aides-soignantes. Nous nous interrogeons constamment sur nos pratiques médicales, dans l'environnement institutionnel de l'hôpital. Toutefois, la question du vivre avec la maladie est globale. Le temps du dialogue et de l'éducation est incontournable, comme le montre le travail des écoles de vie qui ont été organisées à l'intention des personnes diabétiques.

Jean-Philippe Brandel Le champ de l'éducation thérapeutique, qui se met en place depuis peu de temps en neurologie, est très large. Il existe par exemple des projets conçus pour les personnes atteintes de la maladie de Parkinson et leurs familles afin qu'ils deviennent « acteur de sa leur maladie ».

Florence Pasquie Il s'agit là d'une forme d'intervention. L'éducation thérapeutique est, à n'en pas douter, très utile. Une question demeure incontournable : les malades sont-ils gagnants ou perdants en termes de maîtrise du cours de leur vie? Nous savons tous que la maladie d'Alzheimer est stigmatisante.

Emmanuel Hirsch La problématique évoquée est celle de la vérité et de l'appropriation de l'information. Elle revêt une forme particulière lorsque des incertitudes sont à prendre en compte. Comment retrouver non seulement une forme d'autorité et de maîtrise du cours des événements, mais tout autant préserver une estime de soi là où la médecine annonce la remise en cause de ce qui nous est constitutif? Il conviendra de vivre avec une menace lancinante qui s'amplifiera à chaque signe évocateur d'une avancée dans la maladie, cela alors même que les réponses thérapeutiques paraissent encore bien illusoires.

Agnès Michon **La consultation est une forme d'art de la rencontre individuelle**. En arrière plan de cette rencontre, une série de mouvements sociétaux sont à l'œuvre. La médecine n'est pas disjointe du mouvement des idées dans le large public, sans parler du dialogue avec les patients *stricto sensu*. La complexité des connaissances est aux prises avec ce mouvement des idées et il nous faut avoir conscience de ce dont nous héritons. Traditionnellement, notre culture médicale sépare le champ de la recherche de celui de la clinique. Pourtant les patients peuvent apprendre à quoi correspond un biomarqueur. Ce faisant, ils s'approprient les outils de la recherche, selon une logique personnelle, afin de voir s'ils peuvent en bénéficier d'une manière ou d'une autre.

Catherine Helmer **Si la famille d'un malade formule une demande, alors elle doit trouver une réponse. L'aide apportée aux aidants est loin d'être un enjeu négligeable**. Les patients se voient révéler un diagnostic à des moments différents de leur parcours individuel et de l'évolution de leur pathologie. Leur entourage va contribuer à une réception positive ou négative de ce diagnostic, en fonction de l'évolutivité de l'état de leur proche.

Isabelle Leber Dans le champ de la génétique, ce type de questionnement se précise régulièrement. Nous sommes confrontés en effet à une grande variabilité. Il nous arrive d'être surpris en présence de patients qui n'ont pas en tête la notion de maladie familiale, alors qu'ils ont beaucoup d'antécédents dans leur arbre généalogique. À certains moments de la vie d'une personne, il est délicat d'avancer la notion de maladie familiale. Elle est particulièrement redoutable lorsque la dimension familiale d'une anomalie n'a pas été perçue.

Isabelle Leber **L'accompagnement dans une perspective de recherche diagnostique renvoie à la question du savoir sur soi.** En génétique, nous constatons qu'un savoir sur soi implique souvent une rupture existentielle qui peut confronter brutalement le sujet à l'idée de sa finitude. Marcela Gargiulo affirme que l'information sur l'avenir peut laisser une personne « sans devenir ». Ainsi le savoir sur soi peut constituer non pas une liber-

té mais un enfermement dans une dimension du déterminé, notamment lorsqu'il existe des représentations mortifères de la maladie. C'est dans cette optique que Marcela Gargiulo fait « l'éloge de l'incertitude » comme elle le dit.
Il existe autant de représentations de ces maladies neurodégénératives que de personnes pour les construire, mais globalement, on peut s'intéresser aux représentations des médecins, par rapport à celles des patients. Certains médecins généralistes peuvent estimer par exemple qu'il ne « sert à rien » de dévoiler un diagnostic quand il n'existe aucun traitement jugé « efficace » à prescrire, alors même que le patient est en demande de diagnostic. C'est là affaire de représentation. Du côté des patients qui viennent consulter, on entend des représentations parfois surprenantes, intimement liées aux histoires singulières de chacun et aux « mythes » riches de sens qui en découlent. Par exemple, telle personne demandera si le cancer d'un oncle est en rapport avec la maladie neurologique dégénérative de son père, ajoutant que cet oncle représentait pour elle une figure paternelle. Il est donc capital de bien s'attacher à saisir ce que la personne entend subjectivement, avec ses représentations, son histoire, car on ne raisonne pas sans mobiliser des affects.

Emmanuel Hirsch Comment respecter dans ces circonstances la sphère intime de la personne dans le contexte d'une relation qui chemine dans des espaces exposés à l'investigation, voire à l'intrusion scientifique ? Les bonnes pratiques se doivent d'intégrer une réflexion forte portant sur les conditions mêmes de cette effraction, sur les limites que l'on détermine dans le cadre d'une concertation approfondie avec la personne. Mais dans certaines configurations, elle n'est pas toujours en capacité de discernement et se trouve ainsi d'autant plus vulnérable. Il peut en être également ainsi pour ses proches.

Philippe Amouyel **Nous avons séparé la recherche du soin. L'intervention de recherche n'est pas moins délicate que l'intervention de soin. Un protocole de recherche a pour but de faire avancer la science, mais il suppose bien évidemment une série d'actions sur les malades**. Le retour d'information à partir d'une imagerie ne pose en principe guère de problème. L'IRM reflète la réalité morphologique du malade. En revanche, dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, comment interpréter une valeur anormale d'un marqueur tel que le PiB ? Que signifie, dans les représentations, la présence d'un marqueur se fixant sur les plaques amyloïdes[1] ? On se trouve dans un cas de figure d'interprétation d'une imagerie médicale d'une grande complexité. Il doit exister des façons de présenter les choses de manière normalisée, pour transmettre une information qui n'est pas pour autant un diagnostic.

Grégoire Moutel Souvent, des questions sont soulevées en amont d'un recours à un examen ou à une investigation. En aval, il appartient au médecin d'informer le malade quant au résultat. **Intéressons-nous à l'information de l'amont : les principaux intéressés ont-ils idée des conséquences potentielles sur leur existence qu'un test médical est susceptible de révéler ?** Ces conséquences peuvent ne pas être dramatiques sur le plan médical, tout en l'étant sur les plans assurantiel et professionnel. Les enjeux entrant en ligne de compte jouent considérablement sur l'acceptation ou le refus du malade de ce qu'on lui révèle. Le volet médical de l'accompagnement est fondamental, mais son volet sociétal est en définitive tout aussi décisif. On devrait avoir de telles considérations à l'esprit lorsque l'on réfléchit à l'impact des tests. **L'exposition des implications sociales d'une maladie ou d'une condition existentielle fait partie de l'information des patients.** Prenons l'exemple de la trisomie 21 et du prélèvement d'ADN fœtal dans le ventre maternel. La liberté d'action des professionnels n'est pas clarifiée, à les entendre, compte tenu du fait que des couples ou des femmes demandent le test non pas en vue de recourir à une IVG mais pour mieux accueillir l'enfant. Méfions-nous des approches par trop normatives !

« Comment respecter dans ces circonstances la sphère intime de la personne dans le contexte d'une relation qui chemine dans des espaces exposés à l'investigation, voire à l'intrusion scientifique ? »

Emmanuelle Rial-Sebbag La discussion soulève quantité de problèmes bien connus dans le domaine génétique. Dans le contexte de la recherche, comme dans celui du soin, nous sommes confrontés à des masses d'informations à interpréter.
Le présent débat a mis en lumière les difficultés que nous éprouvons à l'usage du terme « d'intervention ». Faisons-nous usage du terme approprié ? Faire état d'une démarche d'évaluation poserait sans doute moins de problèmes. Il existe une pluralité de formes de prise en charge : médicales, médico-sociales et relevant de nos arbitrages de politiques publiques. Tous les degrés impliqués n'ont pas les mêmes enjeux. Surtout, notre approche normative est en question. Le droit n'est pas simple à manier. Déjà, pour produire un texte réglementaire relatif au diagnostic de personnes asymptomatiques, nous sommes noyés dans de multiples contraintes. En tout état de cause, nous ne parvenons pas toujours à nommer aisément les entités maniées par la médecine. C'est pourquoi on cherche à

encadrer les usages et les finalités. Malgré tout, le flou prédomine. De quoi parle-t-on ? Quels sont les enjeux ? Quelle serait la fonction d'une politique publique et quelles seraient ses vertus ?

Prenons une nouvelle fois l'exemple des investigations génétiques. Nous n'avons cessé de poser la question : jusqu'où doit-on impliquer les familles des malades ?

Aujourd'hui, les techniques d'imagerie amènent à de très nombreuses découvertes fortuites. Les images ne cessent de produire des informations que l'on ne recherchait pas. Certes, on ne saurait assimiler la problématique de la génétique avec celle de l'imagerie. Des questions d'apparences similaires peuvent justifier des réponses divergentes.

Emmanuel Hirsch Comment mutualiser les savoirs ? La question a été soulevée dans les débats relatifs aux progrès de la génétique. Toutefois, l'applicabilité de mesures envisagées s'est révélée être pour le moins problématique.

Emmanuelle Rial-Sebbag Nous avons effectivement touché à la limite de l'utilisation de l'outil législatif et réglementaire.

1 http://www.lepoint.fr/sante/la-chute-indice-d-alzheimer-17-07-2011-1353437_40.php

4— Justesse de l'intervention entre souci de la personne et considérations dites supérieures

Marie-Odile Krebs Si l'on doit mobiliser les systèmes de soins pour procéder à des évaluations exhaustives, allant jusqu'à la dimension familiale des pathologies, alors il est capital de clarifier les finalités qui sont poursuivies. L'articulation de la recherche et du soin est à considérer dans cette perspective. **Une chose est d'identifier des biomarqueurs intéressants, une autre consiste à valider des interventions sur les patients.** Si cette validation est problématique, alors la défiance ne manquera pas de se manifester dans la presse et dans le grand public.

On le sait, nombreuses sont les démarches validées sur le plan médical qui ne trouvent aucune application. Quelle est la mission de l'autorité publique dans ce contexte ? De quelle manière faciliter l'accès aux soins ? On sait qu'une telle exigence renvoie à des difficultés d'ordre individuel. Il est manifeste qu'il nous faut renforcer des dispositifs d'évaluation qui paraissent sous dimensionnés en France, par rapport à ce qu'ils sont en Allemagne ou en Angleterre.

Emmanuelle Rial-Sebbag On connaît la prégnance actuelle de la sphère économique. En principe, une politique publique est financée à partir de critères validés par les professionnels. Il leur appartient de produire un *proof of concept* de la démarche. Il va de soi que l'on doit parler de finalités et démontrer l'utilité pratique d'un dispositif qui aurait vocation à être porté par une politique publique.

Marie-Odile Krebs Dans le champ de la psychiatrie, beaucoup reste à faire.

Pierre Bonhomme On peut opérer une distinction entre l'intervention et l'évaluation légitime. Idéalement, les deux se complètent. L'évaluation tire sa légitimité éthique de l'esquisse d'une intervention qui, elle-même, ne peut se légitimer qu'à partir d'une demande.

Emmanuelle Rial-Sebbag La logique est effectivement processuelle.

Hervé Chneiweiss Nous articulons deux ordres de considérations. L'un relève de la politique publique, l'autre de la volonté individuelle. Nous sommes amenés à un conséquentialisme complexe. Il soulève bien des questionnements, y compris en matière pénale. Placer la volonté individuelle dans le champ d'une politique publique est quelque chose de très délicat.

Emmanuelle Rial-Sebbag La politique publique n'est pas formée par l'agrégation de volontés individuelles.

Jean-François Pradat L'intérêt scientifique de l'étude des formes précoces de la maladie d'Alzheimer, y compris à des stades présymptomatiques, est immense. On pense que la compréhension de la nature de cette affection neurologique dégénérative en dépend. **Il est capital d'obtenir une bonne connaissance du début du processus, de nombreuses années avant que la maladie ne se déclare. On ne repère jamais chez les malades que**

des phénomènes secondaires et non les mécanismes initiaux. Il appartient à la science, bien naturellement, de travailler sur les causes mécanistiques des désordres.
Une équipe américaine procède à une analyse longitudinale chez les patients porteurs d'une mutation suspectée dans le déclenchement de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA). Après tout, il ne s'agit que d'une variable parmi d'autres. Les personnes sont examinées tous les six mois au moyen d'imageries et de prélèvements sanguins. À mon sens, cette étude peut s'avérer déterminante. En échangeant avec les collègues américains qui la conduisent, il s'avère que l'intérêt individuel peut entrer en contradiction avec l'intérêt de la recherche. Cela dit, les personnes étudiées signent évidemment un consentement et, de leur point de vue, le fait d'entrer dans un dispositif d'investigation tourné vers le bien de la science et pas nécessairement le leur ne semble poser aucun problème.

«Une chose est d'identifier des biomarqueurs intéressants, une autre consiste à valider des interventions sur les patients.»

Philippe Amouyel On peut expliquer ces dispositions par le facteur culturel.

Hervé Chneiweiss Un sujet d'étude clinique n'est plus un individu. Son devenir fait sens parce qu'il appartient à l'échantillon d'une cohorte. Un patient est un individu.

Emmanuel Hirsch Les textes fondamentaux de bioéthique affirment sans équivoque que l'intérêt de la personne prime sur celui de la société ou de la science. Une telle position peut nécessairement se discuter, dans la mesure ou dans le champ de la recherche des obligations morales relevant par exemple du «devoir de recherche» sont susceptibles de justifier, avec un encadrement rigoureux, cette expression d'une véritable solidarité. Ce qui incite également à une extrême prudence c'est la vulnérabilité des personnes tant du fait de maladies qui peuvent atténuer leur faculté de discernement que de l'absence de réponses thérapeutiques effectives. De telle sorte que l'on consentirait parfois à accepter des pratiques, ne serait-ce qu'à titre compassionnel, afin de tenter quelque chose plutôt que de demeurer passif face à la fatalité.

Grégoire Moutel Le message à adresser aux décideurs doit également être dépourvu d'équivoque sur les termes que nous employons. Lorsque l'on fait mention d'un «repérage» ou d'une «intervention précoce», doit-on se placer sur le terrain médical ou bien sur le terrain de l'action collective? Selon le champ retenu, les enjeux ne revêtent pas le même caractère décisif.
Que repère-t-on et pour qui? Ne perdons pas de vue que l'action de l'État n'est pas toujours en phase avec la préservation de la qualité de la relation soignant/soigné. Certes, on ne saurait se cantonner à une vision négative de cette action, qui peut tout à fait accompagner le débat des professionnels. Revenons quelque peu sur ce qui a été entrepris avec les mises en place du dispositif d'annonce et de la consultation longue, dans le cadre du Plan Alzheimer. Pourquoi ces dispositions ne seraient-elles pas généralisables à l'ensemble des pratiques médicales? Pourquoi un mode d'annonce et un type de consultation seraient-ils réservés à une pathologie spécifique? Pourquoi ne pas étendre le dispositif d'annonce et la consultation longue? On sait que mobiliser davantage de temps pour le malade à l'occasion d'une «intervention» va à l'encontre de la tendance actuelle d'évolution de notre système de santé.

Marie-Odile Krebs Le temps consacré au malade est aussi à considérer comme pourvu d'une rentabilité intrinsèque.

Hervé Chneiweiss Ne commettons pas d'erreur de discours en cherchant à justifier l'amélioration du soin par la réalisation d'économies. Des consultations plus longues coûtent de fait plus cher. Il ne rimerait à rien de le nier. L'éducation et la formation ont aussi un coût. N'invoquons pas des économies que nous ne réaliserons pas.

Marie-Odile Krebs Dans les champs des psychoses, une intervention appropriée au bon moment est de nature à éviter des hospitalisations en série. Si on se trompe de temporalité dans l'accompagnement des malades, les caisses de remboursement sont naturellement impactées.

Damien Mascret Les questions débattues sont complexes. On peut discerner des enjeux communs à l'accompagnement de pathologies telles que la SLA, le cancer et, naturellement, la maladie d'Alzheimer. S'agissant de cette dernière maladie, nous avons fréquemment affaire à des malades qui ne demandent rien. La dégradation cognitive aboutit à la négation de la condition de malade. Il arrive qu'on entende un entourage rapporter qu'une personne «perd un peu la tête». Lorsque l'on réalise un test MMS, on se rend alors compte que le mal est profond. Je ne sais pas jusqu'où le pouvoir médical est légitime à imposer des diagnostics. Je m'interroge sur la spécificité de la maladie d'Alzheimer, par rapport à d'autres domaines, en matière d'éthique.

« Je ne sais pas jusqu'où le pouvoir médical est légitime à imposer des diagnostics. »

Emmanuel Hirsch

Nous touchons là au registre de la complexité. Pour aller plus loin dans le questionnement, nous pourrions nous attacher à mieux tenter de comprendre ce qui définit des maladies qui concernent les capacités cognitives d'une personne. De même, ce que seraient leurs spécificités les unes au regard des autres. On sait que la maladie de Parkinson, par exemple, peut aboutir à certains états dits de démence. Est-ce que l'évolution vers une forme de démence constitue un déterminant de nature à éclairer notre exploration des justifications et des conditions d'une intervention précoce ? Est-ce que cette représentation d'une menace de démence présente des caractéristiques différenciées d'autres menaces vitales, et dans ce cas de quelle manière les identifier pour mieux les intégrer au processus de suivi dès l'annonce ?
Il me semblerait tout indiqué d'investiguer plus avant afin de mieux saisir ce qui déterminerait la justesse de l'intervention entre souci de la personne et considérations dites supérieures.

② Diagnostiquer précocement : démarche, indications, information et accompagnement

1— Critères de recevabilité et d'acceptabilité sociale de l'intervention précoce

Didier Hannequin La maladie est volontiers décrite à travers ses symptômes objectifs, en ayant recours à des normes. On tend à occulter le contexte de la maladie et les risques additionnels. **Logiquement, un diagnostic doit être d'autant plus précoce que des facteurs de risques sont à redouter**. La personne et son entourage peuvent produire potentiellement une large gamme d'indications. Dans la production d'informations, le praticien a intérêt à distinguer les demandes sans plaintes des demandes assorties d'une plainte. Ajoutons que le cas de figure où la personne a conscience d'un risque ou d'un antécédent familial est à distinguer de celui où, de prime abord, elle semble tout ignorer.

Une demande s'inscrit toujours dans un jeu de certitude/incertitude. La qualité de l'information est toujours à réévaluer. Notre réflexion se doit de soulever les questions suivantes :

Que signifierait l'absence de diagnostic précoce ?

L'absence de disponibilité d'un traitement curatif est-elle de nature à disqualifier la démarche du diagnostic précoce ?

Peut-on envisager une prise en charge sans diagnostic ou bien sans dévoiler explicitement le diagnostic ?

Pour le moment, nous disposons d'un texte normatif destiné à encadrer la pratique du diagnostic. De plus, les enquêtes réalisées à l'occasion du Plan Alzheimer dans le but de sonder l'opinion attestent que la volonté de savoir est très majoritaire.

Plusieurs situations à risques de déclenchement de la maladie d'Alzheimer peuvent être catégorisées selon le contexte génétique (formes autosomiques dominantes, effets d'agrégation familiale, etc.). Un facteur de risque particulièrement digne d'intérêt a été mis en évidence récemment : le facteur APOE4[1].

Lorsque le praticien est face à une forme autosomique dominante, il se trouve dans un schéma bien classique de conseil génétique. Il est bien connu par exemple dans le contexte de la maladie de Huntington. De plus, pour la forme de la maladie d'Alzheimer causée par une anomalie génétique dominante, l'interface entre la production du diagnostic et la recherche biomédicale est particulièrement importante. Pour la population concernée, la possibilité de procéder à des essais thérapeutiques au niveau pré-symptomatique va être ouverte. Ainsi, l'interface est claire entre la demande de conseil génétique et la probabilité d'inclusion dans un essai thérapeutique, dans la phase pré-symptomatique. Le niveau de nos connaissances sur cette forme de la maladie devrait s'accroître rapidement.

D'une manière générale, sur le plan éthique il est impératif de veiller à la qualité de l'information et à son actualisation. Le facteur APOE4 est, à ce titre, particulièrement digne d'intérêt. D'ores et déjà nous savons que nous sommes en présence d'un facteur de risques majeur. Plus de la moitié des personnes de génotype APOE4/4 auront été atteintes de la maladie d'Alzheimer quand elles auront atteint l'âge de 80 ans. -

«Une demande s'inscrit toujours dans un jeu de certitude/incertitude. La qualité de l'information est toujours à réévaluer.»

Dans l'état actuel des choses, nous savons qu'il existe un facteur de nature à expliquer les phénomènes d'agrégation familiale. Toutefois nous sommes encore loin d'être à l'aise dans le choix de l'information à donner. En effet, nous attendons que la recherche clarifie notre champ d'intervention.

Philippe Amouyel Les puces actuellement disponibles (dont celles commercialisées par Navigenix®) ne sont pas capables de capter les variants 3 et 4 de la lipoprotéine. Les résultats produits constituent au plus des estimations. Pour les génotypes 4/4, un risque de 50 % de déclenchement de la maladie d'Alzheimer (de 60 % pour les femmes) relèverait du conseil génétique. Pour le moment, les puces Navigenix® ne sont pas capables de déterminer la présence des gènes clés.

Hervé Chneiweiss On peut estimer que des puces adaptées seront disponibles d'ici une à deux années. Ce n'est qu'affaire de progrès de séquençage.

Didier Hannequin Les médecins discutent fréquemment avec des personnes indemnes de tout symptôme, mais qui se posent des questions en raison d'antécédents familiaux. Il va de soi que cette partie du public ne saurait se satisfaire d'explications imputant la maladie «à l'âge».

Philippe Amouyel Auparavant, on s'intéressait au phénotype APOE4 dans l'étude des dyslipidémies, afin notamment de nourrir des prévisions quant à l'évolution de maladies cardiovasculaires.

Jean-Philippe Brandel Procède-t-on à partir des arbres généalogiques ?

Didier Hannequin Lorsque les personnes s'interrogent, on leur expose l'existence d'un facteur de risque de nature à expliquer une fréquence anormale de la maladie dans leur famille. Ensuite, si elles veulent entrer dans un protocole de recherche, elles peuvent le faire. Des prélèvements sont réalisés, il convient bien entendu d'en expliciter le sens. Nous parlons de près de 2 % de la population française pour le génotype APOE4/E4. Nous sommes donc loin de l'ordre de grandeur de la population concernée par la forme autosomique dominante de la maladie.

Annick Alpérovitch La très grande majorité des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer n'ont pas un génotype 4/4 pour la lipoprotéine APOE4. L'explication avancée est donc l'explication la plus probable d'une présence familiale anormale de la maladie. Bien des formes d'agrégation familiale de la maladie d'Alzheimer ne s'expliquent pas par l'incrimination du génotype 4/4 de l'APOE4.

Philippe Amouyel Disons que le génotype APOE4 4/4 est un marqueur relativement fréquent. La connaissance de ce marqueur a permis d'extraire des données d'une population significative. Auparavant, nous n'avions affaire qu'à des marqueurs d'événements très rares.

Grégoire Moutel L'analogie avec un raisonnement conduit en diabétologie est remarquable. En effet, les diabétologues se sont intéressés au phénotypage de l'apoprotéine E, par des méthodes génétiques ou non, dans le but d'extraire certaines informations de la comparaison de populations distinctes sur le plan de l'expression du marqueur.

Didier Hannequin On peut avoir affaire à plusieurs entités génétiques distinctes, l'information sur la pénétrance restant parcellaire. À l'appui de ce raisonnement, on mentionnera l'étude des DLFT, qui considère une pluralité de mutations génétiques[2]. **D'une façon générale, la qualité de l'information que l'on est à même de garantir dépend de nos connaissances sur les gènes en cause**. Bien des personnes veulent savoir et pourtant les médecins ne disent rien sur l'état de nos connaissances scientifiques actuelles. Il y a fort à parier qu'ils ne pourront pas se retrancher derrière le mutisme très longtemps. **N'est-il pas plus aisé d'informer précocement, d'emblée, que tardivement ? Ne devons-nous pas réfléchir au décalage entre l'actualité de la réflexion scientifique et les pratiques médicales ?** On risquerait l'incohérence entre l'information trouvée sur Internet et l'information délivrée par exemple en conseil génétique. Nous avons déjà évoqué la signification de la « volonté de savoir ». Quelle est cette signification pour la personne elle-même s'interrogeant sur ses gènes et pour le praticien ? Longtemps, la communauté médicale s'est arrogée le droit de dire que certaines demandes d'information étaient sans objets. Il ne pourra pas en être ainsi indéfiniment, car les critères de recevabilité et d'acceptabilité sociale de l'intervention précoce évoluent.

Emmanuel Hirsch Attention au « vouloir savoir » qui tend à devenir un « devoir savoir » ! Dans certains domaines, apparaît une obligation de savoir car des considérations de responsabilisation des personnes ou responsabilité sociale entrent en jeu. Entre l'exercice d'un discernement autonome et une forme de conditionnement normatif, nous observons des évolutions qui risquent de rendre d'autant plus irrecevable et inacceptable le résultat de l'investigation clinique. Dès lors, dans un tel contexte fait de malentendus et du sentiment de contraintes incomprises, qu'en sera-t-il des conditions même d'une relation confiante, d'un rapport de réciprocité dans le parcours de soin ?

Florence Pasquier Si quelqu'un vient en consultation, et qu'on lui propose des examens pour aller plus loin, pour avancer dans le diagnostic, il peut refuser et cela arrive. Généralement, c'est un malade qui a accepté de venir pour faire plaisir à l'accompagnant, mais qui ne veut pas savoir. Alors nous n'insistons pas, évidemment. Mais il sait que la porte est ouverte, on cherche à garder sa confiance, on reste à disposition.
Par ailleurs j'insiste sur le fait que, le plus souvent, quand le malade vient et veut savoir, et est d'accord pour qu'on effectue les examens, c'est effectivement pour qu'on essaie de le soulager, et que la connaissance contribue à ce soulagement. On fait mieux face quand on comprend. C'est comme la douleur, on la supporte mieux quand on sait d'où elle provient, à quoi l'attribuer.

Nadine Le Forestier L'Espace éthique/IDF encadre un travail de thèse que je mène : il est consacré aux représentations qu'ont les médecins de l'annonce. Le terrain qui a été choisi est très particulier, puisque c'est celui de la sclérose latérale amyotrophique. Mon travail s'appuie, entre autres analyses, sur le dépouillement de questionnaires adressés à des patients et à des proches, portant sur la thématique de l'annonce.
Il existe une censure par les représentations chez les médecins spécialisés ou les médecins des centres experts, sans parler des médecins libéraux qui sont bien moins armés pour mettre en perspective des annonces délicates. Par ailleurs, les soignants ne sont-ils pas embarrassés, sachant ce qui les attend, devant des patients qui savent ? Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, il importe de discuter longuement avec les patients avant de procéder à l'annonce, afin de sonder l'étendue des troubles cognitifs. Le dialogue n'est pas le même qu'avec des personnes atteintes de la SLA qui

« Par ailleurs j'insiste sur le fait que, le plus souvent, quand le malade vient et veut savoir, et est d'accord pour qu'on effectue les examens, c'est effectivement pour qu'on essaie de le soulager, et que la connaissance contribue à ce soulagement. On fait mieux face quand on comprend. »

savent, à partir de l'annonce, qu'elles vont perdre peu à peu l'ensemble de leurs fonctions motrices. Les médecins ont tendance à s'autocensurer face à des patients qui attendent certes la révélation de la « chose », mais aussi et surtout que l'on soit à leurs côtés.

Jean-Philippe Brandel Beaucoup de neurologues estiment que la maladie de Parkinson n'est pas d'une gravité extrême, car ils ont à leur disposition des traitements symptomatiques qui font effet. Le fait qu'il s'agisse d'une pathologie dont la gravité est parfois sous-estimée explique des annonces catastrophiques. À l'inverse de la SLA et de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, la maladie de Parkinson est quelque peu banalisée. La désinvolture dans l'annonce y est à combattre, d'autant plus qu'au fil de l'évolution des patients on peut s'apercevoir que cette pathologie est, en réalité, très grave. Au départ, on annonce aux malades une maladie motrice. On s'abstient de parler des troubles intellectuels qui surviennent au bout de 20 ou 30 années de progression de l'affection.

En fin de compte, lorsque l'on dévoile la présence de la maladie de Parkinson, on annonce d'abord des troubles moteurs, puis des risques de chute avec l'âge et, enfin, des troubles cognitifs. C'est une configuration singulière.

Pierre Bonhomme Le cheminement de l'annonce est quelque peu inverse dans le cas de la maladie d'Alzheimer. Si l'on considère notre histoire récente, l'un des grands échecs a été de laisser se constituer un clivage entre les spécialistes et les médecins généralistes dans le monde soignant. On le sait, la représentation de la maladie d'Alzheimer est dégradée, négative, défavorable. Un médecin généraliste aura bien souvent comme stratégie de différer la prononciation du mot « Alzheimer » autant que possible. **Fréquemment, on entend qu'il ne sert à rien d'évoquer un diagnostic lorsque l'on ne dispose d'aucun projet thérapeutique crédible. *A contrario*, les spécialistes de la maladie envisagent le diagnostic précoce d'autant plus volontiers que les connaissances relatives au mécanisme de la maladie s'approfondissent.**

Les centres nationaux de référence ont un rôle majeur à jouer afin de faire progresser le partage des représentations. On devrait en effet constituer des sortes de communautés de représentations, même si les différentes parties prenantes ne sont pas aux prises avec les mêmes étapes de la maladie d'Alzheimer. Il est tout à fait concevable qu'un médecin généraliste annonce cette maladie aux patients suivant le schéma partagé par toute la communauté.

L'importance du dialogue entre le neurologue et le psychiatre ne saurait être sous-estimée. En effet, un bilan neurologique ne dispense pas d'un bilan psychiatrique. Par exemple, la maladie de Parkinson est responsable d'altérations du psychisme.

Emmanuel Hirsch Que signifie en fait le droit de savoir ; de quoi relève ce que certain reconnaissent dans une dimension quasi philosophique comme « la volonté de savoir » **? À défaut de traitements actuellement probants, les médecins seraient-ils, par défaut, en dette de révéler ce face à quoi leurs capacités d'interventions s'avèrent pour le moins limitées** ? Il convient en pratique de rendre envisageable la forte probabilité d'une altération qui touche à ce que la personne est, une destinée compromise par la menace d'une altération de l'identité et de l'intégrité tout en poursuivant une existence apparemment dépourvue de ce qui lui permettrait de penser sa signification et de maintenir une certaine faculté d'appréciation et de décision. C'est probablement en approfondissant de telles considérations qu'il serait possible de mieux identifier les singularités de certaines annonces dont l'impact touche avec plus ou moins de violence ce que la personne se représente d'elle-même dans cette confrontation difficilement représentable avec une maladie qui l'amputera, à un moment donné de son évolution, de toute possibilité de faire face selon ce qu'elle conçoit de sa dignité.

1 http://apoe4.net/

2 http://www.centre-alzheimer-jeunes.com/UserFiles/File/pleniere_dft_ap_vderamecourt.pdf

2— Arbitrer entre droit de savoir et devoir dire

Grégoire Moutel L'absence de traitement curatif n'implique pas une absence de prise en charge. C'est naturellement notre organisation sociétale qui est sollicitée par la maladie et non les seules compétences médicales. Les patients sont en lien avec des réseaux associatifs, des aides à domicile, des ergothérapeutes, etc. Le concept de santé s'inscrit toujours dans un environnement. On s'efforce de maîtriser les facteurs de risques par de la prévention. Pour revenir à l'environnement médical spécifique, nous n'avons sans doute pas donné aux médecins généralistes les clés des portes à ouvrir dans le champ médico-social.

J'entends par prévention un diagnostic précoce de la maladie qui soit de nature à contribuer, par exemple au moyen d'ateliers, à retarder son évolution. Il s'agit de prévention secondaire.

Actuellement, les généralistes ne sont pas à même de s'approprier les concepts de conseil thérapeutique qui ne relèvent pas de la thérapie médicamenteuse. Or, bien des enjeux de l'accompagnement des personnes souffrant de pathologies neurologiques dégénératives sont d'ordre médico-social. On peut citer les exemples de l'aménagement des logements, ou le soutien des personnes seules par les associations.

Emmanuel Hirsch Cette notion de prévention non médicale, non médicamenteuse s'avère essentielle. On peut anticiper socialement les conséquences d'une maladie sans disposer de toutes les réponses médicales souhaitables. Le maintien des personnes à domicile dans des conditions dignes ainsi que le souci encore porté aux facultés cognitives résiduelles relèvent de la sollicitude qu'une société est capable d'organiser, voire de l'idée de citoyenneté à laquelle s'attachent bien des obligations à l'égard de la personne vulnérable dans la maladie.

Florence Pasquier Quels exemples avons-nous de pathologies où l'on s'abstiendrait de diagnostiquer faute de disponibilité d'un traitement curatif ?

Hervé Chneiweiss Considérons la révélation de plaques de démyélinisation asymptomatiques à l'occasion d'examens d'imagerie cérébrale. Une telle découverte pourrait justifier la recherche attentive d'autres symptômes, par exemple cognitifs. On songe aussi au recours à des traitements immunosuppresseurs destinés à prévenir l'extension des plaques. Actuellement, si l'on découvre une démyélinisation sans autre signe, la règle est le silence.

Florence Pasquier Il n'y a donc dévoilement de l'anomalie que s'il existe par ailleurs un symptôme. S'il n'y a pas de symptômes, il n'y a aucune raison, de porter un diagnostic de maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées.

Philippe Amouyel L'exemple évoqué illustre le schéma de la découverte fortuite.

Hervé Chneiweiss Il existe une différence entre le contexte de la prise en charge médicale et celui d'une découverte fortuite, dans laquelle le sujet de la recherche n'a rien demandé à personne.

« L'absence de traitement curatif n'implique pas une absence de prise en charge. C'est naturellement notre organisation sociétale qui est sollicitée par la maladie et non les seules compétences médicales. »

Florence Pasquier Je n'ai pas d'illustration d'une abstention de délivrance de diagnostic s'expliquant par l'inexistence d'un traitement efficace.

Grégoire Moutel Il existait quelques rares syndromes pour lesquels on ne faisait pas de recherche diagnostique, dans un contexte de détermination d'antécédents familiaux et non de pratique clinique courante. L'argument invoqué, paternaliste, était celui de la protection des mineurs. Le consensus au sujet de cet argument a volé en éclats, sous la pression des demandes familiales.

Florence Pasquier On ne doit pas limiter la prise en charge à l'affectation des malades à des réseaux de soins médico-sociaux au moment où la mala-

die débute et se manifeste par quelques symptômes gênants justifiant des inquiétudes. La première tâche de la médecine consiste à aider le patient et son entourage à comprendre et à prendre la mesure de ce qui leur arrive, afin de faciliter la meilleure adaptation possible. Ensuite, l'acceptation des aides, de l'ergothérapie, etc., s'inscrit dans une temporalité. En d'autres termes, il existe un moment pour consentir à une démarche d'accompagnement. Parfois, nous constatons que des patients viennent tardivement en consultation, alors que l'expression de la maladie est flagrante. On peut toujours avancer le diagnostic, mais ce qui importe c'est d'être face à des personnes qui ne sont pas prêtes à accepter les aides, car l'autonomie résiduelle donne crédit à la volonté de continuer à vivre une « vie normale ». L'expression « d'intervention non médicamenteuse » me semble pour le moins maladroite.

Emmanuel Hirsch C'est là affaire de terminologie. La notion de temporalité qui vient d'être évoquée est intéressante, et l'on se doit de faire attention au temps préliminaire du soupçon, lorsque interviennent les premiers signes et s'annoncent des confrontations redoutées. Toutes les maladies n'ont pas les mêmes connotations péjoratives et une même puissance de déstabilisation *a priori* du fait des représentations qui leurs sont attachées. **La maladie d'Alzheimer a pour caractéristique de porter d'emblée le soupçon sur l'identité et l'intégrité de la personne**. En d'autres termes, la personne est menacée d'être niée en tant que telle. Nous ne sommes pas en présence d'une affection purement organique. Elle touche pour ce qui la concerne à ce qui est constitutif de l'être moral et de l'être relationnel. C'est pour cela qu'il convient de prêter attention à cette entrée dans le temps des équivoques et du soupçon, ne serait-ce que pour en anticiper les conséquences prévisibles.

Philippe Amouyel Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ne soulève-t-il pas des enjeux de responsabilité juridique ?

Emmanuelle Rial-Sebbag Notre cadre juridique ne consacre pas univoquement un « droit de savoir » ou un « droit de ne pas savoir ». **Des droits fondamentaux sont bien entendu à respecter, mais la modularité dans la gestion des situations dépend de l'éthique de chacun. Il importe que les professionnels ne se sentent pas seuls et démunis. Un médecin a parfaitement le droit de différer une annonce ou de procéder par étape. Si le diagnostic est très grave, il est concevable de révéler la vérité à un proche et non au malade lui-même.**
Une question mérite d'être soulevée : quelle est la place des associations en matière d'information ? Notons qu'elles peuvent constituer de remarquables relais d'information, dans le champ des maladies neurologiques dégénératives.

Annick Alpérovitch Dans l'arbitrage entre le droit de savoir et le droit à l'ignorance, il semble qu'il existe deux types de cliniciens : ceux qui estiment que les patients veulent savoir et ceux qui pensent au contraire qu'ils sont désireux de rester dans l'ignorance.
Les considérations relatives à la « liberté de savoir » sont théoriques. La pratique est tissée de dialogues. Dans chaque colloque singulier, la place de l'interlocuteur est déterminante. Il est préférable d'éviter qu'une règle ne vaille pour tout le monde, par le phénomène de constitution d'une majorité dominante, animée par le discours de leaders d'opinion. L'examen de la réalité nous amène à percevoir une pluralité de sensibilités. Pour certains, les patients veulent savoir et pour d'autres non.

Florence Pasquier Bien des choses dépendent du contexte de la demande ou de l'échange d'informations (consultation médicale pour trouble de mémoire, enquête à domicile où les personnes sont sur la défensive, etc.). Heureusement, les consultations demandées en raison de baisses d'attention ou de mémoire sont dans la majorité des cas rassurantes.

« La première tâche de la médecine consiste à aider le patient et son entourage à comprendre et à prendre la mesure de ce qui leur arrive, afin de faciliter la meilleure adaptation possible. »

Hervé Chneiweiss Que veut-on savoir ? Les personnes n'ont pas d'intérêt démesuré pour un nom de maladie. Ils veulent savoir ce qu'il est possible de faire.
À ce sujet, il existe un fossé entre la sentence du dévoilement de la présence de la maladie et l'ouverture de l'avenir. Notons que deux domaines du savoir radicalement distincts entrent en ligne de compte. Une chose est de pointer la réalité médicale, une autre consiste à dessiner un avenir, compte tenu de cette réalité.

3— La délicate recherche de la cohérence

Pascal Antoine Je souhaite revenir sur la question de la volonté et du droit de savoir, largement portée par les recommandations internationales sur le diagnostic. **Comment concilier l'idée que la personne malade veut et devrait savoir avec les connaissances que nous avons sur la proportion actuelle de personnes déficitaires et qui n'ont pas fait l'objet d'investigations, ou encore la proportion de personnes identifiées comme malades et non informées de leur diagnostic ?** On peut aussi relever le délai entre la première plainte en consultation et l'annonce du diagnostic, en particulier pour les « patients jeunes ». Ce paradoxe concerne autant le diagnostic précoce que le droit au diagnostic plus simplement. Il cache en fait d'autres incohérences dans les attitudes des proches, des personnes malades et du schéma médical, qu'il faudrait mieux comprendre.

À suivre les enquêtes réalisées auprès de personnes interrogées sur leur attitude face à la survenue éventuelle d'une maladie d'Alzheimer, la majorité d'entre elles déclarent qu'elles voudraient être informées de la réalité de leur état. Des aidants qui voudraient savoir pour eux-mêmes dans un tel cas déclarent pourtant préférer que leur proche malade ne soit pas informé de son propre état. Dans ce cas, on relève une incohérence entre la volonté de savoir pour soi et la volonté que l'autre sache pour lui-même. Le motif allégué est essentiellement celui de la protection face à une réalité supposée insupportable ou que l'autre ne saurait pas affronter.

Les personnes malades quant à elles ont parfois décelé plus ou moins confusément des anomalies, des changements et cherchent une explication. La consultation en fournit une. Face aux hypothèses et aux explications énoncées par le médecin, les attitudes sont variables. Certaines personnes sont passives, d'autres veulent semble-t-il savoir et d'autres encore ne veulent entendre parler de rien qui soit en rapport avec la maladie. Parfois il s'agit des mêmes personnes, mais à des moments différents. Au-delà du diagnostic, être en contact avec un service compétent est rassurant et constitue une source ultérieure de soutien. Pour autant certaines personnes ne sont pas d'emblée preneurs des dispositifs de prise en charge. Entre la recherche ou le refus d'information, de sécurisation et d'action, les attitudes sont conditionnées par des attentes subtiles qui peuvent paraître incohérentes à l'interlocuteur.

Les enjeux éthiques liés au droit de « savoir » appellent ceux du « devoir dire ». Faut-il dire les choses simplement afin de permettre à la personne de prendre les décisions appropriées au bon moment ? Faut-il prendre le risque de faire de la vérité une sorte de rouleau compresseur ? On peut penser que le médecin généraliste est pris dans des enjeux complexes, pouvant conduire à l'abstention diagnostique, sous couvert par exemple de l'absence de traitement curatif considéré comme efficace. N'y a-t-il pas une incohérence entre la ligne de conduite éthique recommandée et l'approche quotidienne concrète du praticien ?

« Les enjeux éthiques liés au droit de « savoir » appellent ceux du « devoir dire ».»

Julie Lesueur **Informer quelqu'un, c'est le placer dans une position particulière par rapport au savoir et au non savoir. On peut parler d'un droit de savoir comme d'un droit de ne pas savoir. Nous voyons bien que ce qui est en cause, c'est une forme d'arbitrage.**

En génétique, nous mesurons chaque jour l'importance de l'accompagnement de la personne face à la possibilité de savoir ou de ne pas savoir. Il va de soi que l'enjeu de l'accompagnement est de respecter la temporalité de chacun. En génétique, requérir un test n'est pas une finalité en soi. Faute d'accompagnement adéquat, une personne peut se mettre en opposition et refuser les implications du test. Elle peut même manquer les bénéfices d'une intervention médicale. Respectons la subjectivité et la temporalité de chacun.

Hervé Chneiweiss La révélation de la vérité peut être synonyme de deuil. Je l'ai personnellement constaté dans le champ du diagnostic prédictif de la maladie de Huntington ou dans celui de la cancérologie. L'annonce est assimilable à la révélation d'une catastrophe, c'est-à-dire du deuil de soi ou de l'enfant à naître. **Ne perdons pas de vue qu'en principe, les personnes font la démarche de test en cherchant à se convaincre qu'elles sont dans le bon lot et pas dans le mauvais.** Très souvent, on peut entendre : « je le savais. » Au sujet du deuil de soi-même, nous avons affaire à toutes les variations d'attitudes. À l'extrême, nous constatons des démissions totales. Par exemple, des diabétiques choisiront de ne rien faire, même en dépit de toutes les complications du diabète. Il arrive que

la médecine ne soit en mesure que de proposer un gain de temps sur le deuil de soi. **Aujourd'hui, les personnes auxquelles on annonce la maladie d'Alzheimer savent qu'elles finiront leurs jours dans un contexte de démence. C'est cette catastrophe dont il importe de prendre la mesure.**

Florence Pasquier Bien des maladies sont synonymes de mauvaises nouvelles. Si les traitements ne sont que de peu d'utilité, alors on ne peut pas renoncer à la conviction d'être quelque peu aidant, sans quoi il ne reste plus que la démission.

Hervé Chneiweiss Observons que la mauvaise nouvelle n'a pas les mêmes implications pour le médecin et pour le patient. Elle est le quotidien du médecin, qui s'efforce de faire au mieux tant dans la recherche que dans la qualité du soin. Pour le patient, il est question ni plus ni moins de sa fin.

Emmanuel Hirsch Nous constatons en ces circonstances que les rationalités, les logiques non seulement ne sont pas convergentes mais semblent parvenir à un niveau de mutisme ou d'inefficience qui ne pourrait qu'inciter à l'humilité et à une sollicitude inquiète de l'autre dans l'instant présent et dans les temps qu'il éprouvera par la suite. **C'est là où penser la relation de soin engage à une inventivité et à une capacité d'adaptation peu compatibles avec des dispositifs assez contraignants et des prescriptions parfois trop normatives. Restituer à l'autre la vérité d'une révélation qu'il a certes sollicité dans l'ambivalence d'une demande mais dont il ne sait au juste comment l'accueillir, peut constituer un acte de violence insupportable**. De l'ordre d'une certaine forme de trahison, dans la mesure où le médecin se doit d'ajuster sa posture en ne se contentant pas de références formelles, car il n'est que rarement en capacité de concevoir dans la plénitudes de choix personnels ce que pourrait être la justesse de sa position. Il est pourtant toujours confronté à une réalité humaine donnée, à un moment spécifique d'un parcours d'existence. La vérité d'une annonce d'une telle intensité ne saurait équivaloir à la délivrance d'une information, quels que soient les conseils qui l'accompagnent. Elle relève d'autres considérations qui sollicitent l'environnement immédiat de la personne, et, au-delà de l'accompagnement professionnel, le regard et l'attitude concrète de la société à l'égard de personnes ainsi exposées aux significations de la maladie.

Philippe Amouyel **La personne est-elle réellement libre de savoir ou de ne pas savoir? Le médecin l'influence d'après les motivations qu'il perçoit chez elle.** Prenons l'exemple du diagnostic génétique de la maladie de Huntington. Il n'est pas question d'un dévoilement instantané. Au contraire, il implique des mois de préparation. Un malade vient toujours avec des présupposés.

Florence Pasquier Le médecin se forge progressivement son opinion au fil de l'interrogatoire portant sur les symptômes. Au fil des examens, le malade peut changer d'avis à tout moment. En règle générale, celui ou celle qui ne veut pas savoir ne vient pas consulter. Une chose est d'entrer dans une logique de soin, une autre d'accepter la maladie. Il existe des malades sous chimiothérapies qui affirment autour d'eux qu'ils ne souffrent de rien de cancéreux.

« Ne pas aller au bout de la précision d'un diagnostic n'implique nullement une démission dans l'accompagnement des malades. »

Philippe Amouyel Les choses sont plus complexes car il faut tenir compte également de l'entourage et de sa propre volonté de savoir.

Julie Lesueur Une personne peut discuter de son état, de ses symptômes tout en demeurant dans une relative opposition face à la maladie dont elle souffre. Elle n'a pas envie d'entendre les mots terribles associés à des représentations qui sont difficiles à vivre. Ne pas aller au bout de la précision d'un diagnostic n'implique nullement une démission dans l'accompagnement des malades. La responsabilité éthique de l'accompagnement diffère de la responsabilité technique de production d'un diagnostic précis.

Didier Hannequin Quelques rares patients en conseil génétique, par exemple, sont en demande d'accompagnement mais ne veulent pas parler de la maladie. Or, lorsqu'ils consultent, ils vont auprès de ceux dont la légitimité est de connaître la maladie!

Jean-François Pradat Dans le domaine de la SLA, l'inexorable progression des atteintes motrices explique que l'on ne peut pas dissimuler le mal. Nous sommes donc rarement confrontés à des personnes qui ne veulent pas entendre parler de leur maladie. Il n'est pas rare de voir des individus ayant préalablement conduit des recherches sur Internet venir dire au médecin : « Docteur, j'ai vu en ligne que cela pouvait être la SLA. Dites-moi que ce n'est pas cette maladie… ». Il va de soi qu'une telle requête est déstabilisante pour celui qui l'entend. **Bien des arrière pensées se logent derrière des mots qui ne signifient jamais que : « Docteur, mentez-moi et dites-moi que j'ai une autre maladie… !** » Il est intéressant d'approfondir les implications psychologiques de cette attitude.

Nadine Le Forestier La SLA est connue sous le nom populaire de « maladie de Charcot ». Il ne devrait plus être usité, mais il nous arrive souvent de devoir repréciser les dénominations et réutiliser le nom de Charcot. Ce nom est une sorte d'ancrage. Sa valeur symbolique est déterminante, tout particulièrement dans la constitution des stratégies identitaires narratives.
Dans le périmètre du diagnostic précoce, l'enjeu de la consultation est de confirmer ou d'infirmer la présence de la SLA. Parfois, plusieurs consultations ont lieu avant qu'une réponse ne soit produite. **Des patients veulent un diagnostic infirmatif. D'autres veulent tout entendre, sauf « sclérose latérale amyotrophique ». Le déni peut aller très loin.** Les stratégies de déni peuvent être choisies quel que soit le niveau d'appartenance sociale.

Pierre Bonhomme Des noms de maladie sont très fortement connotés et identificateurs (« Charcot », « Alzheimer »), etc. En un sens, on peut parler de résistance nosologique**.** Sans doute avons-nous besoin d'aller au-delà des vieilles représentations au moyen de concepts plus modernes. La façon de faire sienne sa maladie est indissoluble de l'acte consistant à la nommer. L'intimité de la personne se déploie à ce moment-là.

Emmanuel Hirsch La maladie fait sens également dans la perspective de la communauté, de l'appartenance, de la filiation. Peut-on partager sans autre forme avec un médecin rencontré au décours d'une consultation, ce qui relève d'un intime et d'une certaine façon d'un ultime que l'on ignore soi-même de quelle manière concevoir ? Envisager les termes même d'une relation dans de telles circonstances peut constituer à bien des égards un défi.

Catherine Helmer J'approuve le propos selon lequel des médecins ne voient que des personnes qui veulent savoir et d'autres qui ne rencontrent que des personnes qui ne veulent rien entendre. Même des médecins exerçant en Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) parlent de troubles de la mémoire sans vouloir prononcer le mot de maladie d'Alzheimer. C'est sans doute par crainte du retentissement de l'appellation. J'ai entendu un médecin exerçant en CMRR affirmer que « 90 % des sujets ne veulent pas entendre parler de la maladie d'Alzheimer ».

Julie Lesueur **Il est capital de prendre également en compte les conséquences de l'errance diagnostique. Les plus jeunes patients, par exemple, n'imaginent pas la présence de la maladie d'Alzheimer.** Ils envisagent plutôt la dépression ou une autre affection. Plus le temps de l'errance diagnostique est long, plus l'annonce est accueillie avec soulagement. Nombreux sont ceux qui arrivent en CMRR après un parcours plus ou moins linéaire qui a commencé à dessiner les contours de ce dont ils souffrent. La volonté de savoir peut s'expliquer par une longue errance diagnostique mal accompagnée.

Pascal Ducournau Les travaux de Sylvie Fainzang, anthropologue à l'INSERM[1], sont éclairants. La grande majorité des patients éprouveraient la volonté de connaître l'état exact de leur condition. Bien souvent, les médecins interprètent à tort des paroles de défiance du type « ne me dites pas… ». Ce qui est interprété comme une volonté de ne pas savoir n'est en fait qu'un appel au soin : « Faites en sorte de me soigner… ». On voit avec quelle précision il faut savoir discerner le sens des comportements et des attitudes.

Damien Mascret **Le diagnostic semble avoir l'avantage de la clarté et les non-dits bien des inconvénients. Toutefois, on ne peut pas affirmer que les avantages médicaux de la prise en charge surpassent d'autres enjeux, familiaux ou relatifs au changement de vie**. Le souhait de nombreux malades est d'être rassuré. Si tel n'est pas le cas, alors ils poussent plus en avant leurs investigations. Ont-ils le choix ou non ? Les avantages et les inconvénients d'un diagnostic sont aussi fonction des histoires personnelles. La maladie d'Alzheimer touche à la personne, à l'esprit.

1 http://classiques.uqac.ca/contemporains/Fainzang_sylvie/Fainzang_sylvie_photo/Fainzang_sylvie_photo.html

4— La démarche diagnostique rend service, car elle clarifie

Didier Hannequin De très nombreuses réunions de travail ont été organisées par la HAS. Un groupe a travaillé spécifiquement aux recommandations à émettre en matière de diagnostic. Finalement un texte prudent a été rédigé quant aux précautions à prendre concernant l'annonce diagnostique. Rappelons une chose : il existe des médicaments prescrits sur la notice desquels le nom de la maladie est inscrit en toutes lettres. On voit mal comment on pourrait le dissimuler.

Pour éviter de prononcer le nom de la maladie d'Alzheimer, certains se servent d'une périphrase telle que « maladie de la mémoire ». Les stratégies d'évitement de certains mots n'ont toutefois guère de sens car nous avons vu que l'accès à l'information du grand public a radicalement changé. On le sait, les patients ont de plus en plus tendance à s'approprier les connaissances médicales. Par ailleurs, la société évolue. Il y a 20 ans, on ne parlait pas de la génétique du cancer du sein.

Force est de constater que les consultations sont de plus en plus précoces. Celles et ceux qui font la démarche de consulter sont de mieux en mieux informés. Lorsqu'ils rapportent des troubles de la mémoire, ils attendent que l'on explore la possibilité d'une pathologie thyroïdienne, d'un syndrome d'apnées du sommeil etc., et celle de la maladie d'Alzheimer avec les outils actuels de la médecine. Ainsi, ils attendent la réalisation d'un bilan avec les moyens dont nous disposons en 2013.

Une erreur collective grave a été commise lorsque les médecins généralistes n'ont pas été associés aux prescriptions des premiers médicaments destinés à retarder la progression de la maladie d'Alzheimer. On peut estimer qu'il y a là un problème de formation. Nous avons surtout commis une erreur stratégique.

Philippe Amouyel Les médecins généralistes auraient été davantage motivés pour apprendre sur la maladie s'ils avaient été invités à prescrire.

Florence Pasquier L'erreur est collective et les laboratoires portent, à ce titre, une part de la responsabilité collective. Plus que la prescription, c'est la formation, l'apport des connaissances qui n'a pas été délivrée de la même façon à tous les médecins et qui a creusé un fossé. Le premier médicament indiqué pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (la Tacrine®, sortie du marché) l'a été dans le cadre d'une prescription hospitalière, avec un profil de toxicité très contraignant. Toute la formation médicale continue a été centrée sur les spécialistes et les médecins généralistes ont été laissés pour compte. *A posteriori*, nous constatons qu'il aurait fallu les associer à la formation. Les laboratoires ont œuvré honnêtement, en diffusant une information large quant à la prise en charge de la maladie d'Alzheimer et non centrée sur la prescription médicamenteuse.

Philippe Amouyel Ils se sont adressés aux seuls spécialistes.

Florence Pasquier Le mauvais ciblage s'explique.

Philippe Amouyel Aucun médicament majeur n'a été enregistré dans l'indication du traitement du mélanome ces dernières années. Cela ne nous a pourtant pas empêché de réaliser des progrès majeurs sur le plan de la santé publique.

Florence Pasquier Nous mesurons maintenant l'ampleur de l'erreur commise en ne ciblant que les spécialistes. Toujours est-il que la question des malades est : « Que pouvons-nous faire ? » Très nombreux sont ceux qui ont envisagé la possibilité de la maladie d'Alzheimer avant de recourir à des avis médicaux. Le médecin n'est convoqué que pour examiner les causes possibles et déterminer laquelle explique l'état du patient. La démarche diagnostique rend service, car elle clarifie. Elle ne stigmatise pas forcément. Lorsque l'on mentionne le nom « Alzheimer », on doit ouvrir une démarche d'accompagnement.

Rappelons-nous qu'il y a des décennies, nous redoutions de prononcer des diagnostics d'insuffisance rénale ou de tuberculose. L'image de l'insuffisance rénale a bien chan-

« La démarche diagnostique rend service, car elle clarifie. Elle ne stigmatise pas forcément. Lorsque l'on mentionne le nom « Alzheimer », on doit ouvrir une démarche d'accompagnement. »

gé depuis, on fait le diagnostic sans attendre les œdèmes, et les complications cardiaques. Elle n'est plus synonyme d'arrêt de mort. La représentation du cancer est en train d'évoluer. Celle du SIDA a été totalement modifiée. **S'agissant de la maladie d'Alzheimer, le défi majeur est celui de l'accompagnement.**

Pierre Bonhomme Le décalage entre les représentations des généralistes et celles des spécialistes persiste. Nous ne pouvons tous que le regretter. Cette erreur dans la conception du droit à prescrire est manifeste, pourtant les médecins généralistes sont lucides quant à l'efficacité modeste et relative des anti-cholinestérasiques.

Les recommandations ont évolué. Le discours de 2013 n'est plus superposable à celui de 2008, quant à l'annonce diagnostique et au recours à des stratégies médicamenteuses. Les psychiatres connaissent les molécules dont l'effet est proche de l'effet placebo et celles douées d'effets thérapeutiques fiables. Dans le champ de la maladie d'Alzheimer, nous nous trouvons sans doute dans un espace intermédiaire sur le plan médicamenteux.

Florence Pasquier Dissipons le malentendu selon lequel les spécialistes auraient prétendu guérir la maladie d'Alzheimer avec des traitements médicamenteux. L'analyse des résultats cliniques montre une différence modeste entre le devenir de la population traitée et celui de la population sous placebo. Cette différence porte sur la vitesse de déclin des facultés cognitives. Disons que le déclin est modifié par le traitement médicamenteux pendant quelques années. Le message que l'on peut donner aux étudiants en médecine est que le malade ne sera pas amélioré par l'administration du médicament suivant son schéma thérapeutique, mais que son devenir sera amélioré. Les malades le comprennent eux-mêmes très bien. Il n'est pas inutile de gagner un point de MMS ou du moins de le perdre moins vite, il y a une corrélation avec le fonctionnement quotidien. Efforçons-nous de bien communiquer à ce sujet.

Didier Hannequin Nous nous préoccupons beaucoup des maladies neurologiques dégénératives. Pourtant, évoquons-nous à quel point les pathologies neurologiques vasculaires pourraient être pourvoyeuses de démences, dans notre pays, dans les années qui vont suivre ? Nous savons pourtant que les AVC ont des effets destructeurs sur la cognition. Nous orientons la réflexion éthique vers les pathologies neurologiques dégénératives, alors que nous pourrions nous intéresser davantage au domaine cardiovasculaire, là où les interventions pourraient amener davantage de résultats tangibles.

Pierre Bonhomme La maladie d'Alzheimer a accaparé l'attention. En un sens on pourrait parler de surmobilisation.

3

Évaluer et gérer l'incertitude, les probabilités, les risques, les vulnérabilités

1— Promouvoir une évaluation, un repérage selon quels critères ?

Grégoire Moutel Traditionnellement, nous mettons en balance les bénéfices et les risques de l'action médicale. L'action est nécessaire quand l'abstention causerait une perte de chance pour la personne malade. Néanmoins, notre société ne cesse de vouloir circonscrire les risques. Compte tenu de la violence de cette société, nous ne pouvons faire l'économie de la réflexion sur ces risques inhérents à la formulation d'un diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Concrètement, les malades peuvent se voir retirer leur permis de conduire. Leur responsabilité individuelle se trouve remise en cause. L'accès à une assurance ou à un prêt peut se trouver subitement interdit. La violence de la société n'épargne évidemment pas les malades. Cette dernière considération amène à opérer une transition du périmètre médico-technique vers le champ de la protection des personnes vulnérables. Certes, le diagnostic précoce ne se légitime que pour le bien d'autrui. Or, on sait qu'en psychiatrie gériatrique, un diagnostic peut être un verdict d'exclusion ou, disons, de forte discrimination. Dans un passé proche, la mise à l'écart de la société menaçait les personnes atteintes du VIH.

Nous sommes amenés à questionner les limites de l'acceptabilité en santé publique aujourd'hui. Quels outils de santé allons-nous choisir, compte tenu des enjeux de protection des personnes ou de risque d'exclusion ? Nous l'avons dit, le sujet est davantage la vulnérabilité que l'autonomie.

Précédemment à la présente réunion de travail, Joël Ménard a évoqué les problématiques du faire ou de ne pas faire et du moment de faire, autrement dit la prise en compte de la temporalité.

Cette dernière dimension de la temporalité du diagnostic est bien connue de ceux qui ont réfléchi aux diagnostics génétiques ainsi qu'au dépistage des cancers du sein. Les nouveaux tests de dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre de la grossesse ciblent un moment charnière, qui renvoie au débat IMG/IVG. Chaque discipline devrait s'interroger sur les temporalités qui lui sont propres. Au nom de la bienveillance, on pourrait choisir de diagnostiquer les pathologies de plus en plus tôt. Toutefois, en opérant de la sorte, on tend à davantage d'intrusion dans la personne. En tout état de cause, l'annonce d'une maladie marque une rupture sociale. Elle n'est pas sans générer de la violence et des déséquilibres. C'est pourquoi le questionnement « pour qui faire, pour quoi faire et comment faire ? » s'avère aussi complexe.

Philippe Amouyel L'incertitude renvoie à la probabilité d'un diagnostic. En principe, plus il est précoce et plus l'incertitude qui l'entoure est grande.

Hervé Chneiweiss **Dans les années à venir, nous allons gagner en précocité avec la multiplication des quantifications de biomarqueurs**. Nous allons surtout considérablement élargir le spectre des potentialités à examiner. Des facteurs viennent modifier les variants génétiques, l'espérance de vie. Par ailleurs, il est bien évident que des événements de vie modifient aussi cette espérance. Même si un diagnostic n'est pas toujours simple en lui-même, nous allons avoir de plus en plus de mal à en appréhender les conséquences potentielles. La profusion d'indicateurs va amener quantité de difficultés d'interprétations.

« En tout état de cause, l'annonce d'une maladie marque une rupture sociale. Elle n'est pas sans générer de la violence et des déséquilibres. C'est pourquoi le questionnement 'pour qui faire, pour quoi faire et comment faire ?' s'avère aussi complexe. »

Philippe Amouyel Avant l'expression des premiers symptômes, savons-nous quand commence la maladie d'Alzheimer ?

Hervé Chneiweiss Idéalement on pourrait souhaiter un diagnostic dès le déclenchement biochimique du processus dégénératif.

Philippe Amouyel De façon surprenante pour bon nombre d'observateurs, la recherche a pointé l'importance décisive de la cascade amyloïde. Les deux premiers gènes d'intérêt isolés par les chercheurs interviennent dans l'élimination des plaques amyloïdes. Sur la vingtaine de gènes connus, 50 à 60 % sont impliqués dans cette élimination. Logiquement, une intervention très précoce sur ce processus serait très prometteuse. À l'heure actuelle, on peut concevoir qu'il existe différentes sous-populations, constituées par l'aptitude à éliminer les plaques amyloïdes. Il y aurait intérêt à suivre l'amyloïde (FP) tôt chez celles et ceux qui possèdent une majorité de « mauvais » gènes. Un essai clinique américain s'intéresse à des familles chez lesquelles certaines mutations sont exprimées. En fonction de la pénétrance familiale des gènes suivis, on peut planifier des interventions plus ou moins précoces. Notons qu'une telle démarche est subordonnée à une stratégie d'identification des sujets. Celle-ci constituerait un préalable à la vérification de l'efficacité de composés anti-amyloïdes.

Grégoire Moutel Faut-il promouvoir une évaluation, un repérage en fonction :
des demandes des patients en rapport avec des signes cliniques (révélés alors par le malade)
d'une recherche systématique chez les populations à risques (en fonction d'antécédents familiaux)
d'un *screening* dans la population générale (au risque de verser dans une surveillance très intrusive, qui ne manquerait pas d'être comparée à « Big Brother » par d'éventuels détracteurs) ?
Ainsi, la perspective d'une recherche de l'expression de marqueurs est bornée par les limites de l'acceptabilité collective. On peut concevoir une approche minimaliste n'apportant une réponse qu'aux personnes éprouvant une forme d'anxiété par rapport à un signe clinique. On peut défendre une stratégie plus large ciblée sur la sphère familiale, mais comment définir cette sphère ? Englobe-t-elle 3 individus ou 50 ? Les réponses apportées par une démarche de diagnostic précoce diffèrent selon l'échelle retenue.

Philippe Amouyel Pour répondre aux questions que nous nous posons, des cohortes de patients seront définies. Si l'on veut raisonner sur des sujets n'exprimant que des symptômes très légers, où faut-il aller les recruter ? On peut penser qu'il s'agira d'inclure des personnes ayant fait la démarche de référer à un CMRR d'une plainte mnésique. De tels individus entrent en quelque sorte dans une démarche d'accompagnement médical. On voit mal au nom de quel principe ou irait chercher des sujets parfaitement sereins dans le but de leur révéler une maladie à l'œuvre, dans l'ombre.

Emmanuel Hirsch La nature de l'information communiquée au grand public s'avère déterminante. Quelle que soit la stratégie de diagnostic précoce retenue, il conviendra de convaincre de sa légitimité et de créer les conditions effectives de son acceptabilité.

Philippe Amouyel En principe, les personnes sont incluses dans un protocole pour une raison bien validée.

Annick Alpérovitch Des questionnaires circulent à domicile. Ils sont présentés comme un formulaire de dépistage, comprenant quelques items cognitifs. Il est recommandé de venir consulter si trois réponses « oui » sont inscrites.
Un consensus semble émerger dans la discussion quant au fait que le dépistage, au sens où on l'entend habituellement, n'est pas adapté au champ des maladies neurologiques dégénératives. Toutefois, nous commençons à voir fleurir diverses formes de dépistage sauvage.

Florence Pasquier Les questionnaires émanent-ils d'un projet de recherche académique ou d'une société privée ?

Annick Alpérovitch On peut parler de démarche mixte, à ce sujet.

Emmanuelle Rial-Sebbag Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, une tendance à la multiplication des régimes d'information et d'accompagnement *ad hoc* est perceptible. Nous risquons un éclatement des modalités de la délivrance de l'information médicale. Un tel état de fait est plutôt désastreux que protecteur en génétique.
Nous avons précédemment débattu de la protection. Cette notion est essentielle dans le droit français. À vrai dire, le droit s'efforce de parvenir au meilleur arbitrage possible entre liberté et protection. Il peut arriver que nous soyons trop protégés contre nous-mêmes. À l'inverse, nous savons que des personnes vulnérables ont besoin de dispositifs de protection efficaces. Logiquement, elles sont juridiquement protégées.
Dans le domaine qui nous préoccupe, nous avons à poser la question du pourquoi d'un recours au droit. Quels objectifs seraient-ils poursuivis ? Quelle légitimité serait-elle invoquée pour encadrer quelles pratiques ? Les modalités d'usage des instruments juridiques sont absolument essentielles à clarifier, d'autant que les connaissances et les pratiques médicales sont mouvantes. Des instruments appropriés à un moment donné peuvent s'avérer incohérents par la suite. Enfin, la constitution d'un plan d'action relève de choix de politiques publiques et non pas du droit. La légitimité de l'action réside dans le fait de placer le patient au centre de cette dernière.

Emmanuel Hirsch Nous évoquons des personnes qui ne sont justement pas encore des patients.

Emmanuelle Rial-Sebbag Plaçons-les au centre de tout dispositif, et interrogeons ce qui peut se passer autour. **L'information de la famille ou l'information du grand public n'a pas les mêmes implications. Ajoutons que les enjeux de la qualité de l'information sont considérables.** Nous pouvons songer ici à l'exemple du dépistage du cancer du sein. On ne prévoit pas les mêmes modalités d'action, suivant que l'on cible les individus, les sphères familiales ou la société.

« La relation entre le fait de ne pas se sentir en bonne santé et l'exposition au risque de démence est pour le moins subtile. »

Philippe Amouyel Veut-on s'adresser à tous ou bien aux seules personnes qui s'adressent à un CMRR?

Emmanuelle Rial-Sebbag Ce sont des publics bien distincts sur le plan de la conception d'un plan d'information.

Philippe Amouyel Est-il judicieux d'informer? S'il vaut mieux s'abstenir d'informer activement, alors on retombe dans le schéma classique du dépistage d'anomalies non encore clairement exprimées. On peut retenir comme point de départ la manifestation de troubles de mémoire appelant une démarche de consultation d'un médecin.

Didier Hannequin **Indépendamment de l'acte de consulter, le fait de se plaindre n'est pas neutre.** Cette population est distincte de celles des déficits cognitifs légers (MCI) qui sont eux définis par rapport à un déficit aux tests par rapport aux normes. Le groupe des personnes avec plaintes (SCI) est quant à lui défini par des plaintes en l'absence de déficit aux tests. Ceci est particulièrement intéressant à propos des déficits légers. **Des travaux d'imagerie ont montré, sur la base de ce critère de la plainte, qu'une grande partie de cette population est en fait déjà dans une phase préclinique.** En effet, un protocole de neuro-imagerie a été appliqué à un groupe de personnes émettant spontanément une plainte**.** En revanche, on doit prendre garde pour cette population à la constitution d'artefacts par biais de recrutement.

Hervé Chneiweiss À quel niveau se plaignent-ils? Comment définir la plainte?

Philippe Amouyel Attention à ne pas verser dans la tautologie. On se plaint forcément à quelqu'un, en l'occurrence au médecin. Il importe de fixer le moment de la réception de la plainte, ainsi que son destinataire.

Pierre Bonhomme En l'espèce, la plainte est spontanée et non suscitée.

Annick Alpérovitch On ne peut pas interpréter une telle investigation de manière univoque. La relation entre le fait de ne pas se sentir en bonne santé et l'exposition au risque de démence est pour le moins subtile. Nous avons souvent affaire à des sentiments non mesurables, exprimés par des individus dont les tests cognitifs ne présentent aucune anomalie. Peut-être que l'imagerie cérébrale est à même d'élucider cette relation entre une forme de mal être et une évolution physiologique vers la démence. Par ailleurs, le fait de ne pas se sentir en bonne santé génère des comportements dits « à risques ». Il favorise également la mise à l'écart sur le plan social. C'est là un constat très général. **Une intervention précoce peut aller à rebours de comportements potentiellement aggravateurs des troubles rapportés**. Toujours est-il que les questions soulevées sont difficiles et ramifiées.

Hervé Chneiweiss Nous avons déjà évoqué le thème des comorbidités précédemment. Selon les circonstances, elles peuvent aggraver, ou non, l'évolution de la maladie d'Alzheimer.

Philippe Amouyel Faut-il aller investiguer aussi chez celles et ceux se sentant en bonne santé?

Annick Alpérovitch Le dernier quartile est celui qui pose problème. Les résultats d'une étude telle que 3C ont de quoi interpeller. La relation entre une impression subjective et une évolution pathologique n'est pas dénuée de signification.

2— Éligibilité aux protocoles : une pluralité d'attitudes

Florence Pasquier On peut évoquer une forme de continuum. Les personnes qui estiment qu'elles ont à consulter ne sont plus vraiment à percevoir comme appartenant à la population générale. L'évolution vers la maladie d'Alzheimer est plus fréquente chez celles et ceux rapportant des troubles légers à un médecin que dans la population manifestant des troubles, mais sans plainte médicale. Il va de soi que nombreux sont les individus se plaignant de troubles mnésiques qui n'expriment jamais la maladie d'Alzheimer. Dans ce continuum complexe, on perçoit aisément l'intérêt d'un diagnostic précoce qui soit apte à clarifier les choses.

Actuellement, on pense que les médicaments potentiels empêchant la constitution de dépôts amyloïdes seront d'autant plus efficaces qu'ils seront administrés tôt. L'élimination rapide du peptide beta semble être une hypothèse thérapeutique féconde. Il reste à déterminer quels peuvent être les effets à long terme des candidats au statut de médicament. De prime abord, il semble être souhaitable, sur le plan éthique, de les administrer à des sujets s'étant déjà plaints de troubles mnésiques plutôt qu'à des sujets n'en ayant jamais fait état. **On assimile ici la plainte à une présomption d'être à un stade débutant du processus neurologique dégénératif.**

Les formes génétiques de la maladie soulèvent un problème spécifique. Elles constituent un terrain particulier pour la recherche biomédicale. Ainsi, on fera entrer dans un protocole d'étude clinique des personnes dont un parent est atteint de la maladie d'Alzheimer, une décennie avant le début habituel de l'expression de celle-ci, sans les avertir de l'existence ou de l'absence d'une mutation de prédisposition. Les personnes qui ne sont pas concernées par une telle mutation se voient attribuer automatiquement le placebo. On peut tabler sur la multiplication des études du devenir des populations exprimant un marqueur génétique particulier, bénéficiant ou non d'un traitement, dans les domaines du cancer ou de la maladie d'Alzheimer.

Didier Hannequin Dans le protocole, les personnes porteuses de la mutation savent qu'elles bénéficieront à 75 % de la molécule active. Le quart restant se voit attribuer le placebo. Notons que la grande majorité des sujets inclus ne connaissent pas leur statut génétique moléculaire. Dans ce type de protocole en double aveugle contre placebo, les personnes qui ne sont pas porteuses de la mutation génétique (et qui ne le savent pas) se voient attribuer uniquement le placebo. Descendants ou parents au premier degré d'individus porteurs d'une mutation causale, ils connaissent l'existence d'un risque.

Philippe Amouyel Le but est d'opérer une comparaison entre personnes porteuses d'une mutation sous traitement et personnes porteuses de cette mutation sous placebo. Toutefois, une grande partie de la population incluse a choisi de «ne rien savoir» et il convient donc de la protéger.

Grégoire Moutel Il pourrait être très intéressant d'interroger celles et ceux qui ont souhaité rester dans l'ignorance au sujet de leurs motivations. Comment vivent-ils leur «volonté de ne pas savoir»?

Didier Hannequin L'essai auquel il a été fait référence a été conçu par nos collègues américains. Rappelons qu'aux Etats-Unis, le conseil génétique est payant. En entrant dans le protocole, les individus se voient ouvrir la possibilité d'un conseil génétique pris en charge. Un tel biais n'existe potentiellement pas en France.

En échangeant avec des personnes potentiellement éligibles au protocole, on note une pluralité d'attitudes. Ces personnes s'engagent différemment en fonction de ce qu'ils ont souhaité ou non savoir (le statut de porteur ou de non

«L'évolution vers la maladie d'Alzheimer est plus fréquente chez celles et ceux rapportant des troubles légers à un médecin que dans la population manifestant des troubles, mais sans plainte médicale. »

porteur de la mutation étudiée). En d'autres termes, certains ne demanderaient l'inclusion que si ils se savaient porteurs de l'anomalie génétique causale. D'autres (actuellement sont la grande majorité) ne demandent pas à suivre le processus de conseil génétique pour connaître leur statut. En revanche, ils indiquent vouloir rejoindre le protocole pour aider une population dont ils estiment faire partie. Leur démarche est une démarche solidaire motivée par le fait qu'ils ont des proches malades. Notons, d'une manière générale, que la perspective d'un essai thérapeutique change le mode de raisonnement, y compris en matière de conseil génétique.

Florence Pasquier Nous parlons bien d'individus qui ne rapportent aucun trouble clinique. L'inclusion n'a donc rien à voir avec un symptôme quelconque.

Grégoire Moutel Ils peuvent sans doute révéler des symptômes après avoir été inclus.

Florence Pasquier L'âge d'inclusion précède d'une décennie, au moins, l'âge d'expression des symptômes.

Didier Hannequin À titre d'information, les personnes au stade très débutant de la maladie (stade CDR 0,5) peuvent être inclus.

Emmanuel Hirsch On pourrait concevoir un essai similaire, basé sur le suivi de populations exprimant un marqueur génétique, dans le contexte de la SLA.

Nadine Le Forestier L'intérêt majeur pour le gène C9 marque sans doute une étape nouvelle dans la recherche biomédicale relative à la SLA. L'approche est embryonnaire, dans la mesure où nous n'avons que peu de certitude quant à la pénétrance et l'expressivité. La réalité est complexe. Il semble que les formes génétiques de la maladie évoluent bien plus vite que les autres. Les familles qui ont été marquées par plusieurs décès à cause de la SLA sont très demandeuses.

Jean-François Pradat Intuitivement, on serait enclin à penser que plus un traitement neuroprotecteur est débuté tôt, plus il est efficace. Cependant, aucun travail d'*evidence based medicine* ne le démontre. Les expérimentations de traitement présymptomatiques sur des modèles animaux ne permettent pas de dissiper les doutes. S'agissant de la SLA, le cas du gène C9 est très particulier. Une mutation sur ce gène peut causer une SLA, une démence fronto-temporale ou les deux affections à la fois. Ainsi, le gène est potentiellement associé à une pluralité de maladies et non pas au déclenchement d'une maladie particulière. Le cas de figure est complexe, dans la mesure où il invite à considérer des syndromes possibles.

3— Impact de l'information au sein de l'espace familial

Didier Hannequin **Le savoir que détiennent bon nombre de patients sur une maladie est fréquemment lié à leur histoire familiale.** Le scientifique et le médecin raisonnent sur la base de la pénétrance d'un gène. Pour leurs interlocuteurs, ce qui importe correspond à ce qu'ils ont vécu sur le plan familial. Cette subjectivité est bien compréhensible.

Hervé Chneiweiss Sur le plan de la solidarité, le caractère familial des maladies neurologiques dégénératives est en principe très mobilisateur. Celles et ceux qui ont souffert du devenir d'un proche sont fréquemment prêts à rejoindre un protocole afin de faire progresser les connaissances. Il n'y a pas lieu de douter outre mesure de l'intensité de la solidarité induite par une maladie qui frappe l'individu et, également, le collectif. **La motivation des sujets qui entrent dans un protocole d'étude d'une pathologie à dimension familiale est claire**.

Florence Pasquier Pour le moment, nous ne pouvons que nous borner à prendre acte de la conduite d'études très longues. Nous sommes donc cantonnés à une grande prudence dans nos propos. Nous sommes loin de résultats valides de surveillance de phases 2 ou 3, quel que soit l'engouement des sujets pour être inclus dans les protocoles.

Grégoire Moutel Au-delà des considérations d'études cliniques relevant de protocoles, nous avons à questionner la bienveillance et la malveillance potentielles de l'ingérence dans la vie des familles. La communication dans la sphère familiale n'est pas simple. Si nous suivons la dernière loi relative à la bioéthique, il existe une obligation d'informer dès lors qu'un bénéfice potentiel est établi. Ceci délimite le périmètre du débat. **Comment appréhendons-nous médicalement l'entité que constitue la famille? S'agit-il de la famille au sens le plus resserré du**

terme ou bien de populations de dizaines d'individus? Comment se positionner face au patient lorsque l'on évoque sa famille? Doit-on évaluer le retentissement potentiel de la discussion?

Didier Hannequin Tout dépend du cadre dans lequel on se place. En présence d'une maladie génétique, on s'efforce de recueillir l'information en vue d'asseoir un diagnostic. Dit autrement, l'information est fournie par une enquête. Notons que le consentement explicite stipule qu'au titre du diagnostic, l'information peut être de nature à avoir des conséquences pour les descendants. En principe, les parents au premier degré du patient doivent être informés.

Grégoire Moutel Donc, on s'abstient d'aller au-delà du premier degré de parenté. Si l'on allait chercher un oncle, ou une tante, par exemple, on verserait dans l'ingérence. Jusqu'où aller? La question est pour le moins ouverte aujourd'hui.

Emmanuelle Rial-Sebbag Juridiquement, il n'est pas possible d'élargir de la sorte le cercle familial à informer. La loi relative à la bioéthique le permet, dans le cadre d'une maladie génétique avérée, mais à certaines conditions.

Grégoire Moutel Une solution facile consiste à demander au patient d'informer lui-même ses proches. Mais le discours médical est-il crédible lorsqu'il invite un malade à s'immiscer dans la vie d'une dizaine ou d'une vingtaine de membres de sa famille, dont il est plus ou moins proche?

Didier Hannequin Il vaut mieux débattre de la question de l'information de l'entourage familial en amont de la démarche d'investigation génétique. Si le patient ne souhaite pas procéder à cette information, alors il peut autoriser les médecins à le faire. Il arrive fréquemment d'échanger avec quelqu'un qui n'est plus en contact avec son frère, sa sœur, etc. **Il importe de clarifier le problème de l'information familiale le plus tôt possible, mais force est de constater que le contenu de la loi est complexe.**

Emmanuelle Rial-Sebbag À vrai dire, dans ce domaine, la loi n'est pas opérationnelle.

Didier Hannequin Il est envisageable d'informer sans nommer, de façon anonyme. Ensuite, on peut aller vers les personnes concernées de manière à leur exposer qu'une information peut leur être fournie dans le cadre d'un conseil génétique si elles le souhaitent.

Grégoire Moutel En fait, une véritable révolution se dessine. Des personnes tranquilles chez elles, ne demandant rien, peuvent recevoir un jour un avis d'information. Il est manifeste que les enjeux de société du diagnostic précoce sont considérables. Il appartiendra à l'autorité publique de préciser les contours de ce diagnostic. Faut-il déterminer un périmètre crédible et des mesures applicables?

Emmanuelle Rial-Sebbag Le mode opératoire arrêté en 2004 ne pouvait pas être fonctionnel. Le dispositif institutionnel prévu n'était tout simplement pas adapté. Aujourd'hui, nous pouvons anticiper sur le choix d'une source d'information – ou d'une activité d'information – de proximité (médecin traitant, généticien traitant en quelque sorte). Nécessairement, de multiples facteurs sont à réunir pour instaurer une procédure valide qui soit à même de fonctionner pour n'importe quel type d'anomalie génétique. La portée du dispositif serait générale et non spécifique.

Didier Hannequin À vrai dire, actuellement la situation n›est pas aisée. En effet, il est demandé par le législateur que cette information soit associée à un bénéfice attendu. Cette notion de bénéfice n›a pas de périmètre explicite, comme par exemple, la possibilité de bénéficier d›un essai thérapeutique préclinique.

«Que signifierait l'action consistant à révéler la présence d'anomalies génétiques graves si l'on doit rester muet sur le plan thérapeutique? Il y a là, pour le moins, matière à s'interroger sur le plan éthique.»

Emmanuelle Rial-Sebbag L'information n'a de valeur qu'à la condition d'être en mesure de proposer une démarche et un suivi aux familles potentiellement convoquées. Que signifierait l'action consistant à révéler la présence d'anomalies génétiques graves si l'on doit rester muet sur le plan thérapeutique? Il y a là, pour le moins, matière à s'interroger sur le plan éthique.

Didier Hannequin Comment proposer des protocoles de soin à des personnes souffrant de maladies rares ? L'égalité d'accès à l'information est-elle prise en compte ?

Hervé Chneiweiss La lecture des rapports de travail parlementaire et des missions spéciales de bioéthique est, à ce propos, éclairante. **On assimile à une démarche thérapeutique toute recherche fondamentale dont les prolongements seraient susceptibles d'être thérapeutiques.** Toute démarche cognitive en débouché avec une action thérapeutique se trouve donc incluse dans la norme applicable à la thérapeutique.

« Au-delà de ces quelques considérations, je pense important de distinguer la transmission d'une information médicale qui concerne un tiers, de la préservation du secret médical qui engage un médecin à l'égard d'une personne qui s'en remet à ses soins dans un cadre où la confidentialité est respectée. »

Annick Alpérovitch Ou bien le médecin estime qu'un bénéfice est atteignable, quel que soit le degré de proximité familiale concerné, ou bien il en va autrement. Sur un plan éthique, on voit mal comment on pourrait intervenir autrement qu'en invoquant un tel bénéfice. S'il est avéré, alors il est impératif de joindre toute personne concernée. Or, ce n'est pas toujours une tâche aisée. Une question importante consiste à se demander, dans le cas où un médecin découvre une anomalie d'ordre génétique chez un patient et où ce dernier refuse toute démarche active d'information, jusqu'où le médecin doit-il aller ?

Emmanuelle Rial-Sebbag La question demeure en suspens.

Hervé Chneiweiss Auparavant, le secret médical déterminait une aire interdite. Le médecin n'avait pas le droit d'informer en cas d'opposition expresse. Dorénavant, la loi l'autorise à informer, mais elle ne l'y oblige pas.

Emmanuelle Rial-Sebbag Un principe a été consacré dans la loi. Cela dit, tout est affaire d'exécution et sa mise en œuvre suscite une foule de questions. Nous attendons un décret d'application, de même qu'un modèle de courrier à la disposition des médecins. Surtout, le problème de la responsabilité, au sens juridique et judiciaire du terme, est posé. Qui sera responsable de l'exécution de quelle action ? Quelle sera la répartition des compétences ? Comment la problématique de la perte de chance sera-t-elle appréhendée ? De ce point de vue, ne nous leurrons pas : sans doute le législateur laissera-t-il la jurisprudence arbitrer mais l'espace de complexité juridique ouvert est immense. Cette option est très envisageable lorsque les difficultés d'interprétation de la norme sont aussi évidentes.

Jean-Philippe Brandel Il existe des formes génétiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Une famille qui n'est pas informée risque de ne pas mesurer le risque pour le don du sang, par exemple. Actuellement, nous n'allons pas aller jusqu'à convoquer de manière contraignante l'ensemble des membres d'une famille dans le but de révéler la présence d'une pathologie grave. Toujours est-il que nous ne pouvons pas nier l'existence d'un problème majeur sur le plan de la « santé publique ».

Hervé Chneiweiss Heureusement, il n'est ici fait mention que d'une anomalie ne frappant qu'une personne sur un million… Quelques familles en France sont concernées.

Didier Hannequin On estime que 1 500 familles sont affectées par des formes autosomiques dominantes de la maladie d'Alzheimer

Jean-Philippe Brandel Ici, nous évoquons le cas très spécifique de la transmission éventuelle d'une maladie mortelle par le biais de transfusion de sang. Heureusement, il est effectivement extrêmement rare.

Emmanuelle Rial-Sebbag Il est judicieux de distinguer les affections monogéniques de celles qui sont plurifactorielles comme la maladie d'Alzheimer. Celle-ci est évolutive et vulnérabilisante. Elle est surtout synonyme de perte d'autonomie, ce qui n'est pas sans soulever des difficultés majeures sur le plan du recueil du consentement du malade.

Emmanuel Hirsch Accompagner la transmission d'un savoir qui non seulement concerne une personne mais peut porter signification au-delà dans le cadre de sa famille, sollicite une réflexion d'ordre éthique qui ne saurait être circonscrite à des considérations médico-légales. Entre finalités et conséquences d'un savoir, l'espace d'appréciation et d'arbitrage confronte à l'identification et la hiérarchisation de critères relatifs à un contexte donné, mais qui doivent être également évalués selon des considérations qui parfois relèvent d'un intérêt supérieur.
J'ai été attentif à cette évocation d'une solidarité dans l'inclusion dans des projets de recherche, celle qu'expriment des personnes proches des réalités de la maladie qui se sentent donc personnellement concernées. Il conviendrait également de mieux saisir ce que pourraient représenter ces solidarités sociales favorisant une acceptabilité moins redoutable lorsque l'on sait que les soutiens et la sollicitude permettront, autant que faire se peut, d'atténuer le poids de la révélation. Au-delà de ces quelques considérations, je pense important de distinguer la transmission d'une information médicale qui concerne un tiers, de la préservation du secret médical qui engage un médecin à l'égard d'une personne qui s'en remet à ses soins dans un cadre où la confidentialité est respectée. Il convient donc de mettre en œuvre des stratégies qui épargnent la personne initialement diagnostiquée du préjudice supplémentaire d'être en quelque sorte assignée à un devoir de révélation ou alors de comprendre comme relevant de sa culpabilité le fait de contribuer à l'irruption de la maladie dans la sphère familiale.

4— Mobiliser la recherche pour structurer les prises en charge

Hervé Chneiweiss **Les généticiens ont l'habitude de raisonner selon la séparation des maladies à révélation précoce des maladies à révélation tardive**. Même si dans de rares cas il n'en va pas ainsi, la maladie d'Alzheimer est à ranger dans la deuxième catégorie. Elle n'est pas une affection qui, se déclenchant tôt, amène la mort rapidement. *A contrario*, la maladie de Huntington est une pathologie à révélation précoce.

Olivier Drunat **En gériatrie, le droit de savoir d'une personne recherchant un diagnostic est associé à une forme de deuil. La crainte est grande que la perte d'autonomie ne soit synonyme de dépendance de ses enfants et de la société.** Il n'est pas rare, en consultation de personnes âgées, de sentir la prégnance des enjeux financiers face à la projection d'une fin de vie dans la dépendance.

Pierre Bonhomme Les formes génétiques de la maladie d'Alzheimer ne représentent que 2 % du total. Le schéma de la maladie génétique est bien connu avec un début identifié, une expression tardive, etc. Quand débute la maladie d'Alzheimer dans sa forme la plus fréquente? L'événement est-il de nature biologique ou clinique? Une étude propose un décalage du diagnostic à un niveau d'opportunité corrélé à la possibilité d'un accompagnement. Ici, on ne retrouve pas la notion du «quand», du début de la maladie. On estime qu'il existe des marqueurs biologiques de prédétermination, ensuite des facteurs épigénétiques, environnementaux entrent en jeu. Est-il possible de modéliser le diagnostic précoce? Existe-t-t-il une modélisation linéaire?

Philippe Amouyel La précision manque pour opérer ce type de diagnostic, par exemple sur la base d'arguments biologiques. Il faut des règles d'interprétation partagées par tous.

Pierre Bonhomme L'étude à laquelle je songe propose de prendre pour moment opportun une demande du patient sur la base d'une auto-évaluation. Les patients emploient des mots qui leur sont propres, pour parler de leur condition.

Philippe Amouyel C'est le médecin qui demande la réalisation des tests biologiques. Il est donc fait référence à des patients rentrés dans le circuit médical. L'examen de critères biologiques ou de comptes-rendus d'imagerie n'a de sens que s'il est encadré par un médecin.

Florence Pasquier La démarche doit être volontaire.

Philippe Amouyel En effet, nous faisons état d'une démarche volontaire auprès d'un médecin.

Didier Hannequin Dans l'étude des débuts de la maladie, les investigations du MCI amnésique (imagerie, biologie) sont du domaine de la recherche si on se réfère aux recommandations européennes ALCOVE. Par souci de clarification des résultats et bénéfices attendus, les deux champs de la recherche et du diagnostic (in-

formation, rendu de résultats) doivent être bien distingués dans l'information qui est faite aux personnes.

Florence Pasquier **L'information des cercles qui entourent le malade est fonction de l'âge du malade et de l'avancée du processus dégénératif. Ce n'est que progressivement que les personnes se confient à leurs enfants.** Elles le font d'autant plus aisément qu'elles sont plus âgées.
Lorsque la perte d'autonomie commence à devenir perceptible, il n'est pas rare de voir des parents demander la supervision de leurs déclarations d'impôts par leurs enfants. Ce n'est pas pour autant qu'ils ne peuvent plus voyager seuls, conduire leur véhicule, etc. On a encore affaire à des manifestations de la maladie à la limite du perceptible. Les malades ne veulent en principe pas que le diagnostic soit révélé à ce moment-là. On indique volontiers que l'on souffre du diabète ou que l'on a eu un infarctus du myocarde. En revanche on cache sa maladie d'Alzheimer. Tant que cet état d'esprit perdurera, la réflexion clinique sur les premiers stades de la maladie sera très contrainte.

Hervé Chneiweiss Le MCI marquera-t-il l'entrée dans la maladie d'Alzheimer ou correspondra-t-il à un trouble cognitif différent, étiqueté à part?

Philippe Amouyel **Avant la démarche volontaire de requête d'un diagnostic clinique, nous devons considérer que nous nous plaçons dans le champ de la recherche**.

Florence Pasquier Même lorsque l'on dispose d'informations relatives à des marqueurs, on n'en tient pas compte en l'absence d'évolution clinique de nature à appeler l'attention.

Philippe Amouyel Nous sommes là alors sur le terrain de la recherche et non de la clinique.

Hervé Chneiweiss Tout symptôme mérite exploration.

Florence Pasquier Des biomarqueurs peuvent êtres positifs 15 années avant l'apparition d'un symptôme. Par ailleurs des symptômes peuvent ne pas être nécessairement en lien avec ce vers quoi font signe les biomarqueurs. Il ne sert à rien d'annoncer des mauvaises nouvelles très en avance. **Pour le moment, en l'absence de signes cliniques, les biomarqueurs sont essentiellement des outils de recherche. Lorsque le clinicien est dans le doute, il peut certes demander de procéder à des tests**. En fonction de l'évolution du patient, il ira plus ou moins loin dans l'approfondissement de ses investigations.
On peut demander à tout un chacun de participer à la recherche clinique, y compris aux sujets «sains» ou atteint d'autres maladies qui servent de contrôle. Notons que la conduite d'un travail de recherche est très positive pour une équipe de cliniciens. Un tel travail a un impact positif sur la qualité des soins prodigués et peut être réconfortant et valorisant pour le patient, qui peut par ce biais donner sens à sa maladie. L'enjeu essentiel est de permettre à des sujets de participer, de façon non contraignante, à une action de recherche de nature à leur apporter, si possible, un bénéfice. Nul patient n'est soumis à une logique clinique contraignante. L'enjeu est d'apporter une attention nouvelle à la collecte d'informations potentiellement signifiantes dans la pratique clinique[1] pour en extraire de nouvelles connaissances. Il y a là quelque chose de très valorisant à la clé et nous avons à insister sur ce point.

«Nul patient n'est soumis à une logique clinique contraignante. L'enjeu est d'apporter une attention nouvelle à la collecte d'informations potentiellement signifiantes dans la pratique clinique[1] pour en extraire de nouvelles connaissances.»

Grégoire Moutel J'ai récemment lu une publication consacrée à la *therapeutic misconception*. Elle fait état d'une convergence de fait entre recherche et indication clinique. Il ne sert à rien, en effet, de vouloir opposer systématiquement des concepts qui sont co-construits. Toutefois, cette considération nous amène à un débat sur les parcours de soins ou les parcours de prise en charge. Ces derniers peuvent être mobilisés en faveur d'un effort collectif de recherche.

Hervé Chneiweiss Les autorités sont familières de la notion de parcours de soin. On ne peut pas en dire autant à propos des parcours de prise en charge. **Ce à quoi nous faisons référence consiste à inscrire les patients dans une logique qui ne serait pas celle du parcours de soins, mais qui ouvrirait une prise en charge.** Pourtant, la sollicitation de la sécurité sociale est traditionnellement synonyme de maladie. La difficulté est manifeste à vouloir tordre les cadres usuels en articulant un domaine qui relève du ministère de la Recherche avec un autre, qui relève du ministère de la Santé.

Emmanuel Hirsch S'il existe des zones intermédiaires, alors on doit pouvoir envisager des statuts intermé-

diaires avec quelque inventivité. Le paradigme évoqué est particulièrement intéressant.

Hervé Chneiweiss L'approche de la santé va évoluer avec le suivi de toujours plus de biomarqueurs. Nécessairement, les cliniciens vont devoir s'intéresser à une zone grise. Précédemment, il a déjà été question de cette zone avec un exemple issu de la psychiatrie : le groupe des jeunes adultes à haut risque de transition vers la psychose. Plus nous irons loin dans l'exploration des mécanismes moléculaires et biochimiques des pathologies, plus nous multiplierons les signaux d'alerte. Actuellement, nous ne pouvons qu'approfondir notre effort de recherche.

Didier Hannequin **C'est la recherche qui est mobilisée pour structurer les prises en charge.** Par ailleurs, il faudra accepter que des actes s'inscrivent dans une logique de recherche, de manière telle que les résultats d'investigations ou de collectes de données ne soient pas systématiquement communiqués aux patients. En effet, les informations recueillies n'auraient de sens que pour la recherche et non pour la clinique.

Philippe Amouyel **Le fait que des individus puissent être rattachés à des parcours de soin sans être authentiquement malades constitue une innovation.** Celle-ci est à mentionner dans les groupes de travail compétents.

Emmanuel Hirsch Cette zone grise, fluctuante, appelle un accompagnement en amont aux caractéristiques particulières. On pense tout particulièrement à l'accompagnement informatif. La fonction de médiation apparaît également comme essentielle à préciser dans cette zone intermédiaire.

Philippe Amouyel Il faudrait recourir à un statut entre soin et recherche.

Emmanuel Hirsch Comment l'appréhender juridiquement ?

Emmanuelle Rial-Sebbag Pour avoir travaillé sur les biobanques, il m'est possible de témoigner du fait que cette zone grise a été précédemment identifiée. En effet, les juristes se sont intéressés à l'instabilité du statut des échantillons collectés, destinés aux biobanques.
Au sujet de la médiation, on peut s'interroger sur la place des associations. Cette fonction ne devrait pas être attribuée aux seuls médecins. En outre, attention à l'appellation de *therapeutic misconception*. En effet, elle est en principe péjorative, car employée dans le but de désigner un mélange des genres.

Florence Pasquier En diabétologie, on parle volontiers de « prédiabétiques ».

Grégoire Moutel **Sans verser dans le débat sur la prévention, nous ne ferons pas l'économie d'une vaste réflexion collective sur les éléments de risques et d'alerte en matière de santé**. Il va de soi que les médecins s'occupent des patients prédiabétiques. Peu importe s'ils sont malades ou à risque de le devenir.

Pascal Ducournau La problématique de l'évaluation des outils de diagnostic mérite l'attention. En effet, on ne peut pas concevoir de diagnostic sans outil. L'examen de la pertinence des outils peut contribuer à élucider la recherche du moment le plus opportun pour diagnostiquer. Dans les années qui viennent, les évaluations de nouvelles molécules et de nouveaux biomarqueurs vont se multiplier. Il s'agira de déterminer des niveaux d'incertitudes acceptables, des seuils d'intervention.

Philippe Amouyel L'Agence Européenne des Médicaments réunit régulièrement un groupe de travail sur les biomarqueurs. L'un des enjeux réside dans l'acceptation du médicament. La présente discussion a mis en lumière la nécessité de progresser sur le statut des personnes pouvant contribuer à l'effort de recherche. Idéalement, il faudrait disposer d'un statut officiel.
L'INPES a réalisé une enquête dans le but de déterminer quelles maladies font le plus peur. La maladie d'Alzheimer arrive en troisième position du classement. De façon intéressante, on note que les personnes sondées attendent d'être informées quant à l'évolution de la recherche. Même si elles savent qu'il n'existe pas de traitement, elles manifestent le souhait de suivre l'évolution du progrès des connaissances relatives à l'affection dont elles souffrent.
Sur un plan global, nous pouvons progresser dans l'agencement des parcours de prise en charge. Il est possible d'imaginer de nouveaux métiers, d'intégrer la recherche clinique dans l'outil hospitalier.

« Plus nous irons loin dans l'exploration des mécanismes moléculaires et biochimiques des pathologies, plus nous multiplierons les signaux d'alerte. Actuellement, nous ne pouvons qu'approfondir notre effort de recherche. »

Julie Lesueur Les patients qui ont intégré un protocole de recherche clinique se sentent entendus. C'est en tous les cas ce que nous percevons. Ils estiment que leurs plaintes n'ont pas été ignorées. De plus, ils ont le sentiment que du temps leur est consacré.

Philippe Amouyel Dans la plupart des essais thérapeutiques, y compris les essais de nouveaux agents thérapeutiques qui s'avèrent inefficaces, l'évolution des patients est meilleure qu'en l'absence de traitement.

1 Prélèvements sanguins, prélèvements de LCR, etc.

5— Pour conclure : entre pratiques cliniques et anticipation du diagnostic

Anne-Françoise Schmid **L'attention portée aux zones intermédiaires est particulièrement digne d'intérêt sur le plan épistémologique. Ce domaine est capital, même en mathématiques. En l'occurrence, la zone intermédiaire questionnée est celle qui se trouve entre la recherche et le soin**. Toutefois, la présente réflexion est d'un grand intérêt sur le plan des méthodes interdisciplinaires. En effet, l'interdisciplinarité n'est pas la juxtaposition des savoirs. Bien évidemment, chacun mobilise la discipline qui lui est propre, mais l'échange va au-delà de mobilisations successives. Sur le plan éthique, l'attention portée à la parole du patient (même du futur patient) en rapport avec la recherche biomédicale est remarquable. On doit s'efforcer de favoriser l'interdisciplinarité qui se déploie présentement.

Julie Lesueur Plus les connaissances avancent, plus la conscience des risques est aigüe. Immanquablement, il va nous falloir accompagner les personnes dans le cadre de cette vaste mutation culturelle. Les enjeux de l'anticipation des bénéfices et des dommages que peut causer la délivrance de l'information sont considérables, car il n'est pas toujours évident de situer le bien d'une personne. On ne peut accompagner honnêtement qu'en faisant preuve d'humanité et en prenant le temps de l'écoute.

Damien Mascret Le journaliste est naturellement peu enclin à prêter attention à l'intérêt que l'on peut avoir à ne pas savoir. Que signifie l'attitude consistant à ne pas informer? On ne peut pas tout attendre de la loi. Il n'incombe pas au législateur de se substituer à l'exercice des consciences individuelles. **Aujourd'hui, la liberté de ne pas savoir peut être conçue comme une attitude d'opposition à la commercialisation d'informations génétiques et de dispositifs de dépistage sauvage**. «La connaissance pose des questions auxquelles l'ignorance ne pourra jamais répondre.»

Isabelle Leber Il importe que l'information relative à une condition génétique soit conditionnée et délivrée d'une manière qui permette l'acceptation du diagnostic et de vivre avec.

Jean-Philippe Brandel **On doit situer le patient au centre des attentions et du parcours de prise en charge.** Le neurologue ne dispose pas toujours de traitements curatifs, loin s'en faut. Il passe son temps à accompagner les personnes et à les soutenir.
L'annonce d'une maladie neurologique est toujours une mauvaise nouvelle. Quoi que l'on fasse, il y a toujours un «avant» et un «après» l'annonce. La temporalité de la révélation du diagnostic renvoie à des implications très subtiles. Il convient d'éviter un diagnostic prématuré, délétère et stigmatisant. Le cas du diagnostic dans un contexte de recherche clinique est particulier. Par définition, un protocole encadre les patients. C'est la question de «l'après» qui est délicate.

Didier Hannequin **Ne perdons pas de vue la disparité des affections neurologiques dégénératives**. On tend à faire de la maladie d'Alzheimer une catégorie fourre-tout. Or, il est nécessaire de faire preuve de précision si l'on souhaite délivrer une information pertinente aux bons destinataires. Le praticien avisé parvient à détailler correctement chaque situation spécifique. Par exemple, les maladies monogéniques présentent des spécificités.

Philippe Amouyel Le diagnostic précoce est lourd d'ambiguïtés. Il est capital d'adresser des messages susceptibles d'aider les acteurs à se repérer. Il nous faut des repères. Certes, ils peuvent être simplificateurs. En tout état de cause, leur absence engendre les erreurs les plus graves.
Aujourd'hui, nous sommes amenés à envisager l'entrée de plus en plus précoce de sujets dans des essais. Le statut hospitalier pourrait offrir un environnement intéressant de prise en charge. On voit mal comment on pourrait laisser les personnes livrées à elles-mêmes avec des données de PiB ou d'analyse de LCR.

Grégoire Moutel En règle générale, dans la culture générale, la démarche de dépistage a pour finalité de parvenir à des certitudes. Or, notre domaine d'investigation est très incertain. Nous baignons dans le

champ de l'incertitude. Le dépistage est de plus rattaché à des politiques publiques dont les finalités ne sont pas toujours très bien partagées par la population.
L'évaluation précoce assortie à une réorganisation des parcours de prise en charge constitue un projet particulièrement digne d'intérêt. Sans doute avons-nous besoin d'un « patient acteur », participant davantage à l'effort de compréhension des pathologies neurologiques dégénératives. À ce sujet, on peut évoquer *Récits d'un jeune médecin*, de Boulgakov, où un médecin confie à une dame qu'il sort de la faculté. Il lui dit : « Aidez-moi à vous soigner ». La prise en compte de la singularité invite à revenir aux paroles des patients.

Virginie Ponelle Posons-nous, individuellement, la question de ce que nous voudrions savoir et de ce que nous voudrions ne jamais savoir.

Hervé Chneiweiss **Il existe un âge où il importe peu de savoir ou de ne pas savoir. Par contre, à d'autres âges, une information a une tout autre valeur.**

« Plus les connaissances avancent, plus la conscience des risques est aigüe. Immanquablement, il va nous falloir accompagner les personnes dans le cadre de cette vaste mutation culturelle. Les enjeux de l'anticipation des bénéfices et des dommages que peut causer la délivrance de l'information sont considérables, car il n'est pas toujours évident de situer le bien d'une personne. »

« La connaissance pose des questions auxquelles l'ignorance ne pourra jamais répondre. »

Simon Assoun Nous avons beaucoup à apprendre de l'appétence de la population pour les tests génétiques en vente libre. *A priori*, ces tests ciblent des individus indemnes de toute maladie ou angoissés à l'idée de devenir malade. Le *screening* génétique libre, médié par Internet, constitue un champ à explorer.

Florence Pasquier **J'ai eu le sentiment que nous avons initialement devisé du diagnostic en général, plutôt que du diagnostic précoce. Pourtant, nous n'avons pas évoqué les conséquences du diagnostic tardif.** Or, les cliniciens sont malheureusement confrontés à d'innombrables cas pour lesquels le diagnostic vient trop tard.
Il est impératif de donner la parole aux malades car, trop souvent, on parle pour eux. Il n'est pas certain qu'il faille assigner des statuts correspondant à la condition de « pré-Alzheimer ». D'innombrables personnes se trouvent dans un état biologique précédant un basculement vers une maladie chronique. On ne les stigmatise pas pour autant. Méfions-nous, à ce sujet, des spécificités de la maladie d'Alzheimer. Tout se passe comme si le domaine du cerveau était à part. En un sens, nous sommes de mauvais communicants. Nous ne parvenons pas à améliorer le niveau de connaissance du grand public sur les maladies neurologiques dégénératives. Bien trop d'idées reçues erronées circulent encore. Il y a de quoi s'interroger.

Anne-Françoise Schmid À la question « voulez-vous savoir ou ne pas savoir ? », je répondrai en épistémologue que je voudrais savoir et ne pas savoir. Bien des savoirs et bien des connaissances sont mobilisés autour de la maladie d'Alzheimer. À ce propos, la distinction entre connaissances et savoirs est justifiée car leurs modes d'invariance n'est pas le même. Si l'on estime que la maladie d'Alzheimer dépend directement d'un mode de savoir, alors on peut vouloir savoir. Toutefois, il y a lieu de penser que les choses sont autrement complexes.
J'ai travaillé dans une perspective interdisciplinaire sur les OGM. Si on ne considère ces derniers que comme des produits de la biologie moléculaire, alors on se heurte à des problèmes majeurs. Au-delà des inconvénients de tout prisme d'analyse restreint, l'éthique tend à systématiquement confronter les bénéfices et les risques inhérents à toute action. Ce raisonnement demeure toutefois limité. Il ne s'agit pas là de contester la compétence des acteurs, mais d'appeler à un partage des compétences et des ressentis entre les scientifiques, les médecins et la population dans son ensemble.

Catherine Helmer Préciser ce qu'est le diagnostic précoce, le définir, apporterait un progrès majeur. Il a été question des bénéfices et des risques du *screening*. Dans des situations à risques, le screening n'est pas à disqualifier. Le champ du diagnostic précoce semble exclure les personnes qui ne se plaignent de rien. Pourtant,

le *screening* peut mettre à jour des informations significatives dans une population particulièrement vulnérable.
On peut aller vers des personnes qui ne se plaignent pas. Encore faut-il agir d'après des critères et des valeurs.

Hervé Chneiweiss Même dans le domaine du cancer du sein impliquant BRC1, nous devons procéder famille par famille et sur la base du volontariat.

Catherine Helmer Les personnes atteintes de troubles et ne se plaignant de rien doivent-elles rester dans l'angle mort?

Didier Hannequin En oncogériatrie, il peut être intéressant de préciser le statut cognitif des malades car les traitements médicamenteux ont des effets secondaires majeurs.

Hervé Chneiweiss Le gène BRC1 explique de 2 à 3 % des cancers du sein. Ce marqueur constitue une indication pour un traitement chirurgical. Pourtant, on s'abstient.

Catherine Helmer L'oncogériatrie constitue un domaine appelant une attention toute particulière. Peut-être le terme de *screening* est-il inapproprié. On devrait plutôt parler d'attention spéciale.

Florence Pasquier A-t-on le droit de prêter une attention moindre à une pathologie sérieuse au prétexte qu'un patient est atteint de la maladie d'Alzheimer? On doit accorder une attention toute particulière aux comorbidités. On n'hésite pas à surveiller tout particulièrement les personnes diabétiques ou souffrant d'insuffisance rénale. Pourquoi en irait-il autrement dans le cas des malades atteints par des processus neurodégénératifs? Par exemple, on sait que des traitements hormonaux du cancer de la prostate ont des effets délétères sur la cognition.

Annick Alpérovitch Sans parler de *screening*, il importe de vérifier si un malade est en mesure de gérer, par exemple, un traitement par anti-vitamine K.

Catherine Helmer La prise en soin adaptée à la personne et à ses comorbidités est l'objectif commun partagé par tous.

Agnès Michon J'ai assisté à des dérives de pratiques de *screening* systématique aux urgences de gériatrie. En effet, ces dérives consistent à évaluer l'état cognitif des patients en vue d'arbitrer entre un retour à domicile et un placement en institution, sans informer les intéressés.

Pascal Ducournau Nous avons longuement discuté de la problématique de l'ingérence et de l'assignation prématurée d'étiquettes à des malades. Nous ne raisonnons jamais que sur la base d'une connaissance scientifique que nous croyons exacte, à un moment donné, mais qui est susceptible de changer. Bien des vérités scientifiques sont provisoires.
Considérons ceux qui achètent des tests génétiques sur Internet. À les entendre, on note que ces tests aiguisent leur conscience de l'existence de risques. Pourtant, on ne constate pas de changement de comportement pour autant, comme si le champ de l'anxiété et de la «volonté de savoir» était distinct de celui de l'action. La perception plus ou moins aigüe des risques ne détermine pas les habitudes de vie. Il y a là beaucoup à réfléchir.

Emmanuelle Rial-Sebbag **Trois mots essentiels ont émergé dans nos débats : temporalité, vulnérabilité, responsabilité (laquelle n'est pas à entendre au sens juridique étroit).** Quels que soient les progrès de la science, nous aurons à accompagner des personnes vulnérables et à éviter qu'elles ne soient discriminées.

Annick Alpérovitch Nous avons à clarifier ce que nous entendons par diagnostic précoce. Autant dire que l'effort pédagogique à produire est majeur. La présente discussion a mobilisé de nombreux cas de figure (pathologies génétiques, pathologies multifactorielles, etc.). Une chose est certaine : un diagnostic relatif à la cognition peut être très violent. Une pluralité de termes et de concepts a été mobilisée pour développer la problématique de l'appréciation du rapport bénéfices/risques.

Olivier Drunat **Le gériatre que je suis est davantage soucieux des conséquences du diagnostic tardif que de celles du diagnostic précoce.** Force est de constater que l'image de la maladie d'Alzheimer joue un rôle considérable dans le choix de stratégies consistant à retarder, autant que faire se peut, le diagnostic. L'accompagnement des malades âgés se trouvant dans les zones grises dont il a été question réclame beaucoup de tact, si l'on souhaite préserver la liberté résiduelle.

Agnès Michon La complexité du diagnostic précoce s'explique par la richesse et la diversité des pratiques. L'enjeu se situe concrètement aux confins de la neurologie, de la psychiatrie et de la gériatrie. Insister sur la spécificité de la maladie d'Alzheimer, est-ce en faire un paradigme ou bien est-ce la stigmatiser davantage? Attention à ne pas créer une entité à part à propos de laquelle nous aurions du mal à réfléchir.

«On peut aller vers des personnes qui ne se plaignent pas. Encore faut-il agir d'après des critères et des valeurs. »

Les pratiques évoluent rapidement. Les médecins généralistes, les experts et les chercheurs ont à réviser leurs positionnements. Il leur incombe de faire attention aux attentes des patients et de leurs entourages en matière d'information. Parfois, ils ne désirent simplement qu'un accompagnement approprié ou bénéficier d'une écoute. C'est cela qui importe car les mouvements d'idées font souvent la part belle aux effets de mode. Nous le constatons sur Internet, comme dans la pratique médicale quotidienne.

Pierre Bonhomme Une pluralité d'avis est à convoquer pour prendre la mesure d'un problème complexe. Le psychiatre a affaire à des personnes vivant une épreuve difficile et recherchant de l'aide. Après le culte de l'hétéro-évaluation objective, nous avons opéré un retour vers la parole du patient. De fait, les paroles constituent de précieux marqueurs.

La discussion a mis en lumière que c'est la subjectivité qui souhaite savoir, ou ne pas savoir. Elle a aussi souligné la nécessité de dépasser le dualisme sujet/objet, sujet/chercheur, en conciliant l'esprit de recherche avec le principe de bienveillance. Même s'il paraît quelque peu utopique du point de vue de la culture de la recherche objectivante, cet effort en vue d'appréhender un espace intermédiaire est salutaire. En effet, il vise le patient dans sa singularité.

Hervé Chneiweiss Notre point de départ était une sorte de postulat impossible. D'une part, le diagnostic est une démarche positive ayant pour but de mettre un nom sur une entité. D'autre part, la précocité du diagnostic le leste d'incertitudes parfois considérables. La multiplication des biomarqueurs à considérer accroît l'impression d'incertitude. La génétique, la biologie moléculaire et l'imagerie vont amener davantage de complexité. Si nous parvenons à faire passer l'idée que la démarche de recherche est à inscrire en amont du soin, alors nous pourrons nous réjouir d'avoir apporté une contribution très positive, dans un contexte d'évolution de la démarche diagnostique.

Pascal Antoine **Nous avons abordé de front deux blocs de réflexion autour du diagnostic, celui du bilan des pratiques cliniques actuelles et celui de l'anticipation sur l'avenir du diagnostic et du repérage de situations de risque sur le plan génétique**. Notre échange a permis de souligner la diversité des itinéraires, des chemins de soin possibles, la richesse des défis éthiques et la nécessité d'approfondir ce qui parait être des incohérences ou des paradoxes dans les vécus et les pratiques. Ces constats font naître trois axes d'efforts.

À l'échelle de la société, il appartient à notre organisation collective de faire face aux changements. Nous aurons besoin de compétences renouvelées, de personnes ressources, probablement des métiers actuels à redessiner et de nouveaux à faire émerger pour consolider les démarches cliniques existantes et faire face aux enjeux à venir. La créativité est ici essentielle.

À l'échelle des différents systèmes impliqués par la maladie, il a été question dans nos échanges de la sphère individuelle du malade, de la sphère familiale et de la sphère médicale.

« Nous ne raisonnons jamais que sur la base d'une connaissance scientifique que nous croyons exacte, à un moment donné, mais qui est susceptible de changer. Bien des vérités scientifiques sont provisoires. »

Nous avons aujourd'hui beaucoup à gagner à mieux comprendre les interactions entre ces différents systèmes. Enfin, à l'échelle individuelle, intrapsychique, la révélation de la présence d'une maladie ou le risque de survenue à terme d'une telle maladie constitue un bouleversement non seulement affectif mais également et surtout existentiel. Cette nouvelle implique un profond remaniement pour l'individu, à l'heure où la maladie entraîne le délitement de son identité. Plus que jamais des stratégies d'accompagnement respectueuses de la temporalité et des enjeux psychiques individuels sont à promouvoir.

Autres contributions

Une approche probabiliste — François Eisinger

Chef de Service de médecine de prévention, Département d'oncologie génétique et Laboratoire de biologie des tumeurs Institut Paoli-Calmettes, Marseille

1. **Concernant la terminologie notre position concernant les gènes de prédisposition aux cancers type BRCA (sein/ovaire) et MMR (Syndrome de Lynch) est de parler de « Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires… ». C'est le titre des deux ouvrages collectifs publié en 2005.**
   Comme écrit dans plusieurs textes je préfère réserver le terme de dépistage aux maladies et le terme d'identification pour les facteurs de risque.
   La terminologie « prise en charge » est plus large que « traitement » ; néanmoins, je la trouve néanmoins un peu « directive » et aujourd'hui j'écrirais plutôt « propositions de pris en charge ».

   Je n'aime ni l'adjectif « présomptif » ni l'adjectif « prédictif », j'aime assez « probabiliste » mais toute activité qui a trait au futur est probabiliste. C'est donc à la fois précis et quasiment tautologique.

   Je m'interroge dans ce contexte comme dans celui de la cancérologie sur le sens de « conseil génétique ». Pour moi il s'agit de conseils médicaux dont la génétique n'est qu'un outil partiel. De plus, les gènes ne sont pas la cible de ces conseils sauf dans une vision plus ou moins eugéniste/reproductif.

   Un des éléments des problèmes rencontrés est peut-être lié à la différence entre un diagnostique de nature qualitative, même s'il y a une incertitude entre oui et non mais comme, globalement, les diagnostiques sont des labels il n'y a pas d'autre valeur que oui et non, alors que la prédiction est structurellement quantitative.

2. **Ce que l'on peut percevoir globalement sur cette démarche/interrogation de l'identification (APOE4)/diagnostique précoce, c'est la pesanteur ou plutôt l'inertie des succès dans les maladies cardio-vas-**

culaires et certains cancers et leurs liens avec la volonté d'étendre le champ des ces interventions d'amont. Mais la question déjà en intra-discipline (cancer) et vers d'autres disciplines comme la neurologie est : « jusqu'où plus est-il mieux ? » (*cf*. I. Illitch).

3. Le cas particulier des troubles cognitifs est pour moi en partie le suivant. Dans la décision partagée, j'ai tendance à penser que les informations de nature biomédicale doivent jouer un rôle d'autant plus important que la menace est :
- d'autant plus probable
- d'autant plus précoce
- l'impact de la prise en charge majeur.

Je m'interroge sur la place réelle – et non affichée ou formelle – de l'autonomie de décision face à une péritonite appendiculaire (risque de décès rapide quasi certain et dont le traitement est très efficace).
En revanche, le médecin doit s'effacer et presque disparaître pour des pathologies :
- plus ou moins probables
- différées
- et dont l'impact de la prise en charge est incertain.

Dans ce cadre-là, l'autonomie des patients est considérable. Or, s'il s'agit de troubles cognitifs, on peut s'interroger sur la qualité des décisions prises. Cette remarque doit être nuancée par le fait même qu'un diagnostic très précoce doit être fait sur des personnes ayant des troubles cognitifs modérés.

Clarifier les enjeux
— Laurence Hugonot-Diener

Psychogériatre, Hôpital Broca, AP-HP, consultation mémoire CMRR Paris-Sud et à Mémorys (réseau Alzheimer du sud Parisien)

Il faudrait commencer par resituer de quelle période nous parlons quand nous faisons référence au diagnostic précoce et sur quoi nous nous appuyons (*cf*. les courbes en fin de texte, extraites de l'article EMC).

I. Interventions précoces, diagnostics précoces des pathologies neurologiques dégénératives : *clarifier leurs enjeux*, *leurs contextes alors que*, *encore trop souvent*, *les diagnostics sont faits* à *un stade modéré de la maladie*, *voire jamais*.

- **Entre savoir et pouvoir, quels dilemmes ?**

La notion « d'intervention » est plus large que celle de « diagnostic ».
Le *testing* débouche sur un diagnostic chez un patient ayant des symptômes.
Le *screening* se fait à large échelle, sans diagnostic à la fin. C'est aussi un dépistage large.

- **Le registre du diagnostic probabiliste**

Il s'agit d'une démarche diagnostique pluridisciplinaire pour donner un diagnostic probable ou de repérage. Ceci a pour vocation de conduire les médecins à agir ou intervenir à des temps différents selon qu'il s'agit de recherche ou de soins courants.

- **Le diagnostic, temps d'une rupture entre deux mondes**

L'annonce s'inscrit dans un schéma temporel qui articule des incertitudes initiales déclenchant des investigations successives avec l'usage de termes descriptifs censés lever progressivement ces incertitudes et la proposition d'un accompagnement. En définitive, un diagnostic et son annonce soulèvent un problème de partage entre deux mondes.

Si la famille d'un malade formule une demande, alors elle doit trouver réponse. L'aide apportée aux aidants est loin d'être un enjeu négligeable. Comment respecter dans ces circonstances la sphère intime de la personne dans le contexte d'une relation qui chemine dans des espaces exposés à l'investigation, voire à l'intrusion scientifique ?

II. Diagnostiquer précocement : démarche, indications, information et accompagnement

Critères de recevabilité et d'acceptabilité sociale de l'intervention précoce

Logiquement, un diagnostic doit être d'autant plus précoce que des facteurs de risques (par exemple cardiovasculaires ou gène Apo E4/4 et grand âge) sont à redouter. Une demande s'inscrit toujours dans un jeu de certitude/incertitude.
N'est-il pas plus aisé d'informer précocement, d'emblée, plutôt que tardivement? Ne devons nous pas réfléchir au décalage entre l'actualité de la réflexion scientifique et les pratiques médicales?
La connaissance contribue au soulagement des malades ou des aidants se posant des questions. On fait mieux face quand on comprend et cela permet au malade et à ses proches de mettre en place une prévention non médicale ni médicamenteuse tout à fait essentielle.

- Arbitrer entre droit de savoir et devoir dire

La première tâche de la médecine consiste à aider le patient et son entourage à comprendre et à prendre la mesure de ce qui leur arrive, afin de faciliter la meilleure adaptation possible. En effet, la maladie d'Alzheimer a pour caractéristique de porter d'emblée le soupçon sur l'identité et l'intégrité de la personne. Que veut-on savoir ? Les personnes n'ont pas d'intérêt démesuré pour un nom de maladie. Elles veulent savoir ce qu'il est possible de faire. À ce sujet, il existe un fossé entre la sentence du dévoilement de la présence de la maladie et l'ouverture de l'avenir.

- La délicate recherche de cohérence

Dans les études, la majorité des sujets déclarent qu'ils voudraient être informés de la réalité de leur état. Des aidants qui voudraient savoir pour eux-mêmes dans un tel cas déclarent pourtant préférer que leur proche malade ne soit pas informé de son propre état. Dans ce cas, on relève une incohérence entre la volonté de savoir pour soi et la volonté que l'autre sache pour lui-même. Les enjeux éthiques liés au droit de « savoir » appellent ceux du « devoir dire ».
Informer quelqu'un, c'est le placer dans une position particulière par rapport au savoir et au non savoir. On peut parler d'un droit de savoir comme d'un

droit de ne pas savoir. Nous voyons bien que ce qui est en cause, c'est une forme d'arbitrage. Restituer à l'autre la vérité d'une révélation qu'il a certes sollicitée dans l'ambivalence d'une demande, mais dont il ne sait au juste comment l'accueillir, peut constituer un acte de violence insupportable. Le diagnostic semble avoir l'avantage de la clarté et les non-dits bien des inconvénients. Toutefois, on ne peut pas affirmer que les avantages médicaux de la prise en charge surpassent d'autres enjeux, familiaux ou relatifs au changement de vie.

- La démarche diagnostique rend service, car elle clarifie

Une grave erreur collective de stratégie a été commise, lorsque les médecins généralistes n'ont pas été associés aux prescriptions des premiers médicaments destinés à retarder la progression de la maladie d'Alzheimer.
La démarche diagnostique rend service, car elle clarifie. Elle ne stigmatise pas forcément. Lorsque l'on mentionne le nom « Alzheimer », on doit ouvrir une démarche d'accompagnement.

Workshop n°2

le 19 mai 2014

Réflexions, concertations et propositions tirées du workshop organisé le 19 mai 2014 à la Fondation Médéric Alzheimer (Paris) par l'Espace national de réflexion éthique sur la maladie d'Alzheimer, l'Espace de réflexion éthique de la région Ile-de-France et le Laboratoire d'excellence DISTALZ.

Avant-propos
— Les enjeux, la méthode

Le workshop du 19 mai 2014 (Interventions précoces, diagnostic / n° 2) se situe dans la continuité de la réflexion entreprise le 4 avril 2013 dans le cadre du premier workshop. Des réunions préparatoires ont permis d'identifier les enjeux de cette seconde concertation que nous synthétisons ci-dessous.

Plan de l'avant-propos

1. Synthèse des échanges préparatoires
1.1. Un nouveau paysage biomédical : imagerie et biomarqueurs dans les démarches diagnostiques
1.2. Entre recherche et clinique
1.3. Recourir ou non aux tests et injonction à savoir
1.4. La place des incertitudes
1.5. Interroger la notion de «savoir anticipatoire»
1.6. Informer, communiquer
2. Questions retenues pour le workshop n° 2

1. Synthèse des échanges préparatoires

1.1. Un nouveau paysage biomédical : imagerie et biomarqueurs dans les démarches diagnostiques

Le contexte de ce workshop est celui d'un nouveau «paysage biomédical» dans lequel on identifie une évolution significative de statut des aspects cliniques et neuropsychologiques. En conséquence, les avancées scientifiques et médicales doivent être explicitées, tout comme leurs limites. Tel est le cas pour la place grandissante que prennent les différentes méthodes d'imagerie cérébrale (IRM anatomique et fonctionnelle ; TEP avec notamment marquage des plaques amyloïdes et prochainement de Tau).

Dans ce cadre, la place des biomarqueurs[1] est à interroger, notamment en les replaçant dans le processus du diagnostic multimodal rassemblant un faisceau d'argument conduisant vers un diagnostic de probabilité. Car il existe une hiérarchisation des outils diagnostiques dans une démarche globale qui doit être adaptée au patient *et* à *ses souhaits*, à *son aidant et* à *son environnement*, *et déboucher sur des actions* ((c'est ici que la notion de «timely diagnosis» – considérée dans programme ALCOVE (www.alcove-project.eu/) – prend tout son sens). *La place des biomarqueurs est* à *penser selon ces considérations et elle diffère selon que le patient demande un diagnostic avec 25/30 de MMS* (*ou un MMS au-dessus du seuil pathologique compte tenu de son niveau socio-culturel*) *ou lorsque l'on découvre une démence avancée* à *l'occasion d'une hospitalisation*. *Il apparaît que les biomarqueurs trouvent leur place dans certaines situations* (*notamment aux stades très légers*, *dans les cas atypiques*).

L'omniprésence de l'imagerie oblige à reconsidérer la place de la clinique et de la neuropsychologie. Pour la maladie d'Alzheimer, de nouveaux critères de diagnostic ont été proposés (critères de 2011 remplaçant les «anciens» critères de 2004 de démence de type Alzheimer). Ces nouveaux critères distinguent le stade démentiel du stade prédémentiel et du stade préclinique réservé à des situations de recherche. Ces distinctions en elles-mêmes posent déjà problème : le concept de maladie d'Alzheimer prédémentiel est-il acceptable ? De façon nouvelle par rapport aux critères de 2004, ces critères distinguent les aspects cliniques (les symptômes) du processus physiopathologique dont l'expression clinique peut être différente d'un malade à l'autre.
La place des biomarqueurs questionne les pratiques et les postures à adopter. Une nécessité semble apparaître lorsqu'il s'agit d'insister sur la notion de repérage et diagnostic précoce à partir d'une plainte (et non pas dépistage systématique sans plainte).

1.2. Entre recherche et clinique

La justification avancée d'accéder à un test pré symptomatique peut être celle de pouvoir bénéficier de l'inclusion dans une recherche. Il conviendrait de mieux cerner ce champ de la recherche au regard des représentations qui le confondraient avec celui des traitements. Les Centres Mémoires de Ressources et de Recherche (CMRR) ont à cet égard cette double fonction de recherche et de clinique. Pour autant la distinction entre recherche et clinique n'apparaît pas toujours évidente. Les CMRR ont-ils la capacité d'apporter le même suivi à tous les malades diagnostiqués à un stade pré symptomatique, qu'ils soient inclus dans une recherche ou non ?

1 Se référer notamment aux recommandations de l'OCDE.

Il existe en France un encadrement très clair quant à l'accès à un test pré symptomatique par la loi relative à la bioéthique de 2011[1]. Des consultations de génétique avec des équipes spécialisées sont dédiées depuis plus de 20 ans à accompagner les personnes "à risque" pour les aider à prendre la décision de faire ou ne pas faire le test et les accompagner après l'annonce du résultat.
La distinction n'est en effet pas évidente, et certaines personnes entrent dans des protocoles (pas forcément des essais thérapeutiques, mais des protocoles de recherche clinique qui nécessitent des examens plus réguliers que ce qui est proposé dans un suivi «classique») «pour bénéficier d'un suivi plus régulier» parce qu'elles sont angoissées. Cela les réconforte de se sentir «prises en charge» de manière «plus intensive». Mais il y a une nécessité de ne pas alimenter les inquiétudes, d'où l'importance d'être précis dans la transmission de l'information.

L'inclusion dans la recherche peut se faire sans que la personne ne connaisse son statut. Cette démarche ne devrait pas être «banalisée» car elle implique la personne dans ce qu'elle est, et ainsi se pose la question d'un accompagnement psychologique. Faudrait-il proposer systématiquement une rencontre avec un psychologue? Si oui, en aurait-on les moyens?

1.3 Recourir ou non aux tests et injonction à savoir

Une première distinction doit être opérée entre l'intention déclarée par les individus de recourir aux tests – particulièrement forte dans le cas de la maladie d'Alzheimer (EREMA-SOFRES, 2013) – et le recours effectif aux tests. Une étude sur la maladie de Huntington fait état d'un écart important entre ces deux paramètres (20 % des personnes ne veulent pas connaître leur statut)[2].

Le désir de savoir est souvent très fort et cela semble être une caractéristique à la fois humaine mais aussi culturelle avec une valorisation du savoir sur l'ignorance pour mener l'action. Ainsi le désir de savoir déguise parfois une injonction implicite à savoir. Dans ce sens, il convient de souligner l'importance de toutes les formes d'injonctions sociale et familiale, d'incitations économiques et d'obligations juridiques à savoir (loi de bioéthique de 2011 obligeant à informer les proches des personnes potentiellement à risque;

1 Article L1131-1. Modifié par la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011, art. 2 : «L›examen des caractéristiques génétiques d›une personne ou son identification par empreintes génétiques sont régis par les dispositions du chapitre III du titre Ier du livre Ier du code civil et par les dispositions du présent titre, sans préjudice des dispositions du titre II du présent livre. Toutefois, lorsqu›il est impossible de recueillir le consentement de cette personne ou, le cas échéant, de consulter la personne de confiance mentionnée àl'article L. 1111-6, la famille ou, à défaut, un de ses proches, l›examen ou l›identification peuvent être entrepris à des fins médicales, dans l›intérêt de la personne.»

2 Goizet, C., Lesca, G., & Durr, A. (2002). Presymptomatic testing in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxias. Neurology, 59, 1330-1336.

devoir d'informer surtout dans le cas où le bénéfice sanitaire est avéré). Des dilemmes risquent d'apparaître entre le respect du droit (de la liberté) de ne pas savoir et le devoir d'informer, surtout en cas de bénéfice sanitaire, que ce bénéfice soit dû à des interventions médicales ou à la socialisation des personnes.

De fait, il est parfois difficile d'expliquer aux personnes qu'il n'y a pas forcément de bénéfice médical au fait de savoir. Elles le savent parfois intellectuellement mais ne l'ont pas intégré suffisamment pour y réfléchir. C'est aux professionnels de leur proposer les espaces-temps nécessaires à cette réflexion. On observe qu'avec l'accompagnement, la majorité des personnes qui, au départ, voulaient savoir (on ne prend même pas en compte ceux qui ne sont pas venus consulter) décident finalement de faire ce que Marcela Gargiulo nomme « l'éloge de l'incertitude ».

Plusieurs nouvelles questions émergent de ces constats : Quel accompagnement mettre en œuvre pour révéler un statut de malade potentiel ? Comment inventer de nouvelles consultations dédiées ? Le statut de « malade potentiel » doit-il être réservé uniquement à la personne elle-même à l'exclusion totale de ses proches ?

Le recours aux tests tient aussi aujourd'hui à l'usage de bases de données privées (23and me, etc.) qui font émerger de nouveaux marqueurs validés scientifiquement a posteriori (dans la maladie de Parkinson notamment) avec de fortes controverses quant à leur validité[1]. Assiste-on à une démédicalisation de l'accès au diagnostic, à de nouvelles pratiques sociales du test ? Comment analyser la demande sociale émergente de « contrôle personnel de son avenir » ? En tout cas, ces nouvelles pratiques apparaissent comme un symptôme d'une forme malaise dans la société à partir duquel il convient de réfléchir.

1.4 La place des incertitudes

Dans les démarches diagnostiques, la prise en compte de l'incertitude reste centrale. De fait, il convient d'insister sur l'idée que les tests ne délivrent que des probabilités et non (encore ?) des certitudes. D'où l'effort à consacrer aux modalités d'information des patients : une grande qualité de l'écrit et peut être de nouveaux modes d'information plus actuels comme la vidéo.

1 On pourrait évoquer le rôle de curseur social de la règle de droit dans l'émergence de cette offre et de cette demande. La loi permet de limiter ce qui peut être techniquement être fait, dans les tests génétiques en accès libre c'est exactement ce qui vient de se produire puisqu'il y a quelques semaines la FDA a interdit à 23and de continuer à fournir des tests génétiques en ligne car ils ne respectaient pas la législation sur les dispositifs médicaux. À côté de cela 23and vient d'obtenir un brevet dans le Parkinson, c'est donc paradoxal !

Plus précisément, l'incertitude doit être distinguée du risque. Là où le risque (objectif vs subjectif) est mesuré et mesurable dans une perspective probabiliste, l'incertitude ne l'est pas. Le risque est, d'une certaine façon, une incertitude quantifiée. D'où l'importance de l'accompagnement étalé dans le temps et multidisciplinaire car si, intellectuellement, cette information apparaît comprise, elle est bien souvent peu ou mal intégrée psychiquement. Cet aspect est constaté cliniquement en génétique.

Et au-delà de cette difficulté à accueillir l'incertitude, l'annonce du risque peut aussi ê*tre source de malentendu*s. La distinction entre risque perçu et risque réel est alors problématique : « La compréhension objective du concept abstrait qu'est le risque encouru est souvent difficile pour le consultant[1] ». Lorsqu'un patient entend le médecin évoquer un risque de 50 %, il superpose à cela une représentation subjective de ce risque chiffré. Chaque individu réagit à la statistique abstraite selon sa singularité. J. Frezal et M.-L. Briard l'expliquent ainsi : « Nous prenons tous les jours des risques sans les expliciter, ni même en avoir conscience ! Chacun vit le risque selon son degré d'optimisme : un couple sera effaré par la prise de risque d'un sur quatre, et un autre n'y verra qu'une probabilité de trois sur quatre d'avoir un enfant normal. »
Chaque personne va assimiler l'information objective que le généticien lui livre à son rythme. Cette singularité ne dépend ni du niveau d'étude, ni des capacités intellectuelles de l'individu. Ce qui prévaut, c'est le risque subjectif, le risque tel qu'il est vécu. Le risque subjectif est une croyance irrationnelle du risque encouru fondée sur une narration, c'est-à-dire un récit personnel, qui a pour fonction d'inscrire ce risque dans l'histoire familiale[2].
De cette tension entre le discours médical et le vécu de chaque personne peut naître une confusion entre ce qui a été formulé par le généticien et ce qui a été compris par la personne qui consulte, mais aussi entre ce qu'elle tente de transmettre au médecin et ce que ce dernier comprend réellement.

1.5. Interroger la notion de « savoir anticipatoire »

Le caractère inédit de ces possibilités d'anticipation réside dans l'avènement de responsabilités nouvelles liées au savoir. Délivrer comme disposer d'un savoir ne s'avère jamais neutre. C'est le rôle des professionnels que de l'expliciter aux personnes désireuses de savoir.
Ainsi la formule « connaître pour agir » peut s'avérer inopérante faute de traitements adaptés. Si le savoir devrait être en mesure de déterminer une forme d'action, l'automaticité n'est pas de mise. On peut évoquer à ce propos la notion de « responsabilité épistémique » proposée par Léo Coutellec, portant notamment sur le savoir à créer, à transmettre, et sur l'interrogation

1 Voir Briard M. L.

2 Voir Gargiulo M., Dürr A.

relative à son usage. Quel type de relation au pouvoir cette circulation de savoirs induit-elle ?

Cette notion est effectivement fondamentale. Elle concerne une grande partie du débat sur le diagnostic précoce. Nous constatons en France un recul très marqué des motivations pour un diagnostic précoce (- 3 points sur le MMS moyen à la première consultation mémoire en 3 ans selon la BNA). L'argument « éthique » souvent avancé par les détracteurs du diagnostic précoce est souvent basé sur l'absence d'argument pour engager une personne dans une démarche diagnostique coûteuse en temps, en énergie, en argent, avec un risque de réaction dépressive, alors qu'il n'y a pas de thérapeutique médicamenteuse efficace.

Or le questionnement éthique pourrait être totalement renversé. Aussi peut-on trouver un moyen didactique de présenter et de discuter un « trépied » se basant sur les séries de questions suivantes :
L'accès précoce au diagnostic permet-il un accès à un parcours de soins (comprenant des thérapies non médicamenteuses et médicamenteuses) qui améliore la qualité de vie, et repousse peut-être les stades sévères ou du moins la mise en institution ?
L'accès précoce au diagnostic augmente-t-il les chances de pouvoir exprimer des demandes de mesures anticipées ?
L'accès précoce au diagnostic permet-il un meilleur accès la recherche à visée curative ? Les essais thérapeutiques actuels concernent en effet les stades légers. Un patient ou une famille peut-elle reprocher secondairement un manque d'investissement diagnostique de la part du médecin traitant à un moment où un patient avait encore une chance d'exprimer ses demandes et d'accéder à ce type de recherche ?

1.6. Informer, communiquer

De tous les constats précédents semblent émerger un aspect essentiel, celui d'une bonne information. Celle-ci passe par une première distinction entre le fait de communiquer autour du processus biologique (potentialité) et communiquer sur la maladie elle-même. Alors que le diagnostic intervient de plus en plus tôt, dans la phase préclinique, quelle information apporter à une personne qui n'éprouve aucune difficulté spécifique et quel accompagnement pluridisciplinaire peut on offrir à cette personne ? À ce stade, informer uniquement sur le risque potentiel de développer ultérieurement une maladie neurologique dégénérative suffit-il, ou est-il nécessaire de communiquer aussi sur les conséquences de la ou les maladies qui pourraient éventuellement se développer afin de permettre d'anticiper un certain nombre de décisions (vie professionnelle, vie personnelle, directives anticipées, etc.) ?

Plus largement, nous constatons une connaissance très limitée des maladies neurodégénératives aussi bien de la part du public que de la communauté médicale et soignante non spécialisée en neurologie. A la différence de la maladie d'Alzheimer, les pathologies rares comme la maladie de Huntington, l'ataxie de Friedriech, la paralysie supranucléaire progressive, l'atrophie multisystématisée, ou même la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) sont très peu connues (leurs noms le sont tout au plus). Cela infère sur la façon de communiquer : l'asymétrie de la relation entre médecin et personne confrontée à la maladie ou à son éventualité est beaucoup plus forte lorsque ce dernier ne connait pas du tout la maladie. Une telle observation est à nuancer pour les maladies génétiques à transmission dominante dans lesquelles il y a un contexte familial. Mais dans tous les cas, une juste information semble être une condition nécessaire à l'expression des souhaits et des besoins spécifiques de chaque personne confrontée à la maladie.

Il est également important d'informer et de former l'entourage familial et soignant sur les troubles cognitifs et les modifications du comportement spécifiques à chaque maladie, afin d'améliorer l'écoute, la communication, l'accompagnement, et ainsi tenter de réduire l'anxiété des patients et des aidants en anticipant l'évolution de la maladie.

2. Axes retenus pour le workshop 2

A la suite de ces quelques réflexions préliminaires, plusieurs axes de réflexion ont été retenus pour ce deuxième workshop :

I. Maladie d'Alzheimer : les contributions nouvelles de la neuropsychologie et de la neuro-imagerie

II. Approche éthique du diagnostic précoce

III. Diagnostics précoces et responsabilité épistémique

IV. Ce que peut signifier l'incertitude en contexte diagnostique

Une synthèse du workshop : de l'ambiguïté des progrès de la connaissance scientifique — Léo Coutellec

Chercheur en philosophie des sciences, pôle recherche, Espace de réflexion éthique/IDF, Laboratoire d'excellence DISTALZ

« Manifestement, nous avons enregistré des progrès considérables et on perçoit un enthousiasme légitime dans la communauté scientifique. Pourtant, le champ de l'incertitude s'est élargi, comme si le progrès scientifique avait accru une forme d'inconfort. » — Francis EUSTACHE

De riches contributions et des échanges tout aussi exigeants que respectueux nous auront permis une nouvelle fois de démontrer que seule la mise en partage de réflexions et d'expériences plurielles peut nous permettre d'avancer en cohérence. Cette journée nous donne l'occasion d'affirmer, avec une certaine inquiétude mais non sans espoir, que le défi majeur auquel nous devons faire face collectivement est celui d'une évolution, voire d'un renouvellement du cadre conceptuel avec lequel nous pensons habituellement ce qui se nomme « la maladie d'Alzheimer ». A cet effet, nous identifions une série de déplacements conceptuels qui sont autant de tensions visibles ou sensibles qui impactent directement, et parfois brutalement, les pratiques de recherche et de soin.

1. Données, informations, connaissances : le spectre de la confusion

« Les changements de société s'accélèrent. Immanquablement, les professionnels auront à gérer au quotidien les informations produites aisément par les très nombreux tests. » — Laurent CLÉRET DE LANGAVANT

La recherche de bio-marqueurs de la maladie d'Alzheimer, corrélée à l'utilisation croissante de l'imagerie médicale, génère une multiplication impor-

tante des données à la disposition des chercheurs et des cliniciens. Données d'imagerie, données neurologiques, données génétiques s'ajoutent aux données des consultations neuropsychologiques, aux données de santé habituellement recueillies et aux données sociales, comme le suggère Aline Corvol, pour être en cohérence avec la définition élargie de la santé promue par l'OMS. Mais au-delà des voies médicales pour la récolte de ces données, nous devons également prendre en compte un fait social important : avec Internet, il sera de plus en plus facile de réaliser son profil génétique, comme tel est déjà le cas en Californie. La multiplication des tests qui ne s'inscrivent pas dans les circuits médicaux classiques sont un fait majeur à considérer.

Sans affirmer avec certitude l'entrée des études Alzheimer dans l'ère du *Big Data*, la question fondamentale qui se pose est bien la suivante : comment intégrer l'hétérogénéité des données issues de la physiopathologie, de la neuropsychologie et du vécu du patient et de ses proches, et issues de sphères plurielles (recherche, clinique, société) ? Comment faire émerger de cette hétérogénéité de données des informations pertinentes en vue de construire des connaissances solides ? Cette problématique de l'accumulation grandissante de données hétérogènes semble être commune à toutes les sciences contemporaines comme le démontre l'engouement, plus ou moins justifié, pour les démarches dites de *Big Data*. A l'occasion du workshop, les réponses ont été assez contrastées. Lorsque pour certains cette situation est créatrice d'incertitude et de brouillage de frontières, d'autres y voient plutôt la concrétisation d'une alliance productive entre recherche et clinique. Au fond, ce que révèle cette difficulté à intégrer des données hétérogènes afin d'en tirer une cohérence en vue d'un diagnostic solide, c'est bien l'enjeu de penser les reconfigurations et les tensions disciplinaires.

2. Démarches diagnostiques : la difficile et nécessaire interdisciplinarité entre recherche, clinique et soin

2.1 Neuropsychologie et neuro-imagerie : l'enjeu des biomarqueurs

Bien que la place centrale de la neuropsychologie dans les démarches diagnostiques fût fréquemment réaffirmée au cours de cette journée – du fait, notamment, de l'importance de bien comprendre les mécanismes de la mémoire épisodique –, ses liens avec les autres disciplines n'en sont pas moins problématiques dans cette période de déplacements disciplinaires. Qu'en est-il de la pratique diagnostique de neuropsychologie avec l'accroissement de la neuro-imagerie ? Cette dernière modifie-t-elle la place de la neuropsychologie dans l'appréhension de la maladie et l'accompagnement des malades ? Plus largement, c'est la place des biomarqueurs qui semble modifier profondément le paysage de compréhension de la physiopatholo-

gie de la maladie d'Alzheimer, et toutes les disciplines et pratiques en sont impactées.

La neuropsychologie se trouve ainsi prise entre deux exigences, parfois contradictoires : celle de maintenir dans sa pratique la singularité de la rencontre entre le patient et le clinicien, mais aussi celle de prendre en compte les difficultés d'évaluation engendrées par cette grande diversité de situations individuelles qui rend parfois caducs les tests standardisés et normalisés. Ainsi, s'il semble se dégager des débats une nécessité de partager les expertises disciplinaires (entre neuropsychologie, neuro-imagerie, psychiatrie, etc.), la tension entre généricité (des tests, des biomarqueurs, etc.) et diversité (des situations) reste assez problématique. C'est aussi l'expression d'une tension entre recherche et clinique. De là émergent des distinctions qui sont autant de discernements utiles, mais dont il reste à discuter la portée, par exemple entre diagnostic neuropsychologique et diagnostic de lésions.

2.2 La place de la psychiatrie : un enjeu de caractérisation de la maladie

Un autre niveau de difficultés interdisciplinaires a été identifié autour de la psychiatrie, notamment par le constat du manque d'implication des psychiatres dans les démarches diagnostiques et dans les soins aux malades Alzheimer. Pour certains, si la considération de la maladie d'Alzheimer comme maladie neurologique dégénérative a du sens au niveau de la recherche (la maladie étant essentiellement considérée selon un substrat somatique), un rapprochement avec les autres maladies psychiques semble avoir du sens du point de vue du soin. Là aussi, de nouveau, nous identifions une tension entre recherche et soin. Cette réflexion vise à considérer plus globalement une série de maladies neuro-dégénératives avec des conséquences psychiatriques. Ainsi, la psychiatrie, comme la neuropsychologie, aurait toute sa place dans les démarches diagnostiques et thérapeutiques.

Toutefois, certains participants constatent qu'une forme de barrière s'est érigée entre neurologie et psychiatrie rendant difficile l'intégration de cette dernière dans un processus interdisciplinaire (composant avec la neurologie, neuropsychologie, psychiatrie). Parmi les raisons, il y a probablement le regard péjoratif que porte la société respectivement sur la folie et la perte des facultés cognitives. Il y a aussi le consensus qui semble se dégager de considérer la maladie d'Alzheimer selon un processus principalement somatique de dégénérescence du système nerveux central. Ainsi, en toile de fond de ces tensions disciplinaires se joue donc l'enjeu majeur de la caractérisation de la maladie d'Alzheimer comme maladie neuro-dégénérative ou maladie mentale, enjeu que cristallise aussi l'usage ou non du terme de « démence ». La formulation « maladie neuro-dégénérative à conséquence psychiatrique »

semble ouvrir à un dépassement de ce nœud sans toutefois lever toutes les tensions. Car au-delà de ces considérations disciplinaires, ce sont bien des pratiques et des approches cliniques très différentes qui s'expriment et dont la convergence reste à construire.

2.3 L'indispensable place de la gériatrie

Dans le souci d'un accompagnement singulier et d'une attention éthique, la place de la gériatrie a été réaffirmée. Pourtant, il est rappelé que la gériatrie manque de moyens et de personnel. Aussi, la représentation même de la maladie semble impacter sur la façon dont la gériatrie peut s'en emparer. A ce titre, certains participants estiment qu'une barrière invisible s'est formée, trop de praticiens de terrain ayant estimé que cette pathologie du cerveau n'était pas de leur ressort direct. De fait, la complexification de la compréhension de la maladie, la multiplication des données, des biomarqueurs, la médicalisation croissante, peuvent avoir pour effet de créer une distance avec les pratiques de soin.

3. De la légitimité et de la justification des diagnostics précoces

> «Ne faudrait-il pas employer un autre mot que celui de «diagnostic»? Le grand public l'assimile trop souvent à une parole certaine. Dans notre perspective, le diagnostic est indissociable d'une forme d'incertitude, puisque nous discutons de maladies évolutives. N'hésitons pas à reconnaître que ce terme est devenu inaudible.»
> — Catherine OLLIVET

Ce que nous suggèrent les constats précédents, c'est que l'idée même de diagnostic est à repenser, et ceci d'autant plus lorsqu'il s'agit des diagnostics à prononcer précocement. Nous savons que la réalisation de ces diagnostics est intimement liée à l'usage de biomarqueurs. En conséquences, toutes les tensions disciplinaires - entre recherche, clinique et soin - peuvent se mesurer à l'aune des enjeux liés aux diagnostics précoces. Ici, nous identifions plusieurs registres de justification de ces diagnostics engagés précocement.

3.1 Une justification en contexte de recherche

La principale justification d'une intervention précoce est liée à l'hypothèse physiopathologique actuellement dominante selon laquelle la neuro-dégénérescence serait liée aux dépôts de plaques amyloïdes et à la présence de protéines Tau pathologiques. Selon Pierre Krolak-Salmon, « l'efficacité des thérapeutiques n'est concevable qu'avec des anticorps agissant avant que des dégâts neuronaux majeurs ne soient causés. On ne peut espérer d'efficacité significative si on laisse la formation des plaques amyloïdes s'engager trop loin ». Ainsi, l'attention de la communauté scientifique s'est déplacée vers les stades légers de la maladie, incitant à un diagnostic le plus précoce possible. Dans cette perspective, la baisse du niveau MMS de la première consultation au sein des CM2R est jugée inquiétante. L'enjeu est bien celui d'intégrer en recherche des individus faiblement évolués dans la maladie.

3.2 Une légitimité discutée du diagnostic précoce en contexte clinique

Si la légitimité du diagnostic précoce semble peu discutée dans un contexte de recherche, sous condition de consentement, la situation est bien différente en contexte clinique. En l'absence de démarches thérapeutiques efficaces, certains pensent inutile, voire dangereux, de procéder à un diagnostic précoce. Il semble évident pour les participants que toute investigation précoce est intimement liée aux possibilités de prévention et d'accompagnement des patients. Existe-t-il des bénéfices réels au diagnostic précoce, hormis celui de satisfaire à un « droit de savoir » ? Accélérer la révélation d'une évolution pathologique peut être générateur de violence si nous ne mettons pas en place des éléments concrets quant à l'accès à des soins, à des dispositifs d'anticipation et à la recherche. Ceci est confirmé par Emmanuel Hirsch : « Il est vrai qu'un diagnostic précoce peut être considéré comme prématuré dès lors qu'il est posé comme l'annonce d'un verdict sans appel face auquel la personne ne sait que faire et la société offre des recours encore insuffisants ».

Mais cette distinction entre contexte de recherche et contexte clinique serait confortable si elle n'était pas artificielle. Car l'enjeu semble bien aujourd'hui d'avancer dans des diagnostics précoces en recherche clinique. Ainsi, la précocité du diagnostic interroge surtout le temps du diagnostic (notamment avec la notion de *timely diagnosis*). Selon Pierre Krolak-Salmon, « si nous souhaitons être en cohérence avec la recherche de traitements étiopathogéniques, alors nous avons besoin de diagnostics de plus en plus précoces, par exemple formulés à des moments où le MMS est quantifiable à 20-22. En deçà, on imagine mal un patient bénéficier de thérapeutiques à visées curatives sur la base des idées actuelles ». La frontière entre recherche et clinique est poreuse et si cela peut créer quelques difficultés dans le cas des diagnostics précoces, il est évident que le défis collectif auquel nous

devons faire face est celui d'une meilleures inter-compréhension et coordination entre les différents acteurs, en évitant que certains savoirs soient synonymes de prise de pouvoir.

4. Un «tableau pathologique» complexe : absence de clarté causale et dé-corrélations multiples

> «Le faisceau des arguments cliniques s'élargit. L'importance des indicateurs de processus physiopathologiques va croissant et la précocité du diagnostic est de plus en plus recommandée. Les modèles explicatifs sont plus que jamais en compétition et remis en question, des essais cliniques prometteurs mis successivement en échec. La période actuelle parait une transition sur le plan de la recherche, des connaissances, des pratiques et de la prise en charge.»
> — Pascal ANTOINE

Les échanges ont permis de mettre en évidence une série de découplages qui sont autant de défis pour une bonne compréhension des mécanismes physiopathologiques de la neuro-dégénérescence et dont l'impact sur la façon de penser un diagnostic est fondamental. Les tensions que nous avons mises en évidence précédemment sont en quelque sorte exacerbées par les constats qui suivent.

En premier lieu, il n'existe pas de corrélation simple et évidente entre diagnostic physiopathologique (notamment lié à l'usage de biomarqueurs) et diagnostic clinique. Par exemple, il existe des sujets cliniquement sains, mais positifs à la lumière du marqueur PiB. Comme le souligne Rosa Caron, «il peut y avoir des signes cliniques sans qu›il y ait d›anomalies cérébrales. Inversement, un sujet en apparence complètement «sain» peut présenter des lésions cérébrales». Pierre Krolak-Salmon nous rappelle que dans le contexte des pathologies dégénératives liées à l'âge, «30 % des sujets indemnes de maladie présentent des marqueurs positifs à l'âge de 80 ans». Et Aline Corvol d'ajouter que l'on sait maintenant qu'on trouve des protéines tau altérées dans le cerveau de toute personne âgée de plus de 40 ans et que les mêmes lésions anatomopathologiques peuvent donner des tableaux cliniques très différents. En conséquence, la présence de plaques amyloïdes n'était pas signifiante à elle seule. Face à cette situation d'absence de clarté causale, certains participants s'accordent pour redonner une primauté à la clinique (neuropsychologie) face aux bio-marqueurs (physiopathologie) et réserver ces derniers aux démarches de recherche.

Mais si le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ne peut évidemment pas être un diagnostic strictement biologique, il faut, selon F. Eustache, tenir compte de l'évolution des données scientifiques pour comprendre au mieux la réalité. Car si les corrélations entre signes cliniques et biomarqueurs ne sont pas strictement établies, il convient aussi de souligner que les signes cliniques ne sont pas certains, y compris ceux liés à la mémoire épisodique. Selon lui, « confronter les résultats de l'examen neuropsychologique avec ceux des méthodes récentes d'investigation scientifique est absolument indispensable et relève d'un devoir éthique ». Car le panel diagnostique s'est considérablement élargi, notamment au moyen de l'imagerie et des nouveaux biomarqueurs, avec leur sensibilité et spécificité propres, ayant pour conséquence de prononcer un diagnostic positif dans 9 situations de maladie sur 10, comme le souligne Laurent Cléré de Langavant. Il y a probablement un enrichissement réciproque à rendre explicite entre la recherche et la clinique, malgré les difficultés actuelles pour construire une cohérence.

4.1 La nécessité de renouveler notre approche de la maladie

Plus fondamentalement, nous sommes en présence d'une difficulté à comprendre la maladie avec un certain détachement par rapport au concept classique de maladie : il n'y a pas de distinction franche entre normal et pathologique, pas de lien direct entre le facteur causal et l'expression clinique. Beaucoup de participants l'ont exprimé : nous vivons une période de transition majeure dans la compréhension de la maladie d'Alzheimer. Ceci est bien résumé par Pascal Antoine : « Le faisceau des arguments cliniques s'élargit. L'importance des indicateurs de processus physiopathologiques va croissant et la précocité du diagnostic est de plus en plus recommandée. Les modèles explicatifs sont plus que jamais en compétition et remis en question, des essais cliniques prometteurs mis successivement en échec. La période actuelle paraît une transition sur le plan de la recherche, des connaissances, des pratiques et de la prise en charge ».

Ce qui semble se dégager c'est un besoin de renouveler notre approche de la maladie, qui est aussi un renouvellement de notre conception de l'objet « Alzheimer ». Finalement, de quoi parle-t-on ? A cette question, le concept d'objet intégratif fut proposé pour souligner le caractère non synthétisable de cet objet laissant ouvertes des zones d'incertitudes, d'imprévisibilité. Avec un tel objet, l'enjeu n'est pas tant d'essayer de le recouvrir complètement en faisant converger l'ensemble des expertises disciplinaires disponibles, mais plutôt de partager le plus précisément possible ce que nous ne savons pas sur cet objet.

4.2 Un nouveau type de responsabilité

Le contexte mouvant et incertain des savoirs liés au diagnostic et à la compréhension de la maladie d'Alzheimer nous invite à considérer un nouveau type de responsabilité. Ce qui a été appelé une « responsabilité épistémique » interroge la façon dont les savoirs sont créés, dans quel contexte et pour quels objectifs. Elle implique une démarche éthique non plus seulement en aval, lorsqu'il s'agit d'évaluer l'impact des savoirs sur les patients, mais aussi, et en même temps, une attention éthique en amont du soin, à l'endroit où les savoirs se constituent et déterminent notre représentation de la maladie et du soin.

La réflexion sur notre responsabilité face aux nouveaux savoirs se cristallise lorsqu'il s'agit d'appréhender la place et le rôle de l'incertitude dans les démarches diagnostiques. A cet effet, le détour sur l'exemple de la maladie de Huntington fut très éclairant. Des discussions, nous pouvons tirer la conclusion suivante : la supposée neutralité des savoirs est à proscrire, nous devons plutôt nous engager dans une explicitation fine des enjeux et des valeurs qui leur sont associés afin de gérer au mieux ce qui a été appelé les « déterminations du savoir ». Ici, un constat s'impose pour nos réflexions futures : les enjeux épistémologiques sont intimement liés aux enjeux éthiques. Et pour le dire autrement, ce qui fut l'enseignement principal de ce workshop est l'insistance des participants pour interroger la *pertinence des savoirs*, étant entendu que le terme de « pertinence » relève tout autant d'une attention éthique que d'une exigence épistémologique.

Présentation des participants

Pascal Antoine
Professeur de psychopathologie, laboratoire URECA EA 1059, Labex DISTALZ, université Lille 3

Rosa Caron
Maitre de conférences HDR de psychopathologie et psychologie clinique, université Lille 3

Laurent Cléret de Langavant
Neurologue, CHU Henri Mondor, AP-HP

Hervé Chneiweiss
Directeur de recherches au CNRS (DR1), neurobiologiste et neurologue, Directeur du laboratoire Neuroscience Paris Seine UMR8246 CNRS/U1130 Inserm/ UMCR18 Université Pierre et Marie Curie Paris France, président du comité d'éthique de l'INSERM

Aline Corvol
Gériatre, CHU de Rennes, Docteur en éthique médicale, chercheur associé au centre de recherche sur l'action politique en Europe

Léo Coutellec
Chercheur en philosophie des sciences, Espace éthique Ile-de-France, Laboratoire d'excellence DISTALZ

Carole Dufouil
Neuroépidémiologiste, directrice de recherche INSERM U708 et CIC-EC, université Bordeaux 2

Anne-Marie Ergis
Responsable du master psychologie gérontologique, responsable de l'équipe neuropsychologie du vieillissement, EA 4468, Institut de psychologie, université Paris Descartes

Francis Eustache
Directeur d'études à l'EPHE, directeur de l'Unité de recherche U1077 INSERM-EPHE-Université de Caen/Basse-Normandie, directeur général du GIP Cyceron, membre du conseil d'orientation de l'Espace de réflexion Eéthique de Basse-Normandie

Thierry Gallarda
Psychiatre, Hôpital Sainte-Anne, Paris

Marcela Gargiulo
Maître de conférences, université Paris Descartes, Institut de myologie et Département de génétique, CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Emmanuel Guiliano
Psychologue, neuropsychologue, Hôpital Sainte-Anne, Paris

Fabrice Gzil
Philosophe, responsable du pôle études et recherche, Fondation Médéric Alzheimer

Jérôme Goffette
Maître de conférences en philosophie, S2HEP (EA 4148), université Claude Bernard Lyon 1

Chloé Hamant
Sociologue, chargée de recherches, université Claude Bernard Lyon 1

Emmanuel Hirsch
Professeur d'éthique médicale, université Paris Sud, directeur de l'Espace éthique Ile-de-France et de l'EREMA, Laboratoire d'excellence DISTALZ

François Hirsch
Responsable de la mission éthique de l'INSERM et adjoint au directeur de l'Itmo Technologies pour la santé de l'alliance Aviesan, en charge de l'éthique et de la réglementation

Pierre Krolak-Salmon
Professeur des universités, neurologue, CMRR, CHU de Lyon

Julie Lesueur
Psychologue clinicienne, CHRU de Lille

Agnès Michon
Praticien hospitalier, Département de neurologie, Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer, CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Catherine Ollivet
Présidente de France Alzheimer 93, conseillère de l'Espace éthique Ile-de-France

Pierre-François Pradat
Praticien hospitalier, service de neurologie, CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Emmanuelle Rial-Sebbag
Chargée de recherche Inserm, juriste dans l'équipe 4 de l'UMR 1027 INSERM / université Toulouse III - Paul Sabatier

Vianney Mourman
Équipe mobile de soins palliatifs, Hôpital Lariboisière, AP-HP

Paul-Loup Weil-Dubuc
Chercheur en philosophie morale, Espace éthique Ile-de-France, Laboratoire d'excellence DISTALZ

Autres contributeurs

Jean-Philippe Brandel
Neurologue, responsable de l'unité James Parkinson, Fondation ophtalmologique Rothschild, Paris

Jacques Gaucher
Professeur des universités, psychologue clinicien, université Lyon 2

Laurence Hugonot-Diener
Psychogériatre, Hôpital Broca, AP-HP, consultation mémoire CMRR Paris Sud et réseau Mémorys (Paris centre et sud)

Groupe de relecture

Maddalena Chataignier
Espace éthique Ile-de-France

Patrice Dubosc
Espace éthique Ile-de-France

Anne-Marie Duguet
Maître de conférences à la faculté de médecine de Toulouse, membre de l'unité Inserm 558

Laurence Hugonot-Diener
Psychogériatre, Hôpital Broca, AP-HP, consultation mémoire CMRR Paris Sud et réseau Mémorys (Paris centre et sud)

1

Maladie d'Alzheimer : les contributions nouvelles de la neuropsychologie et de la neuro-imagerie

1— Vers un « diagnostic » plus précoce : enjeux éthiques, Francis Eustache

Il m'a été proposé de dresser le nouveau paysage du diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer, à travers le prisme de deux disciplines : la neuropsychologie et la neuro-imagerie. A bien des égards, cette nouvelle situation apparaît problématique. En préambule aux développements ultérieurs, on soulignera que la neuro-imagerie modifie la place de la neuropsychologie dans l'appréhension de la maladie et l'accompagnement des malades. Naturellement, de très nombreuses disciplines (biologie, épidémiologie, neurologie, etc.) sont également impliquées dans cette réflexion générale.

A un stade prédémentiel, le sujet se plaint car ses performances baissent tout en restant dans les normes. Il existe ensuite un trouble des fonctions exécutives avec une perte de l'initiative puis un trouble de la mémoire épisodique.

Le critère clinique fondamental de l'atteinte de la mémoire épisodique

La neuropsychologie est essentielle dans le contexte du diagnostic de la maladie d'Alzheimer, car celle-ci affecte en premier lieu la mémoire. La première publication d'Alois Alzheimer date de 1907, mais ce n'est que dans les années 1970-1980 que les chercheurs en neuropsychologie ont affiné les caractéristiques sémiologiques de cette pathologie, qu'elles concernent la mémoire ou d'autres domaines cognitifs.

Les contributions des neuropsychologues depuis cette date ont été remarquables en décrivant, de façon précise, les modifications cognitives survenant aux différents stades de la maladie d'Alzheimer et dans les syndromes apparentés. Dans la maladie d'Alzheimer, l'altération de la mémoire épisodique est capitale. Celle-ci est définie comme la forme de mémoire permettant l'encodage, le stockage et la récupération d'informations personnellement vécues, situées dans leur contexte temporel et spatial d'acquisition. Pour autant, toutes les classifications diagnostiques ne font pas explicitement référence à la mémoire épisodique. Le terme de mémoire est parfois utilisé de façon plus générale en faisant référence à la difficulté à rappeler les épisodes vécus les plus récents. Le psychologue Endel Tulving, qui a véritablement forgé le concept de mémoire épisodique, l'a mise en lien avec un niveau de conscience qu'il qualifie d'autonoétique (prendre connaissance de soi-même). **Selon sa définition, la mémoire épisodique permet de voyager dans le temps en projetant la personne à la fois dans le passé et dans le futur. Cette capacité à voyager mentalement dans le temps nous permet de prendre conscience de nous-mêmes et de nous situer dans le temps subjectif.**

Dans la plupart des cas, l'altération de la mémoire épisodique constitue le trouble le plus fréquent, le plus précoce et le plus marqué de la maladie d'Alzheimer. Ces modifications ont été décrites avec des méthodologies variées, y compris avec des tâches de mémoire autobiographique, et il est intéressant de constater que ces modifications de la mémoire affectent différemment les dégénérescences corticales (maladie d'Alzheimer, démence sémantique, etc.). La nature même de ces troubles précoces constitue un objet de réflexion éthique puisque ces modifications cognitives, différentes d'une pathologie à l'autre, et aussi d'un patient à l'autre, changent les relations du sujet –de son libre arbitre – à une partie de ses représentations psychiques internes, qu'elles soient épisodiques ou sémantiques, et au monde extérieur. Ce trouble de la mémoire épisodique est également mis en évidence au moyen de tests plus « basiques » (par exemple celui de Grober & Buschke : RL/RI-16[1]), qui ont l'intérêt d'être standardisés et de disposer de données normatives. Il signe le stade précoce de la maladie contrairement aux troubles apparaissant dans la dépression ou le vieillissement physiologique « ordinaire », qui peuvent entraîner des perturbations dans la récupération en mémoire. Dans ce dernier cas de figure, les sujets éprouvent des difficultés à récupérer des fragments de souvenirs, mais ils sont largement aidés par les indices qui leur sont fournis. Les perturbations de l'encodage peuvent être extrêmement marquées, au stade dit « démentiel » de la maladie d'Alzheimer, en lien dans ce cas avec des troubles lexico-sémantiques. Les informations sont mal encodées car le patient n'a plus accès à certains de leurs traits sémantiques. Les troubles cognitifs s'étendent ensuite à d'autres domaines comme le langage oral et écrit et les capacités visuo-spatiales. Il est notable qu'un même patient, qui aura des difficultés à dessiner cette figure géométrique dépourvue de signification, aura au contraire des capacités préservées pour réaliser un dessin figuratif.

Le but n'est pas ici d'énumérer toutes les connaissances acquises par la recherche moderne en neuropsychologie et comment elles ont pu éclairer la description fine des modifications cognitives survenant dans les différentes pathologies dégénératives du cortex cérébral. Le but n'est pas non plus d'exposer les aspects plus techniques développés par les neuropsychologues, notamment dans le cadre du diagnostic précoce. Le cadre général exposé ci-dessus permet néanmoins de réfléchir sur certaines spécificités et difficultés de l'évaluation neuropsychologique, qui sont du domaine de l'éthique. **Pour ne prendre que deux exemples, l'évaluation neuropsychologique repose sur une rencontre singulière entre un patient et un clinicien et certains aspects de l'évaluation neuropsychologique portent sur la nature même de cette relation : il en est ainsi des capacités d'empathie ou de théorie de l'esprit**. De plus, cette rencontre entre le patient et le clinicien demande l'adhésion du patient quant à l'exploration de ses troubles, pour ce qui nous préoccupe ici dans un objectif de diagnostic précoce. L'examen neuropsychologique s'inscrit fréquemment dans

« La nature même de ces troubles précoces constitue un objet de réflexion éthique puisque ces modifications cognitives, différentes d'une pathologie à l'autre, et aussi d'un patient à l'autre, changent les relations du sujet –de son libre arbitre – à une partie de ses représentations psychiques internes, qu'elles soient épisodiques ou sémantiques, et au monde extérieur. »

ce cadre mais l'anosognosie, qui n'est pas en tout ou rien, peut fausser la relation et l'objectif assignés à la consultation neuropsychologique dans le cadre du diagnostic précoce.

L'exemple mentionné plus haut du dessin d'un objet plus ou moins signifiant, qui peut révéler des capacités quasi-opposées, souligne le fait que les praticiens sont aux prises avec une très large diversité de situations individuelles. Si le neuropsychologue a besoin de tests standardisés et normalisés, il est bien évident que l'approche individualisée est irremplaçable. Ces différences interindividuelles prennent un nouveau sens dans le cadre du concept de réserve cognitive. En l'occurrence, le fait qu'une personne acquiert un « haut niveau culturel » (avec toutes les difficultés liées à cette caractérisation), retardera l'expression clinique de la maladie d'Alzheimer. De plus, elle en modifiera le cours une fois le déclin cognitif observé. La neuropsychologie, discipline qui cherche à établir des lois générales, doit tenir compte de tels phénomènes pour s'adapter au plus prêt à la spécificité de chaque patient. Cette volonté de prendre en compte la singularité du patient est essentielle, à ce stade du diagnostic précoce, comme elle l'est plus largement pour élaborer la prise en charge ultérieure.

L'imagerie et la révélation d'un nouveau monde infra-clinique

Compte tenu de l'importance croissante des biomarqueurs, la place de la neuropsychologie connaît une évolution sensible. La mutation à laquelle nous assistons n'est pas simplement relative aux outils d'investigation de la maladie, mais bien à la conception que nous avons de cette dernière. **Auparavant, il existait une relative adéquation entre signes cliniques et hypothèses physiopathologiques. Concrètement, on inférait un diagnostic physiopathologique (la maladie d'Alzheimer) du diagnostic clinique, même si l'on avait conscience qu'il s'agissait d'un diagnostic de probabilité.** Les troubles de la mémoire étaient objectivés dans une perspective étiopathogénique, avec un rationnel, plus ou moins explicité, selon lequel le profil neuropsychologique renseigne sur l'étiologie de la maladie dont souffre la patient. Désormais, il est de plus en plus admis que des profils neuropsychologiques similaires peuvent correspondre à des entités nosologiques différentes. De plus, différents biomarqueurs permettent d'approcher la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (et d'autres maladies), même si aucun d'entre eux n'est spécifique, ce qui constitue une autre dimension de la complexité. Ainsi, ces progrès, tant en neuropsychologie que dans l'utilisation de différents biomarqueurs, conduisent à de meilleurs arguments diagnostiques mais aussi à de nouvelles incertitudes.

En imagerie, l'IRM est la plus utilisée. Dans un premier temps, l'IRM anatomique servait principalement à exclure une cause potentielle à la survenue de troubles cognitifs (tumeur frontale). Aujourd'hui, elle est intégrée à certaines classifications diagnostiques, notamment dans les dégénérescences lobaires fronto-temporales. Dans le domaine de la recherche, les différentes modalités d'utilisation de l'IRM (anatomique, fonctionnelle au repos, fonctionnelle d'activation, tenseur de diffusion, etc.) apportent de nombreuses informations utiles sur le plan physiopathologique. Certaines études utilisent conjointement la Tomographie par Emission de Positons (TEP), qui permet de mesurer notamment la consommation cérébrale de glucose.

Ces techniques d'imagerie, maintenant largement disponibles dans la plupart des CHU et des CMRR, fournissent des arguments pour un diagnostic précoce. Leur utilisation conjointe se fait le plus souvent dans le cadre de protocoles de recherche. Cependant, dans bien des circonstances, les frontières entre la clinique et la recherche apparaissent ténues. Il n'est qu'à regarder les compositions des CMRR. Fréquemment, un même collaborateur est à la fois clinicien et chercheur. Il n'est pas toujours simple de considérer les patients à travers le prisme de deux fonctions distinctes. Si nous pouvons nous réjouir de la structuration des CMRR et de la recherche clinique dans notre pays, il convient de bien considérer que les objectifs de la clinique et de la recherche, bien que complémentaires, sont différents. Une différence de taille est la situation clinique unique du patient, qui ne peut pas être assimilé aux données de groupes dans une étude de recherche clinique.

Cette distinction prend tout son sens dans les études portant sur les biomarqueurs. Au sens large, un biomarqueur peut être défini comme une variable (physiologique, biochi-

«Au sens large, un biomarqueur peut être défini comme une variable (physiologique, biochimique, anatomique) qui peut être mesurée in vivo et renseigner sur les modifications liées à une maladie.»

mique, anatomique) qui peut être mesurée in vivo et renseigner sur les modifications liées à une maladie. Dans le cas qui nous intéresse, les biomarqueurs correspondent à des données d'imagerie, certaines déjà évoquées, et à des variables biologiques quantifiées à partir de prélèvements du liquide céphalo-rachidien (marquage Aβ et Tau). Il est également possible de quantifier les plaques amyloïdes au moyen de certains marqueurs en TEP. D'une manière générale, ce que l'on nomme neuro-dégénération est objectivé et mesuré par imagerie (IRM ou TEP). L'IRM anatomique permet de mesurer l'atrophie cérébrale (en particulier hippocampique) et la TEP, l'hypométabolisme (notamment au niveau du gyrus cingulaire postérieur). La caractérisation de l'atrophie hippocampique, affectant certains sous-champs, est l'affaire de spécialistes, même si l'automatisation du traitement de l'imagerie pourra progressivement changer les pratiques. Le logiciel SPM (Statistic Parametrical Mapping) permet ainsi de suivre l'évolution d'une atrophie hippocampique. Ainsi, est-il essentiel de comprendre que ces marqueurs permettent de visualiser des stigmates de la maladie avant même que le diagnostic de maladie d'Alzheimer ne puisse être apposé à une situation clinique donnée.

Par exemple, le PiB (*Pittsburgh compound B*) est un marqueur utilisé en TEP pour objectiver la présence de plaques ¤-amyloïdes dans les tissus neuronaux. Des études ont comparé des sujets âgés contrôles, des patients MCI (pour *Mild Cognitive Impairment)* et des patients au stade de maladie d'Alzheimer déclarée. Sur la base d'un *cut-off* à 1,5, 30 % des sujets âgés contrôles ont été positifs pour 60 % des MCI et 99 % des malades d'Alzheimer. La détermination du *cut-off* est essentielle. Il existe d'ailleurs des discussions de spécialistes quant à la fixation d'une bonne valeur de *cut-off*. De plus, il n'existe pas de *biomarqueur* de sensibilité parfaite. Quelques publications scientifiques récentes dressent un état des lieux de l'état des connaissances sur la pertinence des biomarqueurs. Désormais, à la phase préclinique, on distingue des stades en fonction du marqueur αβ, de marqueurs de lésions neuronales et du déclin cognitif[2]. Une contribution de Mc Khann rassemble les éléments sur la question du diagnostic au stade démentiel[3]. Que retenir du faisceau de contributions récentes ? On peut évoquer un découplage entre la clinique et la physiopathologie. Les biomarqueurs ont profondément modifié le paysage de compréhension de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Dans l'état actuel des choses, des études complémentaires sont attendues pour clarifier nos vues relativement aux procédures de diagnostic et d'évaluation, au *cut-off* et à la valeur ajoutée des combinaisons de biomarqueurs. Nous attendons des progrès des radiotraceurs ligands du marqueur Tau. Pouvons-nous espérer que le diagnostic précoce aboutisse à des thérapeutiques susceptibles de modifier les processus physiopathologiques ? La question n'est pas simple. Il existe des sujets cliniquement sains mais positifs à la lumière du marqueur PiB.

Au final, pour revenir à la neuropsychologie, sa place a été considérablement modifiée. Elle est capitale pour affirmer un trouble cognitif essentiel au diagnostic, mais aussi au-delà, pour véritablement comprendre les troubles cognitifs du patient dans leur contexte plus large. Dans certaines classifications, et non des moindres comme le DSM5, le terme de démence n'est plus utilisé mais remplacé par celui de syndrome neurocognitif (mineur ou majeur). En-dehors du choix de ne plus utiliser un terme jugé stigmatisant, cette nouvelle démarche a pour intérêt de placer les troubles cognitifs sur un continuum plutôt que de rechercher le classement d'un patient dans une catégorie donnée. **Comme pour les biomarqueurs évoqués plus haut, la neuropsychologie apporte un certain degré de certitude, bien sûr essentiel, puisqu'il reflète la manifestation clinique de la maladie**.

1 Adam S. Tâche du RL/RI-16 In L.Hugonot-Diener, E. Barbeau, BF Michel et al. GREMOIRE, tests et échelles de la MA et sd apparentés. Solal. 2008 : 126-8.

2 Sperling et al. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, Volume 7, Issue 3, Pages 280-292, May 2011.

3 http://www.alz.org/documents_custom/diagnostic_recommendations_alz_proof.pdf

2— La clinique à l'épreuve des biomarqueurs

Agnès Michon **On peut effectivement considérer que le raisonnement s'est modifié du fait de la dissociation entre clinique et physiopathologie.** Quel est l'impact de ce phénomène sur les pratiques et sur les grilles de lecture des professionnels dans la vie quotidienne ? Peut-on même penser que les ramifications actuelles de la recherche en physiopathologie sont susceptibles de dérives ? Le risque de s'éloigner de ce qui importe vraiment pour les malades n'est pas négligeable.

« Le risque de s'éloigner de ce qui importe vraiment pour les malades n'est pas négligeable.»

Francis Eustache Ce sont de vraies questions. Ce que vous évoquez est particulièrement frappant chez les malades jeunes, atteints d'une forme familiale de la maladie d'Alzheimer. Chez ces patients, les symptômes sont très atypiques, très éloignés du profil « standard » de la maladie d'Alzheimer. Et pourtant, dans ce cas, le diagnostic est avéré. C'est une façon de poser le problème avec acuité. Pour autant, ce que j'ai décrit au début de l'exposé est un profil type de malade, caractérisé par des troubles de la mémoire épisodique, des déficits des fonctions d'encodage et de stockage, davantage encore affinés par les neuropsychologues. Disons que cette description correspond au profil clinique le plus courant. C'est une grille de lecture essentielle, qui dépasse en importance le fait qu'un biomarqueur soit positif (PiB ou autre), car la clinique doit rester primordiale et il faut le réaffirmer. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer ne peut pas être un diagnostic strictement biologique. Mais nous devons tenir compte de l'évolution des données scientifiques pour comprendre au mieux la réalité. C'est aussi un devoir éthique. Et rappelons que l'on peut être en présence de patients présentant un profil clinique typique de maladie d'Alzheimer alors qu'ils sont atteints d'une autre maladie. L'observation de déficits avec troubles de la mémoire épisodique ne signe pas nécessairement la maladie.

Rosa Caron N'est-on pas encore une fois face à une énigme **? Les patients que nous rencontrons témoignent d'une grande hétérogénéité de la symptomatologie et mettent bien souvent en question les données physiopathologiques.** Il faut aussi avoir à l'esprit la fluctuation de leurs troubles, parfois en fonction de l'environnement humain dans lequel ils se trouvent, et de leur rapport au monde. Rien n'est donc jamais figé. La rencontre au quotidien avec ces patients en témoigne. Nous avons à puiser un certain savoir dans la relation que nous pouvons construire et entretenir avec ces malades, dans leurs attitudes, dans ce qu'ils sont encore capables de dire, d'exprimer dans leur comportement, qu'il soit verbal ou non verbal. C'est un enjeu majeur.

Francis Eustache Non, je ne pense pas qu'il faille parler d'énigme, mais d'un moment où un certain nombre d'anciennes certitudes doivent être réexaminées à la lumière de nouvelles avancées scientifiques. En même temps, cette nouvelle situation nécessite de bien remettre en avant la clinique et ce que vous évoquez correspond à l'essence même de la neuropsychologie. De la rencontre singulière entre le patient et le clinicien, on infère des données qui ont, elles aussi, une valeur scientifique essentielle. Si l'on prend un exemple difficile mais tellement important, celui de la notion de temps, il existe des situations dans lesquelles un patient peut avoir l'idée de la succession des événements. Il sait ce qu'est l'avant et l'après et classer une série d'événements par ordre chronologique. Toutefois, le même sujet peut être dépourvu de la capacité à se projeter dans l'avenir. Des publications illustrent le cas de figure. Une même personne peut donc avoir une notion du temps intègre tout en étant incapable de conjuguer son existence au futur.
La neuropsychologie doit permettre ce type d'analyse. Pour cette raison, l'expression de « psychomarqueur » n'est pas satisfaisante car elle relève d'un réductionnisme quasi pathétique ! On ne saurait attendre de la neuropsychologie qu'elle soit une méthode de collecte de psychomarqueurs. Présenter les choses ainsi revient à fausser d'emblée la relation entre le neuropsychologue et le patient et réduire la consultation neuropsychologique à un acte psychotechnique. **Au demeurant, confronter les résultats de l'examen neuropsychologique avec ceux des méthodes récentes d'investigation scientifique est absolument indispensable et constitue un devoir éthique**.

Catherine Ollivet L'incapacité à se projeter dans le futur que vous évoquez interpelle davantage que les troubles de la mémoire épisodique, notamment dans la perspective du consentement à la recherche préclinique. Même face à des symptômes précoces limités,

on est en droit de s'interroger sur la capacité à formuler un accord éclairé. En effet, comment le malade appréhende-t-il son parcours de vie dans un protocole de recherche ? Est-il en capacité d'en mesurer les conséquences en termes de contraintes dans sa vie quotidienne future pour l'application d'un protocole souvent complexe ? Est-il en mesure de le concevoir même comme un projet à concrétiser ? Nous sommes en face d'une authentique difficulté.

Anne-Marie Ergis En effet, la difficulté à se projeter dans l'avenir est un problème majeur chez les patients, car cela compromet leur capacité à comprendre les conséquences de leurs choix dans différents domaines tels que la prise de décision médicale, la gestion des traitements médicamenteux, des finances, la conduite automobile, ainsi que leur participation à des protocoles de recherche. **De plus, les prises de décisions sont affectées non seulement par la difficulté à se projeter dans le futur, mais également par les troubles exécutifs et émotionnels**.

Francis Eustache C'est aussi un vrai sujet qui mériterait des études approfondies. Je ne pense pas qu'on dispose aujourd'hui des éléments pour aboutir à une réponse tranchée. On peut réfléchir à des situations futures sur la base d'une réflexion générale, sans obligatoirement se projeter personnellement dans le futur. Notre identité personnelle permet de tels choix, mais la question mérite d'être posée, y compris dans le cadre de programmes de recherche.

Agnès Michon Le trouble de la mémoire épisodique fait certes partie des bons critères diagnostiques. Le sujet éprouve une perte de mémoire et a l'impression de voir sa vie s'en aller par bribes. Pourtant, il est des troubles de la mémoire qui n'ont rien à avoir avec la maladie d'Alzheimer.

Catherine Ollivet C'est pourquoi il importe de traiter les situations avec finesse.

Aline Corvol Il a longuement été question de la dissociation entre l'approche neuropsychologique et l'approche par l'imagerie des phénomènes pathologiques. Évoquons aussi celle qu'on observe entre les résultats du bilan neuropsychologique et la plainte de la famille. Il arrive que les résultats du bilan neuropsychologique montrent des troubles évolués alors que la personne comme l'entourage n'expriment que très peu de plainte.
À l'inverse, le médecin annonce parfois une maladie au stade débutant alors que « rien n'est plus comme avant » du point de vue des proches depuis de longues années. Le ressenti de la personne et de sa famille quant à la gravité de sa pathologie dépend en grande partie du niveau de tolérance des aidants.
Il existe en fait trois niveaux : celui de la physiopathologie, celui du bilan neuropsychologique et celui du vécu familial. La recherche thérapeutique, qui vise à améliorer le bien-être de la personne, doit s'intéresser à ses trois niveaux.
Il peut arriver que la plainte de l'entourage ne soit pas corrélée avec le bilan neuropsychologique. Ainsi l'annonce est-elle à remettre en perspective. Lorsque les proches d'un patient reconnaissent les troubles cognitifs sans pour autant le vivre comme une catastrophe, je préfère souvent dédramatiser. Il serait absurde d'aggraver par un diagnostic, par une parole médicale, une situation relativement équilibrée à domicile.

3— La question des *cut-off*

Pierre-François Pradat Ajoutons que les débats actuels sur la détermination des *cut-off* pour les valeurs de chaque biomarqueur peuvent sembler être des discussions théoriques de sur-spécialistes mais qu'elles vont pourtant avoir des répercussions pratiques extrêmement importantes. Concrètement, les cliniciens vont avoir à expliquer à leurs patients la signification d'un chiffre (le MMS) sans avoir nécessairement une connaissance pointue dans le domaine. Comment vont-ils gérer cette complexité et la traduire auprès de leurs patients ? Les fabricants de tests auront-ils toute latitude pour commercialiser leurs produits à un large public et fixer les limites des *cut-off* (comme pour la glycémie, le cholesterol, etc.) ? **Quel sera le contrôle exercé par le milieu scientifique en fonction des dernières données de la science ? Comment le résultat sera-t-il communiqué au patient ? Peut-on imaginer que les résultats des tests soient livrés au patient de façon brute, comme on livre un résultat de glycémie ?** Pourtant, en terme de conséquence, on est loin du diabète ou du cholestérol. Pour le diabète, le *cut-off*, la limite séparant la normale de l'hyperglycémie, a fait l'objet d'un certain consensus. Il est connu du grand public qu'il n'est pas forcément dramatique de dépasser ce seuil, que c'est finalement une affaire de normes, et que les choses peuvent s'améliorer après un simple régime ou un traitement léger. Il est permis de douter de l'existence d'une grande similitude entre la maladie

«Il existe en fait trois niveaux : celui de la physiopathologie, celui du bilan neuropsychologique et celui du vécu familial. La recherche thérapeutique, qui vise à améliorer le bien-être de la personne, doit s'intéresser à ses trois niveaux.»

d'Alzheimer et le diabète, de ce point de vue. Nous parlons là d'une pratique différente de la médecine à laquelle ni le clinicien ni les patients ne sont préparés.

Francis Eustache Mon propos aspirait à souligner qu'il existe des débats d'experts sur le problème des seuils, qui sont à expliciter le plus largement possible. Une fois encore, nous ne pouvons que souligner le rôle essentiel de la médiatisation des informations au plus grand nombre. La mémoire et le cerveau ne sont pas que des objets de querelles entre scientifiques. Nous sommes persuadés que les citoyens doivent être parties prenantes, dans la perspective d'une vaste consultation. Les questions précédemment énumérées par Hervé Chneiweiss sont justes. En peu de mots, on dira que le futur est déjà là. Nous disposons effectivement de toujours davantage d'informations. D'après des études conduites sur des cohortes du nord de l'Europe, les femmes sont plutôt moins nombreuses que ce à quoi l'on s'attendait concernant la prévalence de la maladie d'Alzheimer. Plusieurs explications sont avancées, notamment la meilleure prévention des risques cardiovasculaires. Mais ces femmes ont aussi bénéficié d'une éducation et de prises de responsabilités auxquelles les générations antérieures n'avaient pas eu accès. Ces évolutions de société sont en mesure d'expliquer des inflexions des courbes de prévalence, ce qui permet de décliner à large échelle le concept de réserve cognitive précédemment évoqué.

Carole Dufouil Les conclusions de l'étude anglaise à laquelle vous faîtes référence s'expliquent très certainement par la prise en compte de facteurs de risque cardiovasculaire. Ces derniers semblent bel et bien déterminer partiellement l'évolution de la prévalence. Je travaille sur des données qui confirment ce modèle. Plus qu'au niveau d'études des femmes, on doit donc s'intéresser à ces facteurs cardiovasculaires. L'exposé introductif a décrit des typologies de stades, en fonction de plusieurs types de données, dont des valeurs de biomarqueurs. **Au premier stade, doit-on considérer que nous sommes en présence d'un facteur de risque, d'une anomalie ou d'une maladie débutante? Clarifions bien ce dont il est question**.

Pierre Krolak-Salmon L'exposé introductif a eu le mérite de dresser un état des lieux multidimensionnel, en replaçant la neuropsychologie au centre du jeu. Classiquement, un patient rapporte une plainte que l'entourage commente. Cependant, toutes les maladies ne sont pas inaugurées par des troubles de la mémoire épisodique. En effet, des plaintes visuelles ou des troubles du comportement sont susceptibles d'être initialement rapportées.
Globalement, nous nous trouvons à la croisée des chemins. Dans la majorité des cas, la maladie d'Alzheimer est connue sur le plan clinique par le neuropsychologue. Cela dit, il subsiste des cas particuliers. Par ailleurs, nous disposons de biomarqueurs sophistiqués de lésions dont on pense qu'elles sont en lien avec la pathologie. Ces marqueurs peuvent être trouvés positifs avant le déclenchement des premiers symptômes. Pour éclairer le raisonnement, nous pouvons avoir recours à une analogie avec le diabète. Cliniquement, celui-ci peut être révélé par des troubles urinaires, des atteintes cardiovasculaires ou une polyneuropathie. Il arrive qu'il soit au contraire détecté par un examen courant, sans symptôme particulier. Le diabète a une cascade de conséquences qu'il convient de prendre en charge. **Que faire dans le cas de la maladie d'Alzheimer? Doit-on attendre les stades avancés de perte d'autonomie majeure pour intervenir? Est-il souhaitable de s'engager plus en avant sur la voie du diagnostic précoce alors que nous sommes dépourvus d'une authentique thérapie curative?**
Tous, nous sommes d'avis de placer la personne malade au centre du jeu, afin de lui permettre de réfléchir différemment à sa maladie. Le chemin est long des premiers troubles de la mémoire épisodique à la perte de soi. Il n'est pas simple de manipuler des concepts, des biomarqueurs sophistiqués de façon disjointe des symptômes cliniques concrets.

Catherine Olllivet Les diabétiques ont un traitement efficace. L'analogie a donc des limites évidentes.

Rosa Caron La grille de lecture s'appuyant sur une comparaison avec le diabète et évoquée précédemment est intéressante. Mais il existe, au-delà même de la disponibilité d'un traitement efficace, une différence radicale entre le diabète et la maladie d'Alzheimer. En l'occurrence, cette dernière pathologie altère l'existentialité de celui qui en est atteint. Son être tout entier est remis en question, dans son être-là, dans son rapport au monde : sa mémoire, son empreinte historique, son orientation dans la vie, son langage et son lien à autrui. **Si, pour le diabète, le diagnostic permet de mieux adapter l'alimentation ou la façon de vivre, dans la maladie d'Alzheimer c'est presque l'inverse puisque le diagnostic a un effet «précipitateur» par l'insécurité et l'angoisse qu'il en-**

traîne. Le malade n'est pas réductible à son cerveau et l'imagerie médicale ou les résultats aux tests ne pourront jamais raconter le drame humain qui l'anime. Les recherches actuelles appellent plus de questions qu'elles n'apportent de réponses et laissent apparaître la complexité, sans cesse mise à l'épreuve, de l'articulation entre le cerveau et la psyché.
Dans la maladie d'Alzheimer, des troubles, s'ils n'apparaissent pas dans une cartographie cérébrale, peuvent être mis en évidence dans l'espace clinique. **Parfois, et certaines études le montrent, il peut y avoir des signes cliniques sans qu'il y ait d'anomalies cérébrales. Inversement, un sujet en apparence complètement «sain» peut présenter des lésions cérébrales. Ces dernières ne conduisent pas de manière déterministe à une altération du rapport au monde.** L'impact du diagnostic peut, pour certains, être délétère et les précipiter dans un processus dégénératif. Nous devons garder à l'esprit qu'il y a une grande variété de profils cliniques et de malades même s'il existe un consensus pour esquisser une symptomatologie de la maladie qui pourrait leur être commune. C'est dire l'importance de la prise en compte de chaque situation, de chaque histoire. La question qui se pose également est de savoir comment rencontrer, au sens d'une rencontre clinique, les malades malgré l'altération de leur rapport au monde ? Comment les aider à se maintenir, malgré l'évolution de leur maladie, ou malgré le diagnostic, dans leur existence ? Ces dernières questions rejoignent notre réflexion à propos de l'incertitude.

« Le malade n'est pas réductible à son cerveau et l'imagerie médicale ou les résultats aux tests ne pourront jamais raconter le drame humain qui l'anime.»

Pierre Krolak-Salmon Certes, le parallèle qui peut être dressé avec la prise en charge du diabète est limité. Les lésions, les marqueurs et les signes cliniques d'une maladie chronique qui s'annonce pour le restant de la vie sont complexes dans la maladie d'Alzheimer. Le retentissement du diabète, comparativement, n'est pas énorme au sens où il ne remet pas en cause le rapport au monde. Les conséquences de la maladie chronique sont très variables. Dans le cas du diabète, on peut relever une altération silencieuse de paramètres biologiques, aussi bien que des handicaps majeurs en raison d'atteintes motrices.

4— Des informations toujours plus nombreuses : pour quoi faire ? Apprécier la pertinence du diagnostic et de l'annonce précoces

Hervé Chneiweiss Que faut-il entendre par incertitude ? Le mot renvoie-t-il à une sorte de mise en retrait, à une forme de prudence ? Ne cache-t-il plutôt pas une surabondance d'informations ? Nous ne savons pas toujours gérer la profusion d'informations dont nous disposons. Ce constat n'est d'ailleurs pas près d'être démenti. Les cliniciens et les chercheurs auront à intégrer toujours plus d'éléments et de paramètres.
La diffusion croissante des tests, qu'ils soient génétiques ou de mesure d'un paramètre biologique, va multiplier les biomarqueurs quelle que soit la pathologie potentielle, chronique ou aiguë. Il va falloir accorder la plus grande vigilance à la distinction entre maladie potentielle et maladie effectivement exprimée. Beaucoup auront à vivre avec la

conscience d'une maladie potentielle.
Par exemple, le recours aux investigations par imagerie est de plus en plus fréquent. L'Agence de la biomédecine a émis un avis en 2013 portant sur l'éventualité d'une découverte fortuite d'atrophie hippocampique ou de plaques au niveau cérébral. Sait-on au juste aujourd'hui comment gérer ce type d'information ? Cela pose plusieurs questions, notamment celle des actions possibles et celle de la valeur de l'information pour un individu. **On peut parler de surabondance d'éléments factuels, donc sans incertitude sur leur existence, mais qui restent à interpréter en terme de maladie potentielle ou avérée. Qui fait face à ce « trop plein » ? Les « malades », leurs entourages ? Surtout, à quel moment se trouve-t-on immergé dans l'information sans trop savoir qu'en faire ?** Doit-on s'attacher à la période présymptomatique ou à l'entrée dans la maladie ? Pourquoi multiplier les investigations et les examens ? Sommes-nous capables d'agir d'après les informations sollicitées ? Faut-il justifier l'action par une meilleure prise en charge des comorbidités sur le plan de la santé publique, par des interventions précoces ? Qu'allons-nous faire concrètement de l'incertitude créée par les certitudes que nous accumulons ? Toutes ces questions sont ouvertes.

Pascal Antoine

Dans la maladie d'Alzheimer, la démarche diagnostique semblait s'être stabilisée depuis le début des années 90, avec des critères internationaux faisant autorité et avec une démarche reposant largement sur l'évaluation de la plainte puis l'objectivation des déficits cognitifs. Depuis quelques années, la situation évolue.
Le faisceau des arguments cliniques s'élargit. L'importance des indicateurs de processus physiopathologiques va croissant et la précocité du diagnostic est de plus en plus recommandée. Les modèles explicatifs sont plus que jamais en compétition et remis en question, des essais cliniques prometteurs mis successivement en échec. La période actuelle paraî**t une transition sur le plan de la recherche, des connaissances, des pratiques et de la prise en charge.**
Or, toute transition peut être interprétée comme une crise. Lorsque les connaissances augmentent, paradoxalement, elles invalident des hypothèses et, ce faisant, fragilisent l'édifice des croyances et des espoirs, au risque de créer une défiance des professionnels et du public. Les connaissances scientifiques entraînent de nouvelles pratiques, inégalement réparties, tâtonnantes, dont la portée clinique et le degré de confiance restent à éprouver. L'apport d'arguments diagnostiques supplémentaires, éventuellement contradictoires, est une avancée qui enrichit mais complexifie la démarche et le rapport entre le médecin et le patient.
Sur le plan éthique, il convient aujourd'hui d'accompagner cette période paradoxale d'incertitude en interrogeant l'impact de ces évolutions sur les pratiques et les interactions entre les différents acteurs du diagnostic et du soin : les médecins, plus ou moins en prise avec les évolutions scientifiques, les scientifiques, les décideurs politiques, la « société », et, bien entendu, les personnes concernées par la maladie.

Francis Eustache

Toutes ces questions sont cruciales. Considérons la dimension éthique de l'annonce au patient. Comment transmettre une information tellement riche d'incertitude ? Dira-t-on à quelqu'un que son marquage PiB est anormal sans autre forme de commentaire ? On mesure ici la complexité de la transmission de l'information. Naturellement, si le nom de maladie d'Alzheimer est prononcé, le malade et sa famille demandent quel traitement est disponible. Leurs préoccupations sont très concrètes. Notre problème commun me fait songer à un dossier de la revue *Le Débat* consacré au progrès en situation d'incertitude. Manifestement, nous avons enregistré des progrès considérables et on perçoit un enthousiasme légitime dans la communauté scientifique. Pourtant, le champ de l'incertitude s'est élargi, comme si le progrès scientifique avait accru une forme d'inconfort. Il nous faut certes nous en accommoder. Toujours est-il que nombreux sont ceux qui ont le sentiment de vivre une période passion-

« Sur le plan éthique, il convient aujourd'hui d'accompagner cette période paradoxale d'incertitude en interrogeant l'impact de ces évolutions sur les pratiques et les interactions entre les différents acteurs du diagnostic et du soin : les médecins, plus ou moins en prise avec les évolutions scientifiques, les scientifiques, les décideurs politiques, la « société », et, bien entendu, les personnes concernées par la maladie. »

nante, décisive, nous l'espérons, pour la suite. Actuellement, le clinicien chercheur oscille entre ce sentiment d'enthousiasme et d'inconfort. Seules les confrontations pluridisciplinaires avec les sciences sociales, avec les cliniciens, les patients et leurs familles permettent vraiment d'avancer.

Laurent Cléret de Langavant Notons que le panel diagnostique s'est considérablement élargi, en vue de cerner la maladie d'Alzheimer, notamment au moyen de l'imagerie et des nouveaux biomarqueurs, avec leur sensibilité et leur spécificité propres. Désormais, on est en mesure de prononcer un diagnostic positif dans 9 situations de maladie sur 10. Certes, des patients demeurent en marge des certitudes que peuvent produire les investigations actuelles. Nous ne savons pas quoi leur dire et il convient d'être particulièrement vigilant quant aux conséquences de la maladresse verbale. **Malgré la profusion d'outils diagnostiques, des patients demeurent dans l'incertitude et peuvent désespérer. Aucun moyen d'investigation n'est décisif, c'est pourquoi nous avons besoin d'une authentique approche multidisciplinaire.** Le travail des médecins et d'autres professionnels du soin se complexifie dans la mesure où il s'agira de plus en plus de maîtriser le sens des informations générées par une vaste gamme d'outils. Ou bien il faudra garder ses distances avec un résultat, ou bien il faudra en souligner le caractère significatif.

Avec Internet, il sera possible de réaliser son profil génétique, comme c'est déjà cas en Californie. Les changements de société s'accélèrent. Immanquablement, les professionnels auront à gérer au quotidien les informations produites aisément par les très nombreux tests. Notons qu'il existe des maladies dégénératives pour lesquelles il n'existe aucun examen génétique fiable, comme la démence fronto-temporale. Autour de cette dernière pathologie, les investigations cliniques se multiplient sans apporter de verdict. Pourtant les sujets sont manifestement très affectés.

Dans bien des cas, des patients rapportent un trouble qui ne saurait constituer un argument majeur de nature à aboutir à un diagnostic positif. Des patients désireraient un diagnostic précoce, mais n'auront, de toute façon, qu'un diagnostic tardif.

Hervé Chneiweiss **En Amérique du Nord, nous assistons en effet à un phénomène de société majeur** : la reconnaissance du savoir profane, y compris en tant que savoir scientifique et sophistiqué. Aux États-Unis, au Canada, on invite les personnes à exécuter des tests cognitifs sur Internet. Il y a moyen de mettre à l'épreuve les capacités cognitives, la réserve cognitive, en routine. Le suivi du diabète est justifié par ses comorbidités. Au nom de la prévention du déclin cognitif, est-il légitime de lever l'incertitude le plus rapidement possible ? Est-il souhaitable de dissiper les doutes au plus vite quant au risque de déclin ? On voit bien que nous sommes invités à clarifier nos préférences en matière de santé publique.

Marcela Gargiulo Que veut dire l'adjectif « précoce » ? Parle-t-on de signes cliniques manifestes ou se place-t-on sur un terrain asymptomatique ? Il est capital de clarifier le point à partir duquel l'on estime que les premiers troubles apparaissent. Où en sommes-nous de la compréhension de la phase asymptomatique de la maladie ?

La problématique de l'excès de savoir a été évoquée. Considérons l'exemple des maladies neurogénétiques à révélation tardive. Un individu dépisté à l'âge de 20 ans ne peut commencer à exprimer les premiers symptômes de la maladie qu'à 40. Par conséquent, il lui faut vivre 2 décennies avec la connaissance de son statut.

L'enjeu de l'excès de savoir est lié à la notion de prévention. Que peut-on envisager dans le contexte des maladies neurodégénératives ? Il semble que la démarche consistant à généraliser un test présymptomatique soit abandonnée dans ce contexte contrairement, par exemple, aux cardiomyopathies. Il est évident que toute investigation précoce est intimement liée aux possibilités de prévention et d'accompagnement des patients, quand un risque de déclenchement d'une pathologie est élevé.

Pierre Krolak-Salmon Sur le plan clinique, nous manipulons de nouveaux concepts en rapport avec la maladie d'Alzheimer. Faut-il privilégier le diagnostic neuropsychologique ou bien devons-nous aller vers des diagnostics de lésions ? Ce sont les termes mêmes et la portée des diagnostics qui sont, en dernière instance, en question.

En consultation mémoire, il arrive de recevoir des personnes assez âgées se plaignant d'un léger trouble mnésique. À l'examen, on objective plutôt des problèmes d'attention et de concentration. L'attention du clinicien se porte donc vers l'encodage plutôt que vers la fonction de stockage. Il ne suspecte pas une maladie d'Alzheimer classique. Imaginons un malade, présentant des troubles anxieux, qui a entendu parler d'un « test ». En faculté de médecine, on recommande de garder raison avant d'exécuter un test qui se bornerait à révéler la présence de lésions. Dans le contexte des pathologies dégénératives liées à l'âge, 30 % des sujets indemnes de maladie présentent des marqueurs positifs à l'âge de 80 ans. Il est des lésions qui peuvent ne déboucher sur l'expression d'une pathologie qu'au bout d'une décennie. En-dehors du contexte bien spécifique de la recherche clinique, où les patients souhaitent participer à des essais susceptibles d'amener une meilleure prévention dans le futur, on doit s'abstenir d'effectuer un diagnostic de lésions qui compliquerait le diagnostic clinique. Hiérarchisons donc bien les enjeux.

Francis Eustache Force est de constater que la neuropsychologie ne peut que tenir compte de la multiplication de nombreuses sources d'information. L'enjeu de l'intervention appropriée est central et, de ce point de vue, la neuropsychologie a effectivement une valeur ajoutée irremplaçable.

Aline Corvol En effet, on sait maintenant qu'on trouve des protéines tau altérées dans le cerveau de toute personne âgée de plus de 40 ans ; les mêmes lésions anatomopathologiques peuvent donner des tableaux cliniques très différents ; les lésions typiques de

maladie d'Alzheimer s'associent très souvent à des lésions vasculaires, voire à des corps de Lewy. La prévention la plus efficace de la maladie d'Alzheimer est celle des facteurs de risques cardiovasculaires. On est très loin du concept classique de maladie, avec une lésion causale et des symptômes en rapport. Ici, il n'y a pas de distinction franche entre normal et pathologique, pas de lien direct entre le facteur causal et l'expression clinique. **Le champ conceptuel est flou et c'est pourquoi, effectivement, l'idée de diagnostic est à repenser. Il y a lieu d'inclure des données psychologiques et sociales. Souvenons-nous de la définition élargie de la santé promue par l'OMS. La maladie d'Alzheimer est en effet une maladie neurologique, psychologique et sociale**.

Laurent Cléret de Langavant La notion du bon diagnostic au bon moment est très intéressante. Qui est destinataire de ce diagnostic ? En tant que neurologue, on pourrait assimiler ce bon moment à celui de l'expression des symptômes. Ensuite, des considérations sociales peuvent entrer en ligne de compte, comme nous l'avons dit. Au nom de quoi la société interviendrait-elle pour qu'un diagnostic plus précoce soit formulé, par rapport à celui qui serait attendu par le patient et sa famille ? La société en a-t-elle le droit ? Accélérer la révélation d'une évolution pathologique est générateur de violence. Pour en limiter les effets, alors nous avons effectivement intérêt à apporter des éléments concrets quant à l'accès à des soins, à des dispositifs d'anticipation et à la recherche. À quoi un diagnostic précoce servirait-il s'il ne s'accompagnait pas d'un progrès dans le parcours de soins et l'accompagnement ? La société ne peut faire de l'accélération du diagnostic une finalité en soi, tant que des options crédibles dans l'accompagnement des patients et des entourages ne sont pas là.

Catherine Ollivet Nous sommes en face d'une difficulté d'arbitrage entre le sanitaire et le médico-social.

Emmanuel Hirsch **Il est vrai qu'un diagnostic précoce peut être considéré comme prématuré dès lors qu'il est posé comme l'annonce d'un verdict sans appel face auquel la personne ne sait que faire, la société offrant des recours encore insuffisants**. Il faut cependant admettre que nos sociétés seront de plus en plus confrontées à une forte demande de savoir, d'autant plus qu'elle incite à la responsabilisation individuelle, ne serait-ce que pour exonérer les instances concernées de toute implication trop forte qui pourrait *a posteriori* leur être reprochée. Dès lors au nom de quelle prudence refuserait-on à une personne l'accès à un savoir lui conférant, même s'il est illusoire, le sentiment d'une certaine maîtrise qu'elle pourrait exercer sur sa destinée biologique ? Il est une liberté aux effets paradoxaux, dès lors qu'elle incite à dévoiler ce qui jusqu'alors demeurait inconnu, au risque d'y découvrir une forme de vérité ou de fatalité diagnostique incompatible avec la persistance d'une espérance. Faute d'une réflexion approfondie, il semble assez évident que l'espace d'insouciance ou d'innocence propice à l'expression d'une liberté individuelle est progressivement spolié par l'intrusion d'incitations qui imposent progressivement des mentalités, des logiques et des pratiques qui bouleversent notre relation à l'instant présent et nous soumettent à une destinée anticipée dans ses menaces prédites. Une telle évolution, me semble-t-il, modifie profondément la condition humaine.

« Il est évident que toute investigation précoce est intimement liée aux possibilités de prévention et d'accompagnement des patients, quand un risque de déclenchement d'une pathologie est élevé. »

5— Face à l'errance diagnostique

Julie Lesueur Nous nous trouvons parfois face à des situations délicates, de rétractation du diagnostic. Certains patients ont pu entendre un diagnostic de maladie neurodégénérative, puis, devant une évolution atypique ou une absence d'évolution par exemple, entendre des doutes à ce sujet. Le médecin se voit alors dans l'obligation de revenir sur l'annonce qui a été faite pour expliquer à la personne ainsi qu'à ses proches qu'il ne s'agit finalement probablement pas de la maladie en question (Alzheimer ou autres maladies apparentées). Naturellement, les patients dans cette situation se trouvent ébranlés de manière particulière. Le choc de la première annonce fait

suite à de nombreux bouleversements psychiques et relationnels, mais aussi sociaux. Ce qui constitue ensuite une sorte de « contre-annonce » peut bien sûr être entendu comme une « bonne nouvelle », mais la désorganisation psychique que cela cause conduit parfois la personne et son entourage à remettre en question certaines dimensions de leur existence. **Certains se trouvent notamment en difficulté du fait de ne plus pouvoir donner de sens à des troubles cognitifs qui sont pourtant bien présents. Dans ce contexte, bien que la multiplication des investigations et des examens d'imagerie permette de donner une valeur scientifique à la parole médicale, il semblerait préférable d'avancer avec prudence et temporalité dans la démarche diagnostique.**

Catherine Ollivet Ces errances diagnostiques sont redoutables. Dans l'état actuel des choses, nous ne pouvons pas tenir l'imagerie comme l'arme absolue dans la quête de la certitude. En imagerie comme ailleurs, il existe une marge d'erreur. Toutefois, n'opposons pas imagerie et neuropsychologie. L'imagerie peut tout à fait multiplier les certitudes jusqu'à ce qu'une incertitude insurmontable se cristallise lorsqu'il faut établir le diagnostic différentiel. L'enjeu crucial de l'incertitude n'est autre que le diagnostic différentiel. Certes, l'incertitude est un gouffre pour beaucoup, car elle est déstabilisante. L'errance diagnostique l'est également. Quoiqu'il en soit, les malades éprouvent des difficultés à entendre : « Vous avez une forte probabilité d'être atteint par… » La parole médicale ouvre fréquemment de vastes espaces d'incertitude. Ne faudrait-il pas employer un autre mot que celui de « diagnostic » ? Le grand public l'assimile trop souvent à une parole certaine révélant ce qui est. Songeons à quelqu'un qui fait une chute et qui décide de demander un cliché radiologique. Celui-ci ne révèle rien. Or, très vite, des douleurs amènent un diagnostic de fracture alors que sur le moment rien ne semblait s'être passé. On devine que le patient ne peut qu'être déstabilisé. Surtout, il peut être tenté de perdre confiance dans la médecine. À quoi bon recourir à l'avis de médecins qui n'ont même pas été capables de déceler la présence d'une fracture ?

Dans notre perspective, le diagnostic est indissociable d'une forme d'incertitude puisque nous discutons de maladies évolutives. N'hésitons pas à reconnaître que le terme de « diagnostic » est devenu inaudible.

Fabrice Gzil La question du rapport à établir entre clinique et imagerie pour l'élaboration du diagnostic est essentielle. En 1907-1908, Oskar Fischer a jeté les bases d'une école de pensée que l'on peut considérer comme rivale de celle d'Emil Kraepelin. En l'occurrence, Fischer a le premier identifié la présence de plaques amyloïdes. Il en a déduit qu'il tenait un outil diagnostique de portée générale, ce qu'il a exposé dans une série de publications. Relevant les plaques au microscope, il est allé chercher les dossiers cliniques des patients avec le souci d'établir une correspondance systématique. Malheureusement, il a inversé l'ordre logique des choses : le bon point de départ est le profil clinique des malades, non des échantillons contemplés au microscope. Il est aisé de prouver ce que l'on veut en partant de l'image de lésions pour leur faire correspondre des profils cliniques. Ainsi, Oskar Fischer a nié les troubles de langage en estimant qu'il fallait les assimiler à des troubles attentionnels. Il y a là une erreur aux graves conséquences. Heureusement, la communauté scientifique s'est aperçue que la présence de plaques amyloïdes n'était pas signifiante à elle seule. Indépendamment de tout traitement, que pouvons-nous faire des informations, souvent très subtiles, apportées par l'imagerie ? Au-delà de la production d'un diagnostic, quelle peut-être leur utilité ? **La question du diagnostic est naturellement parfaitement légitime. Toutefois, les principaux intéressés se préoccupent de leurs symptômes. Ils attendent qu'on les nomme et qu'on ait quelque idée de leur évolution.** On le sait, il est fréquemment utopique de souhaiter un pronostic. Cependant, la valeur pronostique des informations dont nous disposons est également en question. Là réside une authentique attente. À partir de quand peut-on estimer qu'un diagnostic positif de maladie d'Alzheimer est valide ? Sommes-nous tous d'accord sur ce point ? Force est de constater que la donne a changé depuis une décennie. Il importe de rassembler ce sur quoi cliniciens et experts de l'imagerie s'accordent.

Quant au débat diagnostic présymptomatique/post-symptomatique, il y a lieu d'affirmer que le premier type de diagnostic est à proscrire, sauf dans le contexte de maladies génétiques. Méfions-nous de l'ambiguïté sémantique. Manifestement, nous n'assignons pas une signification unique et partagée à des mots décisifs. Or, les conséquences de l'équivoque peuvent s'avérer très lourdes en éthique de la clinique.

Agnès Michon C'est pourquoi l'explication au grand public des dernières évolutions dans la représentation scientifique des processus dégénératifs est aussi essentielle que délicate.

« Dans notre perspective, le diagnostic est indissociable d'une forme d'incertitude puisque nous discutons de maladies évolutives. N'hésitons pas à reconnaître que le terme de « diagnostic » est devenu inaudible. »

6— Demander et recevoir un « diagnostic » : singularités individuelles, familiales et culturelles

Catherine Ollivet La communication n'est pas simple. On entend parfois dans la bouche d'un membre de l'entourage du malade : « On nous a dit que c'était un stade débutant… » Or, dans le vécu quotidien au domicile, le malade dysfonctionne très souvent. Employer l'expression de « stade débutant » peut générer une incompréhension majeure lourde de conséquences. On peut songer au malade polytechnicien qui peut mobiliser quantité d'aptitudes pour compenser sa maladie, jusqu'à un effondrement brutal. Pour ses proches, un tel malade était quasiment intact. Ils n'avaient nullement l'impression qu'il était à un « stade avancé » de la maladie. Pourtant, le moment arrive où il n'est plus possible de sauver la moindre apparence. Le vécu des entourages n'est pas en phase avec la catégorisation médicale des patients en fonction de stades d'avancée du processus dégénératif.

Aline Corvol On peut citer à l'opposé l'exemple d'un malade cambodgien illettré, même dans sa langue maternelle. Depuis son arrivée en France, il souffrait du dos et n'avait donc jamais travaillé. De plus, il était décrit comme taiseux. Il a présenté brutalement des troubles du comportement. La famille a dit qu'il n'avait aucun trouble cognitif antérieur et un bilan neurologique large a donc été réalisé, pour finalement conclure à l'existence d'un syndrome démentiel vraisemblablement préexistant. Tant que l'homme était encore capable de sortir acheter quelques articles, de revenir et de s'asseoir dans son fauteuil, tout allait bien du point de vue de l'entourage. On voit à quel point le niveau socioculturel importe dans la détermination du seuil de tolérance. De plus, tant que la routine n'est pas altérée par la maladie, beaucoup estiment qu'il n'y a pas lieu de s'alarmer.

Anne-Marie Ergis La contribution du bilan neuropsychologique au diagnostic devient en effet complexe lorsque les patients ont un haut niveau d'études et réussissent les tests classiques en raison de leurs réserves cognitives, réserves qui leurs permettent également de compenser leurs déficits dans la vie quotidienne, jusqu'au moment de l'effondrement. Dans ce cas, les biomarqueurs peuvent ne pas être en accord avec la neuropsychologie ni avec le vécu de l'entourage. D'un autre côté, des difficultés similaires peuvent être rencontrées avec des patients illettrés ou de bas niveau d'étude, à qui on ne peut pas proposer de bilan neuropsychologique car les tests ne leur sont pas adaptés, et qui peuvent être très autonomes dans les activités quotidiennes routinières. C'est pour cette raison qu'un sous-groupe du GRECO (Groupe de réflexion sur l'évaluation cognitive) dont je fais partie travaille à l'élaboration et à la validation de tests adaptés aux personnes de bas niveau culturel. La question qui se pose alors est de savoir quand et comment proposer un bilan.
En dehors de ces questions relatives au bilan et au niveau d'études, il y a le problème très délicat de la communication avec l'entourage, lorsqu'il est surprotecteur et tend à minimiser les troubles du patients (cela pouvant aller jusqu'au déni), alors que d'autres proches vont majorer ces troubles.

Hervé Chneiweiss S'il doit exister un problème éthique, on peut le situer entre les valeurs de MMS de 22 et de 26[1]. Nous avons échangé au sujet de la revue des bonnes pratiques de soins. Nous avons questionné les enjeux de la formation du généraliste, figure incontournable indispensable à l'effectivité de ces bonnes pratiques. Enfin, nous avons invoqué l'*evidence based medecine*, prolongement du paradigme de Claude Bernard. Dans l'*Introduction à la médecine expérimentale*, le penseur a affirmé que tout peut être mis en doute sauf le déterminisme scientifique, à savoir la chaîne ordonnée qui va des causes aux conséquences. Dans le domaine qui nous préoccupe, nous nous interrogeons sur le processus qui va de l'apparition des premières lésions cérébrales à la maladie. De plus, au-delà de la vision scientifique et déterministe des problèmes, nous nous interrogeons sur ce qui a été nommé *timely diagnosis*. Or, dans le contexte sociétal, nous quittons le paradigme de l'*evidence based medicine*. Repérer un malade avant sa plainte implique de pouvoir localiser une anomalie lorsque le MMS est encore de 26. La société fait intervenir des considérations plurielles relatives à la famille, à l'économie, aux proches, etc. La problématique éthique du *timely diagnosis* n'est pas réductible à l'*evidence based medicine*. En effet, il s'agit d'améliorer les pratiques autant que faire se peut, dans des conditions économiques raisonnables.

Anne-Marie Ergis Les chiffres relatifs au moment du diagnostic actuel de la maladie d'Alzheimer tiennent-ils compte des zones rurales ? Les médecins « de famille » qui exercent leur profession dans ces espaces sont fréquemment confrontés à de lourds dilemmes car ils sont en lien étroit avec les familles et les aidants. De ce fait, la réticence à dévoiler le diagnostic peut être grande. Certes, les pratiques varient aussi en fonction des cultures régionales. Dans les pays méditerranéens, le placement d'une personne âgée en institution est investi d'une forte valeur symbolique et, ainsi, particulièrement lourd d'implications. De plus, il n'est pas rare de percevoir des réticences à recourir à une aide extérieure. Les aidants, souvent les enfants des malades, sont aux prises avec un sentiment de culpabilité. Le fait de soigner ses parents peut être éprouvé

comme une tâche valorisante. Enfin, les institutions sont volontiers perçues comme des lieux inadaptés.

Marcela Gargiulo **Certaines demandes sont explicitement formulées, d'autres sont latentes. Fréquemment, nous avons affaire à des personnes qui «veulent savoir» pour, finalement, changer totalement d'attitude.** Le nombre d'abandons suite aux premiers entretiens avec l'équipe atteste de ce décalage entre la demande initiale («je veux savoir») et l'abandon de la démarche («j'ai peur d'apprendre le résultat»).

Lors de la mise en place de la première consultation du test présymptomatique pour la maladie de Huntington au CHU Pitié-Salpêtrière, le bilan neuropsychologique faisait partie du protocole proposé aux personnes à risque. Mais progressivement, nous nous sommes aperçus que cet examen tendait à se muer lui-même en test. En fin de compte, avant même de réaliser la prise de sang en vue de déterminer le statut génétique du consultant, celui-ci pouvait prendre conscience de l'existence de troubles à l'occasion du bilan neuropsychologique.

Il sera ultérieurement question de la problématique de l'incertitude et du risque. Considérons cependant dès maintenant qu'en Europe, moins de 20 % des personnes à risque demandent le test pour la maladie de Huntington. (Almqvist, Brinkman, Wiggins & Hayden, 2003 ; Mandich et al., 1998). Une étude réalisée sur des cohortes françaises (Goizet et al., 2002) avait révélé que près d'une personne sur deux ne poursuit pas après le premier entretien, qu'une personne sur dix choisit de suspendre sa démarche entre le premier entretien et la prise de sang. Une étude réalisée par Dürr et Gargiulo en 2008 avait révélé que ceux qui poursuivaient la démarche jusqu'au résultat avaient plusieurs motivations et étaient en particulier orientés vers un projet parental, ou avaient déjà des enfants et souhaitaient les informer de leur risque. En revanche, ceux qui abandonnaient avaient une connaissance récente du risque de la maladie et un nombre plus limité de motivations pour faire le test.

Cette proportion mérite la plus grande attention. En effet, pour révéler la maladie de Huntington nous disposons d'un test génétique dont le résultat est binaire. Ou bien une personne est porteuse du gène qui la cause, ou bien elle ne l'est pas. Dès lors que quelqu'un est porteur, il sait qu'il exprimera la maladie. L'abandon de la démarche après un temps de réflexion, reflète à quel point l'intention et la demande de savoir peuvent être suivies d'un mouvement défensif d'éloignement. Il y a inévitablement pour chacun une négociation dans le rapport à ce savoir. Si le désir de savoir l'emporte sur le désir de ne pas savoir, c'est moyennant à tout le moins un débat intérieur, une lutte.

Depuis la mise en place du premier centre de diagnostic présymptomatique, créé à Paris en 1992 à la Pitié-Salpêtrière, 1696 personnes à risque sont venues demander un test présymptomatique pour la maladie de Huntington. Parmi elles, 1091 (64 %) ont obtenu le résultat après la phase de préparation avec l'ensemble de l›équipe de la consultation et 46 % ont abandonné la démarche définitivement ou temporairement. Le grand nombre d'abandons révèle deux points importants : d'une part, demander un test génétique n'implique pas qu'on désire en connaître le résultat ; d'autre part, le bon moment est celui que choisit le consultant en fonction de ses motivations et de sa capacité à recevoir l'annonce du résultat – que ce dernier soit favorable ou défavorable – à ce moment précis.

Francis Eustache La maladie de Huntington constitue un paradigme de maladie génétique. À l'inverse, les malades d'Alzheimer et leurs entourages vivent une très large diversité de situations. Dans plus de 90 % des cas, la maladie est sporadique. Il n'existe pas de tableau clinique généralisable. En principe, le clinicien a affaire à un patient accompagné de membres de sa famille. Ces derniers rapportent une situation nouvelle péjorée, causée par des troubles cognitifs plus ou moins sévères. Naturellement, les proches s'interrogent quant au degré de gravité de ce qu'ils perçoivent. Ils souhaitent que le clinicien mette une étiquette sur leur vécu. La problématique de la maladie de Huntington est autre, bien singulière, hantée par le douloureux fardeau de la transmission.

Marcela Gargiulo L'enjeu que je soulevais était celui du savoir anticipé. Qui souhaite réellement savoir s'il est exposé à un risque ou non ? En 20 ans de relation avec les personnes à risque de développer la maladie de Huntington et d'autres maladies neurodégénératives et neuromusculaires, nous avons appris que l'individu entretient des rapports complexes avec le savoir, les informations médicales, et notamment celles qui concernent son avenir. Si, dans un premier temps, il souhaite être informé sur son statut génétique, il n'en va pas de même lorsqu'il anticipe ce qu'un résultat défavorable pourrait induire dans sa vie. Comment vivre après l'annonce du résultat ? Vaut-il mieux savoir ou ne pas savoir ? La complexité du questionnement est majeure pour les personnes «à risque» lorsqu'il s'agit de demander un test présymptomatique d'une maladie à début tardif et pour laquelle il n'existe aucune prévention possible. Ces pratiques sont loin de constituer un acte médical neutre : elles mobilisent chez les personnes «à risque» une réflexion profonde sur leur statut, sur leur liberté de savoir ou de ne pas savoir.

D'un point de vue psychique, la notion de test présymptomatique souligne à quel point quelque chose d'essentiel échappe au sujet lui-même : un tel test peut conduire à un résultat paradoxal. Dans le cas d'un résultat défavorable, la personne se retrouve en position de personne en bonne santé, tout en étant menacée par le savoir anticipé d'une maladie et d'un handicap.

La prédiction, redoutable car déterminante, pose un problème majeur dans cette logique de questionnement. Dans ce sens, Jérôme Porée (1998) fait un parallèle entre le test présymptomatique et la mélancolie. Pour le mélancolique, le passé est devenu un foyer de constitution de la temporalité, la perte de l'avenir est un savoir absolu et déjà réalisé, ou encore la vie est devenue elle-même une sorte de mort. Dans une même perspective, celle d'une fixation de la temporalité, le test présymptomatique ne projette-t-il pas par avance le sujet dans l'univers de la maladie ? Cette possibilité d'anticiper est-elle l'équivalent d'une meilleure maîtrise

« Comment vivre après l'annonce du résultat ? Vaut-il mieux savoir ou ne pas savoir ? La complexité du questionnement est majeure pour les personnes « à risque » lorsqu'il s'agit de demander un test présymptomatique d'une maladie à début tardif et pour laquelle il n'existe aucune prévention possible. »

ou est-elle plutôt révélatrice d'une anticipation toute-puissante ? **Un test présymptomatique peut ainsi conduire à l'idée d'une maladie programmée mais aussi d'une mort et d'une vie devenue elle-même une sorte de mort**.

Vianney Mourman

La neuropsychologie a une place centrale dans l'expression et l'interprétation de la clinique au quotidien. Schématiquement, ses trois fonctions majeures sont : la recherche, le diagnostic et l'accompagnement. Surtout, elle est fondamentale pour apporter de la cohérence dans le vécu des familles et de leur entourage. Ils ont besoin d'être aux prises avec une réalité qu'ils sont capables d'appréhender. Est-ce le cas des mesures de biomarqueurs ? On peut en douter. Nous avons affaire à des entourages qui ont besoin de repères dans le but d'organiser au mieux leur vie quotidienne. Ils attendent de l'aide concrète. Naturellement, le dialogue entre les examens neuropsychiques et des données produites par d'autres disciplines est fécond. Parler de maladie d'Alzheimer à quelqu'un souffrant de désorganisation mnésique ne l'aide pas en soi. Nommer cette maladie en présence d'un malade n'éprouvant pas de trouble majeur n'est pas opportun, au sens où aucune aide supplémentaire ne lui est apportée. Il nous appartient de savoir être en phase avec les réalités singulières auxquelles nous sommes confrontés. Ainsi, il a été justement souligné qu'un changement de diagnostic est profondément déstabilisant. Très certainement, le cadre de pensée doit être élargi. La maladie d'Alzheimer constitue une entité tout à fait valide. Cependant, on doit considérer plus globalement une série de maladies neurodégénératives avec des conséquences psychiatriques. La psychiatrie, comme la neuropsychologie, est porteuse de sa propre valeur ajoutée.

1 MMS , adaptation et version consensuelle du GRECO : test d'évaluation globale des capacités cognitives : Kalafat M., Hugonot-Diener L., Poitrenaud J. Etalonnage français du MMS version GRECO. Revue de neuropsychologie. 2003. 13 ; 2 : 209-236. : Le seuil pathologique (centile 5) varie selon le NSC entre 22 et 26/30, 22 pour les NSC=1, 23 si NSC=2, 25 si NSC=3 et 26 si NSC =26.

7— Synthèse de la première discussion, Jérôme Goffette

Dans la profusion des questions posées par les intervenants et discutants, il pourrait être utile d'interroger les notions de risque et d'incertitude, en particulier sous un angle épistémologique.
On peut, sommairement, dégager quatre situations d'incertitude :
(a) une incertitude n'est ni évoquée, ni perçue, la situation – celle de « la vie dans le silence des organes » pour citer René Leriche (1936) – est normale ;
(b) une incertitude est simplement évoquée ; elle est présente en tant qu'idée plus ou moins étayée, mais dans une appréciation où le flou l'emporte ; on ignore si l'incertitude a quelque fondement et elle ne fait pas vraiment l'objet d'un souci caractérisé ;
(c) une incertitude est estimée, c'est-à-dire qu'elle est plausible, même s'il n'y a pas de mesure en tant que telle ;
(d) une incertitude est identifiée et mesurée ; on peut alors parler d'un risque, quantifié par une probabilité.
Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, pour chacun des acteurs que sont le patient, ses proches et les soignants, tout

un cheminement épistémologique complexe a lieu, conduisant à des cheminements **(a)**-**(b)**-**(c)**-**(d)** plus ou moins synchrones entre les acteurs. Ces cheminements, en plus de leurs complexités épistémologiques intrinsèques, ont un retentissement majeur.

(a) Lorsque l'incertitude n'est ni évoquée, ni perçue, nous sommes dans une situation d'innocence envers la pathologie : soit la personne n'est pas concernée, soit elle est totalement asymptomatique et personne ne peut soupçonner la présence de la pathologie. De plus, face à l'absence de traitement préventif, un médecin peut être tenté, même s'il a déjà des soupçons qui le conduise à être dans la situation **(b)** ou **(c)**, de laisser le patient dans la situation d'incertitude ni évoquée, ni perçue **(a)**. La situation sera/serait tout autre si un traitement préventif existait. Toutefois, taire une incertitude évoquée ou estimée, c'est aussi retarder le temps de la préparation, le temps de l'anticipation.

(b) Lorsque l'incertitude est évoquée (par le patient, le médecin ou les proches), cela signifie qu'un triple travail peut plus ou moins commencer, par éclipse : un travail cognitif pour comprendre l'incertitude, un travail émotionnel pour réaliser les répercussions sur l'existence, un travail décisionnel pour tenter de mieux cerner l'incertitude (par des examens, etc.) et envisager des traitements, des dispositifs d'accompagnements ou des symptômes à venir. Toutefois, évoquer une possibilité ne signifie pas qu'elle soit fondée. Il s'agit d'un moment liminaire, c'est-à-dire d'oscillation, de seuil, où l'on se sent tantôt soucieux, tantôt oublieux de cette incertitude mal caractérisée. Parfois, une personne peut se poser la question et un test s'avérer rassurant, permettant, pour cette pathologie, de revenir à la situation **(a)**. Parfois, des bribes de signes peuvent conduire à se questionner, sans que cela paraisse bien plausible. La situation d'incertitude évoquée est donc par excellence celle du questionnement.

(c) Dans une situation d'incertitude estimée, c'est-à-dire où il existe des éléments qui la rendent plausible, le questionnement se déplace et devient une investigation ou une enquête : il s'agit d'entreprendre les bonnes démarches pour objectiver le diagnostic. La plausibilité donne suffisamment de réalité à l'incertitude pour qu'elle devienne un pivot existentiel et qu'elle implique un profond et quasi-continu travail cognitif (« qu'est-ce que j'ai ? »), émotionnel (« qu'est-ce cela me fait ? ») et décisionnel (« que dois-je faire ? »). Parfois, les données vont démentir l'estimation et l'hypothèse diagnostique, si bien qu'on peut retourner à la situation **(b)** ou même **(a)**. Parfois, par leurs indices mal concordants ou difficiles à interpréter, la situation d'incertitude estimée va s'installer et durer. Parfois encore, l'incertitude va pouvoir être objectivée, conduisant à la situation suivante. Parfois enfin, les données vont concorder et renforcer l'hypothèse diagnostique, conduisant à la situation **(d)**.

(d) L'incertitude est non seulement estimée, mais objectivée par un ensemble qui permet de cerner la probabilité du risque. En termes épistémologiques, le flou de la situation s'est résorbé en grande partie. Toutefois, même quantifiée, l'incertitude demeure et le travail cognitif, émotionnel et décisionnel se poursuit, sans que la personne ait de certitude. On reste dans une incertitude, même si elle est quantifiée.

« Il suffit qu'une question se pose, qu'une incertitude commence à être pensée, pour qu'on commence à se projeter (« et si… ») et à anticiper. »

Pour le patient, la situation n'est parfois pas foncièrement différente de la situation précédente, même si pour le médecin les données ont objectivé son hypothèse.

(e) On peut enfin ajouter une cinquième situation, où l'incertitude est levée et le diagnostic confirmé. La cristallisation épistémologique est achevée. La cristallisation psychologique se poursuit, tant pour le patient et ses proches que pour le médecin.

On peut noter que l'anticipation, c'est-à-dire la projection dans le futur, n'est pas seulement présente dans la situation de risque **(d)**, mais aussi dans les phases **(b)** et **(c)** parce qu'il suffit qu'une question se pose, qu'une incertitude commence à être pensée, pour qu'on commence à se projeter (« et si… ») et à anticiper. Même sans mesure, sans risque quantifié, il y a déjà anticipation. Ce travail est d'ailleurs d'autant plus utile qu'il prépare à une éventuelle concrétisation de l'incertitude, tout en n'écartant pas la possibilité d'une inquiétude non fondée. De ce fait, ce travail permet d'amortir le choc d'une confrontation brutale, inattendue, à un diagnostic grave.

On peut noter que même dans la situation de levée de l'incertitude **(e)** et de diagnostic vérifié, le travail d'anticipation n'est encore que partiellement accompli et va se poursuivre.

② Approche éthique du diagnostic précoce

1— Trois arguments en faveur d'un dépistage en soins primaires, Pierre Krolak-Salmon

Les CMRR sont à n'en pas douter en première ligne sur le front des interrogations qui sont les nôtres. Actuellement, il semble que nous perdions du terrain. En effet, par rapport à un passé proche, on enregistre une baisse de 3 points de MMS[1] au moment de la première consultation mémoire. En l'occurrence, au début du Plan Alzheimer en 2008, le score moyen enregistré à l'occasion de cette consultation était de 19, soit la moyenne européenne. Avec le plan, ce score s'est accru à 20, soit un repérage un peu plus précoce. Désormais, après de longs débats consacrés à l'efficacité des thérapeutiques, il s'est abaissé à 17. Les données qui permettent d'établir ce constat proviennent de la Banque Nationale Alzheimer[2] et sont donc fiables.

Quelles sont les motivations en vue de procéder à un repérage, un diagnostic ou une évaluation du risque précoces? Pourquoi souhaiter agir le plus rapidement possible? Classiquement, les professionnels du soin primaire se trouvent face à une plainte mnésique et sont invités à évaluer les risques pour que des troubles évoluent avec une maladie d'Alzheimer. Schématiquement, on peut évoquer trois arguments pour avancer le plus précocement que l'on peut le dépistage en soins primaires :

- l'accès à un pack de soins
- le bénéfice de mesures anticipées
- l'accès à la recherche.

L'accès à un pack de soins

Le parcours de soins français est tout de même assez riche, par comparaison avec ce qui est proposé dans d'autres pays. Il va de soi que son efficacité doit être évaluée d'après l'amélioration de la qualité de vie des patients et des aidants. Le processus qui a été mis en place en France est riche et multidisciplinaire. Des consultations mémoire sont ouvertes dès les premiers stades de l'évolution péjorative des facultés cognitives des personnes. Il existe des dispositifs d'aide ambulatoire et de soins à domicile. Avant le placement en institution avec les stades sévères, un délai de réflexion est prévu. Nous disposons d'une revue de littérature scientifique très intéressante à propos de l'organisation de l'accompagnement des malades[3].

Dans une optique de prévention précoce des troubles du comportement en France, il existe des équipes spécialisées dans le but d'intervenir rapidement. On peut parler de semi-urgence. Le bénéfice apporté aux aidants par les ESAD – équipes de soins à domicile – est considérable en termes de diminution du stress et de l'anxiété. Notons le choix opéré au Luxembourg de sensibiliser la médecine primaire et tout particulièrement la médecine générale. Les mesures d'accompagnement non médicamenteux sont intéressantes.

Il existe un programme européen, ALCOVE, animant un travail collectif de 30 organisations désignées par les gouvernements participants de 19 pays de l'Union. Des associations – comme France Alzheimer – ont été invitées à réfléchir à une série de thématiques. La question du bon moment du diagnostic est débattue par un groupe de travail animé par la Grande-Bretagne. Dans l'état actuel des choses, nous sommes convaincus que des lésions pathologiques débutent très tôt, lesquelles sont suivies par la positivité de marqueurs biologiques ou de neuro-imagerie. Enfin, des troubles cognitifs majeurs s'installent, accompagnés d'une impression subjective de déficit mnésique, avant que la dépendance ne soit inévitable. L'enquête européenne ALCOVE s'est intéressée à caractériser le stade de la maladie au moment du diagnostic. En principe, celui-ci est réalisé lorsque le MMS est en-dessous de 20 dans l'ensemble des pays européens. Pour les meilleurs d'entre eux, cette valeur oscille entre 17 et 20. Actuellement, le diagnostic tend donc à être formulé trop tardivement, quand les facultés cognitives des malades sont trop diminuées.

« Le parcours de soins français est tout de même assez riche, par comparaison avec ce qui est proposé dans d'autres pays. Il va de soi que son efficacité doit être évaluée d'après l'amélioration de la qualité de vie des patients et des aidants. »

Le concept de *timely diagnosis* a été promu. Il correspond à un moment opportun compte tenu des demandes et des besoins du malade. Le *timely diagnosis* n'est pas gratuit. Il doit déboucher sur des actions. Naturellement, nous sommes en présence d'une extrême diversité de cas. Il existe par exemple quelques patients de très haut niveau culturel qui chercheront à rester des acteurs jusqu'au bout en s'interrogeant sur leur maladie, en contribuant à un engagement associatif, etc. À l'opposé, on ne s'apercevra de la gravité de l'état d'autres malades qu'au dernier moment, quand la démence s'avère sévère. Chercher le *timely diagnosis* revient à vouloir déplacer le curseur en fonction des attentes du patient. La visite du site Internet du programme ALCOVE[4] est très instructive. En effet, la réflexion qui y est développée met en balance le bénéfice du diagnostic précoce et les risques associés. Entrent notamment en ligne de compte le «droit de savoir» et la capacité à prendre des décisions. Pourquoi faut-il envisager des risques? Essentiellement, on doit reconnaître l'existence, par exemple, du danger de la stigmatisation. La Grande-Bretagne a ainsi entrepris une vaste action publique de dé-stigmatisation de la démence. Dans ce pays, un important travail a été entrepris sur le terme de démence, qui n'est pas pour autant rejeté. L'isolement, l'anxiété, la dépression sont à prendre en compte. Le groupe ALCOVE a formalisé des recommandations en vue de déterminer le moment opportun du diagnostic. Il a approfondi les problématiques du processus diagnostic, du personnel et des compétences, des cas de figure complexes et, enfin, des modifications cognitives précoces.

On ne saurait envisager le pack de soins sans évoquer des structures, assez communes entre les pays européens, de soins ambulatoires et de soins de répit. Il convient d'y avoir accès avant de déplorer des troubles du comportement majeur. L'amélioration de la qualité de vie dans les stades légers, en réduisant les conséquences des crises dans l'accompagnement des malades, est de nature à repousser l'institutionnalisation.

Les médicaments prescrits contre la maladie d'Alzheimer ont fait l'objet d'une campagne de dénigrement. Par honnêteté, on doit tout de même rappeler les résultats de l'étude Domino et les conclusions d'une publication fiable d'après laquelle un groupe de malades ne bénéficiant pas de traitement voit son évolution péjorée par rapport à celui qui en bénéficie[5]. De tous les sous-groupes de l'étude, celui dont le devenir est le plus défavorable (sur la base de critères de MMS ou de conservation d'activités quotidiennes) est celui qui arrête le plus vite le traitement médicamenteux (par inhibiteur d'acétylcholinestérase, complété ou suivi de mémantine).

Les recommandations de la HAS de 2011, qui centrent la réflexion sur le diagnostic précoce autour de la notion de qualité de vie, méritent d'être rappelées dans la mesure où elles envisagent des bénéfices réels.

Des mesures anticipées

On appréhende les mesures anticipées bien mieux dans les stades légers que dans les stades sévères de la maladie. Le programme ALCOVE a également travaillé sur cette problématique, bénéficiant notamment de l'acquis de la réflexion de la Fondation Roi Baudoin. Notons que les malades, les soignants et les chercheurs ont une perspective différente dans la conception des bénéfices des directives anticipées. Les arguments sont mobilisés en fonction du point de vue des acteurs. Ces derniers s'accordent sur les vertus d'une plus grande sérénité, une fois les directives clarifiées. En France, nous sommes obligés de reconnaître que le grand public n'a qu'une compréhension très sommaire des possibilités offertes par le droit, à savoir les directives anticipées et le mandat de protection future.

L'accès à la recherche

Par analogie avec le Plan Cancer, on évoquera le droit à l'accès à la recherche à visée curative. Sa finalité est de réduire les lésions ou de limiter leurs effets. Nous savons qu'il y a en effet accumulation des lésions avant le déclenchement des premiers symptômes. La recherche en vue de comprendre les mécanismes en cause est à l'heure actuelle des plus dynamiques. **Dans cette perspective, la tendance, en France, à diagnostiquer de plus en plus tardivement est inquiétante. Si nous souhaitons être en cohérence avec la recherche de traitements étiopathogéniques[6], nous avons besoin de diagnostics de plus en plus précoces, formulés par exemple quand le MMS est quantifiable à 20-22. En deçà, on imagine mal un patient bénéficier de thérapeutiques à visées curatives sur la base des idées actuelles.** Rappelons que des essais de phase II et phase III testent de nouvelles molécules ciblant les processus de formation des lésions cérébrales que l'on pense être directement impliquées dans la genèse de la maladie d'Alzheimer.

Enfin, songeons aux attentes des médecins généralistes qui sont réellement en première ligne dans l'élaboration des réponses aux patients. Que peuvent-ils faire face à une plainte mnésique? Après tout, les facteurs de nature à expliquer une telle plainte sont extrêmement nombreux. Il serait inconcevable d'adresser tout le monde à la consultation mémoire. Toujours est-il que trois finalités légitiment le diagnostic précoce : l'accès à un pack de soins, l'élaboration de mesures anticipées et la possibilité de bénéficier des efforts de la recherche.

1 «Mini-mental State» ou test de Folstein : test d'évaluation des capacités cognitives.

2 http://www.banque-nationale-alzheimer.fr http://www.banque-nationale-alzheimer.fr

3 Callahan et al. Effectiveness of collaborative care for older adults with Alzheimer disease in primary care: a randomized controlled trial. JAMA. 2006 May 10;295(18):2148-57.
Lai CKY et al. Special care units for dementia individuals with behavioural problems. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4.
Ayalon L et al. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. Arch. Intern. Med. 2006;166(20):21822188.
Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. Am J Psychiatry. sept 2012;169(9):946953.
Farran et al.. Efficacy of behavioral interventions for dementia caregivers. West J Nurs Res. 2007;29(8):944960.
Moniz Cook ED et al. Functional analysis-based interventions for

challenging behaviour in dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2.
Zarit S, Femia E. Behavioral and Psychosocial Interventions for Family Caregivers. Am J Nurs, 2008 Sep;108(9 Suppl):47-53.

4 http://www.alcove-project.eu/ http://www.alcove-project.eu/

5 Howard R. et al. donépézil and mémantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2012;366:893-903.

6 Visant la cause de la maladie.

2— Des efforts à amplifier pour la reconnaissance et l'intégration des personnes malades

Emmanuel Hirsch **Aux trois axes présentés dans l'exposé, il pourrait être justifié d'ajouter celui de l'engagement de la société. Quelle est l'attention réelle que porte le corps social à ces enjeux qui l'inquiètent davantage qu'ils ne le mobilisent, en particulier depuis la fin du Plan Alzheimer 2008-2012 en France ?** Les professionnels, au même titre que l'ensemble des personnes concernées, ont déjà constaté les conséquences de la décision d'envisager, en septembre 2012, une autre approche plus globale des maladies neurodégénératives. Une dynamique avait été engagée s'agissant d'une maladie dont il apparaissait peu évident d'en présenter les enjeux comme relevant d'une urgence de santé publique : elle confronte à des représentations douloureuses, aux phénomènes du vieillissement et aujourd'hui à l'impuissance de prévenir et de guérir. Nous ne ferons pas l'économie d'une réflexion sur la manière dont la société élabore et détermine des réponses collectives aux problèmes dont nous débattons. La volonté publique, en Grande-Bretagne, de dé-stigmatiser la démence a précédemment été évoquée. Il convient d'être inventifs de nouvelles approches, d'initiatives sociales tangibles qui ne procèdent pas uniquement des missions confiées aux professionnels des champs du sanitaire et du médico-social. De quelle manière comprendre et assumer ces responsabilités dans un contexte où semblent s'amenuiser les solidarités, un certain souci du bien commun ?

Pierre Krolak-Salmon Dorénavant, l'ensemble des consultations mémoire alimente la base de la Banque Nationale Alzheimer (BNA). L'évolution récente d'une valeur de 19-20 de MMS à un niveau de 17 est significative, même si très peu de neurologues de ville remplissent les formulaires de déclaration. D'une manière générale, un patient doit être engagé dans un processus de diagnostic adapté à sa situation, quel que soit son stade d'évolution. Lorsque des personnes entrent dans le système de soins à un stade évolué ou sévère de la maladie, leur entrée est dorénavant prise en compte. À l'heure actuelle, l'état du parcours de soins en France justifie une opinion nuancée. Des repères essentiels ont été posés et nous ne pouvons que nous en réjouir. **Dorénavant, il semble nécessaire de passer de la coordination à l'intégration. De nombreux professionnels opérant en CMRR défendent l'idée que leurs structures et les consultations mémoire doivent être des relais dans un parcours intégré d'anticipation de crise et d'action. Le spectre à conjurer, autant que faire se peut, est celui de la dégradation brutale.**

« Aujourd'hui, les personnes malades sortent de leur silence, en tout cas au début de leur maladie ; elles s'expriment car la société parle d'elles et s'intéresse à elles. »

Rosa Caron Les malades d'hier sont-ils en tous points comparables aux malades d'aujourd'hui ? Depuis quelques années déjà, nous assistons à une grande campagne médiatique autour de la maladie d'Alzheimer, ce qui a eu pour conséquence une meilleure compréhension de la maladie mais en même temps, et de

façon paradoxale, à une plus grande angoisse chez certains malades ou leur entourage, d'autant plus qu'aucun véritable traitement pour enrayer la maladie n'est encore trouvé. Il y a encore deux décennies, la maladie d'Alzheimer était un tabou. De très nombreuses personnes affectées directement n'avaient qu'une seule stratégie : le repli sur elles-mêmes et on pensait même qu›elles n›avaient pas conscience de ce qui leur arrivait. Aujourd'hui, les personnes malades sortent de leur silence, en tout cas au début de leur maladie ; elles s'expriment car la société parle d'elles et s'intéresse à elles. Pourtant, nous sommes confrontés à un écueil, car bon nombre d'entre elles et leur entourage savent que l'évolution est dramatique. **Qu'avons-nous à leur proposer comme prise en charge, comme accompagnement au fur et à mesure que la maladie évolue ? Le refus du diagnostic dans certains cas n'est-il pas légitime ?**

Pierre Krolak-Salmon Si l'on croit pouvoir agir de façon plus précise et anticiper à des stades plus légers, alors l'enjeu du premier repérage est incontournable. Cependant, n'y voyons là rien d'exclusif. Réconcilions-nous avec une manière pragmatique de considérer l'action qui est à entreprendre. Trop souvent, les hôpitaux accueillent des malades bien trop tard, déplorant que rien n'ait été entrepris pendant des années. Par ailleurs, les investigations sophistiquées actuelles – tout particulièrement au moyen des techniques d'imagerie – peuvent produire des éléments de nature à répondre aux attentes tout à fait légitimes de patients ne souffrant que de troubles légers. Nous avons affaire à un très large panel de situations que nous aurions tort d'opposer.

Catherine Ollivet Les chiffres relatifs au moment où le diagnostic de maladie d'Alzheimer est actuellement établi, en France, proviennent de la banque nationale (BNA) mise en place dans le cadre du Plan. Les données ont été générées initialement par l'enregistrement de l'activité des CMRR, lesquels sont des lieux bien spécifiques. Depuis peu, des données relatives aux consultations mémoire de proximité ont commencé à être comptabilisées. Pour le moment, nous ne savons rien quant à l'activité des médecins spécialistes libéraux. Reconnaissons-le, nous en sommes aux balbutiements de la constitution d'une base de données française fiable. L'inquiétude qui vient d'être formulée est donc à nuancer. Il est trop tôt pour lancer un signal d'alarme quant au côté tardif du diagnostic de la maladie d'Alzheimer en France. Les chiffres relatifs à la médecine de ville spécialisée peuvent modifier sensiblement l'impression que l'on peut avoir de la réalité. **En fait, le recours à la consultation spécialisée de ville traduit souvent une stratégie d'évitement de l'hôpital. De nombreuses personnes âgées refusent énergiquement d'aller « à l'hôpital », synonyme pour elles d'hospitalisation.** Après un ou deux échecs d'un rendez-vous à l'hôpital dans une consultation mémoire, certaines familles de malades ont recours à un praticien spécialiste de ville car, schématiquement, il fait moins peur et est par conséquent mieux accepté.

Rosa Caron Pour simplifier, disons que ceux qui accompagnent les malades d'Alzheimer savent que, tôt ou tard, ils auront à placer leur proche en institution. Ces lieux sont très connotés. D'ailleurs les maisons de *retraite*, accueillant trop de diversités ont été subdivisées et rebaptisées en EHPAD (Établissement d'hébergement pour personne âgée dépendante), USLD (Unités de soins longue durée), PASA (Pôles d'activités et de soins adaptés) ou encore UHR (Unités d›hébergements renforcés). Ces nominations ne sont pas anodines et rendent compte d›un accompagnement qui se décentre de la globalité du résident pour optimiser un fonctionnement, souvent cloisonné et centré sur une symptomatologie. Leur analogie avec le vocabulaire pénitentiaire ne peut que nous interpeller, car ces appellations participent à associer vieillesse, dépendance et dispositifs sécuritaires. **Le défi consiste à créer de petites unités, bien pourvues en personnel, laissant à l'entourage la possibilité de demeurer sur place pendant quelques jours. Les unités de soins palliatifs constituent un bon modèle. En effet, dans ces unités, les proches des personnes en fin de vie ont la possibilité de loger sur place.**
Nous souhaitons tous des solutions dignes et convenables pour chacun. Pourtant, il est notoire que la gériatrie manque de moyens et de personnel. La société n'est pas dupe. Elle le sait.

Emmanuel Hirsch **Il convient dans la communication de trouver le bon équilibre entre la prescription de réponses essentiellement techniques dans le cadre de procédures en milieu spécialisé et le soutien organisationnel à des démarches de proximité, dans la cité, au plus près de la personne dans son environnement personnel.** À cet égard, les missions assumées par exemple par France Alzheimer auprès des personnes malades et de leurs proches s'avèrent déterminantes dans la transmission de compétences favorables à une autonomie maintenue. De même, le travail d'observation, de recherche et de propositions assuré par la Fondation Médéric Alzheimer est de nature à proposer des modes d'actions innovants. En tant qu'Espace national Alzheimer, il nous faudrait concevoir d'autres dynamiques de sensibilisation et de mobilisation dont la pertinence tient à l'engagement de politiques et de relais d'opinion dans une démarche dotée d'une forte visibilité et d'une forte assise sociale.

3— La nécessité d'une meilleure coordination entre acteurs du soin

Agnès Michon On n'insistera jamais assez sur la valeur de l'écoute. Dans la mesure où aucune solution simple n'est disponible, nous avons à considérer les difficultés induites par l'impuissance médicale et, plus généralement, par la souffrance des soignants. Malgré les pactes de soins, les progrès, les espoirs dans la recherche, il n'en demeure pas moins vrai que nous sommes très démunis face à la demande. Celle-ci revêt régulièrement la forme de la souffrance de l'autre.
Une barrière s'est érigée entre neurologie et psychiatrie. Heureusement, elle tend à céder. Les représentations de la maladie et de la folie sont en cause, de même que le regard que porte la société respectivement sur la folie et la perte des facultés cognitives.

Thierry Gallarda Intéressons-nous au point de vue psychiatrique et à la consultation de comportement. Ces dernières ne sont pas nécessairement motivées par un trouble cognitif, mais par une altération du comportement d'une personne rapportée par son entourage. **Le dispositif psychiatrique est associé à la gestion de comportements problématiques ou de crises comportementales. Son mode de fonctionnement mérite examen.** À partir d'une maladie donnée, très souvent évolutive, se déploient différents modes d'intervention d'un même dispositif.

Pierre Krolak-Salmon Ces consultations de comportement ont une accessibilité différente de celle des consultations mémoire, en termes de délais. La question centrale est celle de notre capacité à répondre à une situation de plainte mnésique ou cognitive. Trop souvent, les médecins traitants sont démunis face aux crises comportementales. Par défaut, ces crises aboutissent un jour dans les services d'urgences hospitaliers. Ainsi, on mesure toute l'importance de la réponse de semi-urgence, dans la semaine qui suit une dégradation comportementale majeure. Idéalement, il convient d'éviter les passages traumatisants aux services d'urgences, les injections de neuroleptiques et les hospitalisations inappropriées. Dans le même ordre d'idées, il serait absurde de poser un diagnostic de maladie d'Alzheimer ou de démence fronto-temporale à quelqu'un pour l'inviter à revenir en consultation au bout d'une année. Le programme européen ALCOVE s'est efforcé de réfléchir en termes d'objectifs pour rationaliser l'accompagnement, dans un parcours qui comporte des crises comportementales, mais aussi des moments de répit. Il n'y a pas lieu d'ajouter de nouvelles structures au dispositif de soins existant. L'enjeu est tout simplement de mieux utiliser ce qui est à notre disposition. Nous ne vivons pas dans un monde idéal, cela va de soi. Toujours est-il que nous ne sommes pas dans le brouillard. Un article du *JAMA* a montré l'efficacité de l'approche multidisciplinaire déclinée par des équipes de soins menées par des infirmières à domicile. Certes, énormément de situations sont vécues de manière violente car une forme d'intrusion, finalement, ne rend pas service. Faisons néanmoins confiance aux études qui ont évalué l'impact des interventions au domicile des malades. Il n'est pas simple de faire évoluer favorablement les grands indicateurs. Nous ne pouvons que nous fier à l'émergence d'une *evidence based medicine* dans le champ très particulier du soin qui nous intéresse.

Aline Corvol La préférence qu'ont les médecins traitants de laisser aux spécialistes le soin de dévoiler la maladie d'Alzheimer est bien compréhensible : c'est à l'autre d'annoncer la mauvaise nouvelle. De plus, tant qu'un patient a un score de MMS compris entre 22 et 26, il ne vient pas avec une plainte. Il donne le change. C'est lorsqu'il n'est manifestement plus possible de donner le change que les entourages s'interrogent. Enfin, les médecins traitants connaissent mal l'offre sociale en lien avec la maladie d'Alzheimer (ESA[1], plateforme de répit, accueil de jour) : ceux qui ne sont pas convaincus de l'efficacité des traitements médicamenteux ne voient donc pas toujours l'intérêt de poser un diagnostic.

Pierre Krolak-Salmon La perspective varie considérablement du colloque singulier médecin/malade jusqu'aux enjeux de société. Lorsqu'une personne éprouve une gêne mnésique, elle tend à se tourner d'abord vers le spécialiste. C'est une sorte de solution de facilité. Tous s'accordent sur l'importance du devoir d'information du médecin généraliste, dans le contexte de la plainte mémoire. C'est le levier le plus urgent à actionner. Nous avons besoin d'outils afin de bien évaluer cette plainte et d'adresser, si besoin, les patients vers la consultation mémoire ou vers le neurologue. Ainsi pourrons-nous ouvrir de manière cohérente sur les options thérapeutiques disponibles, jusqu'à l'inclusion éventuelle dans des protocoles de recherche. Dans un tel dispositif cohérent, la démarche diagnostique possède une valeur ajoutée indéniable.

1 Équipe spécialisée Alzheimer à domicile.

4— Accès à la recherche

François Hirsch Pourquoi les sujets qui enregistrent un MMS bas auraient-ils un accès limité aux protocoles de recherche par rapport aux autres?

Pierre Krolak-Salmon Les thérapeutiques ciblent la formation de dépôts amyloïdes et la formation de protéines tau pathologiques. L'efficacité n'est concevable par exemple qu'avec un anticorps agissant avant que des dégâts neuronaux majeurs ne soient causés. **On ne peut espérer d'efficacité significative si on laisse la formation des plaques amyloïdes s'engager trop loin. C'est pourquoi l'attention de la communauté scientifique s'est déplacée vers les stades légers de la maladie. Si les hypothèses actuellement formulées sont valables, il est impératif d'intervenir tôt.**

François Hirsch Il n'y a donc pas de blocage d'ordre éthique.

Pierre Krolak-Salmon Absolument.

Francis Eustache L'étude Domino est à cet égard particulièrement intéressante, compte tenu des lignes de fracture auxquelles nous faisons face. L'agencement d'un dispositif de soins dans un parcours et l'accès à la recherche appellent des actions. Ensuite, tout est affaire de moment opportun.
Nous avons pointé du doigt une série d'enjeux sociaux et, plus globalement, la façon décisive dont la société traite les problèmes. Sur le terrain de la société, nous avons très certainement moins bien progressé que sur d'autres. En effet, la «communauté Alzheimer» s'insère dans une société donnée. Des évolutions ont été positives, jusqu'en 2007, année de la «grande cause nationale». Toutefois, ne nous leurrons pas. Aujourd'hui, des changements positifs passés semblent être remis en cause par le fait que l'image des derniers stades de la maladie d'Alzheimer demeure omniprésente. Pourtant, nous savons que la dégradation prend beaucoup de temps et que l'on aurait tort d'assigner d'emblée cette représentation aux personnes déclinantes. Comment inverser les réflexes qui prévalent trop souvent?

Fabrice Gzil Le rapport aux traitements médicamenteux appelle quelques commentaires. Dans un premier temps, des promesses excessives ont été formulées, puis le discours s'est trop brutalement inversé. La critique visant les traitements symptomatiques a été violente. Des journalistes ont même opté pour une ligne de dénigrement.
Dans l'état actuel des choses, quand nous contemplons l'organisation de la prise en charge, nous ne pouvons que regretter que la place du médecin généraliste ne soit pas centrale. Ceci s'explique par la construction conceptuelle de la maladie. Une barrière invisible s'est formée, trop de praticiens de terrain ayant estimé que cette pathologie du cerveau neurologique et psychiatrique n'était pas de leur ressort direct. Nous payons certaines erreurs commises dans le discours sur le médicament et la construction de la représentation de la maladie partagée par les professionnels du soin.
La justification capitale du diagnostic anticipé, au-delà de l'accès à la recherche et de la formulation de directives, réside dans l'espoir d'une amélioration de la qualité de vie.
En outre, n'oublions pas que nous avons affaire bien souvent à des problèmes de santé enchevêtrés. Il n'est pas rare de constater d'autres maladies chez les malades d'Alzheimer. Pour parvenir à une authentique prise en charge globale, il importe que le diagnostic soit posé.
Sur le plan de la recherche, les essais thérapeutiques incluant des malades dont le MMS est au-dessus de 20 sont importants. À une valeur de 17, les malades français inclus dans les essais internationaux deviennent très rares. Certes, ce ne sont pas les patients au stade le plus débutant de la maladie qui préoccupent le plus les médecins généralistes. En sciences humaines, nous avons aussi relevé un déplacement du regard vers les stades les plus précoces. Les travaux portant sur les formes sévères ou démentes des pathologies sont moins nombreux qu'auparavant.

Catherine Ollivet **Beaucoup ont ressenti que l'intérêt de la communauté scientifique était centré sur les malades les moins affectés. Quant aux autres, le sentiment d'abandon prédomine, ils n'ont qu'à demeurer dans l'angle mort de la recherche.**

«La justification capitale du diagnostic anticipé, au-delà de l'accès à la recherche et de la formulation de directives, réside dans l'espoir d'une amélioration de la qualité de vie.»

5— Accessibilité, modalités et acceptation de l'aide

Catherine Ollivet L'inégalité dans l'accompagnement des malades en fonction de leur lieu de vie constitue une question économique et éthique incontournable relevant de la solidarité nationale.
Comment apprécier ce « pack de soins » ou cette série d'actions combinées censées garantir une meilleure qualité de vie ? Le plan Alzheimer a contribué à l'amélioration de la qualité de vie des personnes diagnostiquées par l'expérimentation d'actions ciblées sur le maintien de l'autonomie au domicile. Toutefois, les actions effectivement diligentées semblent bien éparses. Les CMRR ont été les premiers à apporter des progrès tangibles. S'agissant des soins de répit, avouons que les équipes ne sont pas partout fonctionnelles, loin s'en faut. Certes, nous sommes reconnaissants qu'à l'occasion du Plan Alzheimer les jalons d'un parcours cohérent du diagnostic à l'accompagnement aient été posés. Le but affiché est une meilleure qualité de vie du duo aidé/aidant. Pour le moment, nous en sommes très souvent à l'affirmation de parcours théoriques. **Il n'est pas contestable que les citoyens français souffrant d'une maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée soient dans une situation inégale en fonction de leur lieu de vie sur notre territoire, et la distance qui sépare leur habitation d'un lieu-ressource. Une marche à suivre acceptable sur le plan éthique a été définie. Mais disons que la majorité des malades vivent une réalité éloignée de ces proclamations.**
Combien coûte le placement d'un parent en USLD publique ? Il est de l'ordre de 3 000 euros par mois en Ile-de-France à la charge du patient et de sa famille. L'enjeu de l'assignation financière des familles ne saurait être occulté. Le séjour en unité de soins palliatifs, quant à lui, ne coûte rien ! Les CMRR et les consultations mémoire à l'hôpital initient des actions prises en charge par l'assurance maladie mais limitées dans le temps. Les ESA ne proposent qu'une quinzaine de séances sur 3 mois ainsi prises en charge par la solidarité nationale. Après, toutes les actions basculent dans le champ médico-social qui est payant comme les accueils de jour et les plateformes de répit. Certes, les institutions sont des lieux fermés mais cela n'est pas ce qui préoccupe le plus les familles, qui y voient plutôt une sécurité par rapport à tous les aléas qu'elles vivent à domicile, comme leur proche malade vivant seul et ouvrant la porte à n'importe qui, ou partant faire ses courses la nuit. Ce sont avant tout des lieux où le séjour coûte très cher.

Hervé Chneiweiss Les bonnes pratiques de soins sont-elles généralisées et suivies ? Il est certes permis d'en douter.

Aline Corvol En théorie, l'idée de donner accès à un pack de soins est très séduisante. Toutefois, les réponses que le dispositif agence correspondent-elles aux demandes ? Prenons le cas de l'aide à domicile. Il n'est pas rare d'entendre des familles se plaindre du fait que l'auxiliaire de vie intervenant à domicile n'est pas présente aux heures où elle pourrait rendre service. La bonne volonté ne suffit pas à améliorer substantiellement la qualité de vie. Demeurons humbles quant au bénéfice effectif de nos propositions de soin. **De façon étonnante, des résultats récents semblent montrer que le fait d'aller consulter un spécialiste pourrait être lié à une institutionnalisation plus rapide. Les preuves apportées par la science ne sont pas si claires qu'on pourrait le croire : des études montrent que certaines interventions sont efficaces pour certaines populations de patient. Cela ne veut pas dire que toutes les interventions que nous proposons en pratique courante sont efficaces.** Certaines peuvent même être délétères, soit parce qu'elles compliquent la vie des gens, soit parce qu'elles les stigmatisent, il faut que nous en soyons conscients ! L'annonce diagnostique n'a pas que des effets positifs ; la solitude parfois accrue face au regard des autres et la moindre confiance en soi peuvent entraîner une baisse objective des performances intellectuelles et de l'autonomie.

Catherine Ollivet Est-ce du fait des aidants lorsque l'aide extérieure est refusée ? N'est-ce pas plutôt l'intrusion dans l'intimité du domicile qui ne répond pas suffisamment aux attentes ? On a longuement disserté sur les raisons des oppositions à l'aide constatées aux domiciles des personnes. Certaines sont incontestables, parfois culturelles. Néanmoins, la manière de dire importe, tout comme la pertinence de ce que l'on propose. Ainsi, l'accueil de jour peut impliquer, avec le temps de transport du malade, de l'apprêter et de l'habiller dès 8 heures. Or, pour des raisons très pratiques, cela peut s'avérer impossible, etc. Non, les aidants familiaux dans leur immense majorité ne refusent pas d'être aidés. C'est trop souvent que l'aide proposée n'est pas adaptée, ne répond pas à leurs besoins, est trop difficile à mettre en œuvre et est parfois trop chère !
Intéressons-nous à ce dont les principaux intéressés et leurs aidants attendent et non pas uniquement à ce que les « autorités compétentes », spécialistes, évaluateurs et financeurs ont déterminé comme étant « bon pour eux ».

Marcela Gargiulo **L'acceptation de l'aide se travaille, sur un plan psychologique. On ne saurait produire l'information en une fois, en se bornant à décrire les aides accessibles. Il faut du temps pour que**

les entourages et les malades appréhendent les possibilités qui sont ouvertes. Devant la maladie, des mécanismes de défense sont opérants et peuvent faire obstacle à l'acceptation d'une aide : le déni, la dénégation, la banalisation, la transformation dans le contraire, etc. Ce sont là autant de mécanismes défensifs qui traduisent une lutte pour ne pas s'effondrer. Ces mécanismes servent, dans une certaine mesure, à protéger la conscience d'une émotion douloureuse ou inacceptable, à réduire les tensions psychiques. Aujourd'hui, il est souvent question d'« information ». Or, celle-ci n'est pas garante en elle-même d'une bonne compréhension. Souvent, il faut reformuler les messages et/ou attendre l'assouplissement défensif. Leriche avait depuis longtemps souligné ce point lorsqu'il avait noté l'existence d'un écart, d'une différence, entre la maladie du médecin et la maladie du malade. Il semblerait qu'écouter les patients et leurs familles sur les représentations qu'ils ont de la maladie aide à mieux leur communiquer une information.

6— Maladie d'Alzheimer et directives anticipées

Fabrice Gzil **L'enjeu de l'anticipation recouvre le périmètre de la décision au sens le plus large, quand la personne n'est plus en capacité de décider.**
Revenons à la question des directives anticipées. L'Espace de réflexion éthique de la région Ile-de-France a beaucoup étudié cet enjeu. Dans certains pays, la problématique est totalement dominée par le refus de soins en fin de vie. Or, nous avons aussi insisté sur l'intérêt de la planification anticipée des soins et sur la clarification d'un parcours à conjuguer au futur. Il est hors de question de restreindre le champ des directives à des affirmations du type : « Je ne veux pas de réanimation artificielle en fin de vie. »

Pascal Antoine On parle souvent d'anticipation et de dispositions anticipées, mais que sait-on de la capacité des personnes directement concernées à anticiper ? Le peuvent-elles et le souhaitent-elles ? Prenons l'exemple des proches aidants ou du couple proche/personne malade. Lorsque l'on recueille leurs témoignages, on fait avec eux le constat d'une grande détresse et d'un épuisement physique et psychique lié au temps dévolu à l'aide, à la désorganisation des activités quotidiennes, à l'augmentation des responsabilités, à la confrontation aux troubles dans le quotidien, au manque de soutien familial, à la méconnaissance des réseaux d'aide, etc. Le proche rapporte différentes pertes : de mémoire, d'indépendance, de projets, de complicité, d'échanges, de mode de vie antérieur, du réseau social et familial, etc. Il se focalise de plus en plus sur la personne souffrante tandis que ses propres besoins sont négligés. C'est la qualité de vie de la personne avec la maladie qui prime au détriment de toute autre considération. Face à ces besoins et à cette détresse, les dispositifs d'accompagnement se sont multipliés : en accueil de jour à l'hôpital, dans des maisons de ville ou à domicile, des groupes de formation et de soutien, des accompagnements individuels, des consultations, des sorties ou ateliers divers, etc.
Pourtant, ces propositions sont difficiles à mettre en œuvre. Les proches refusent d'y prendre part, même lorsque ces propositions font suite au diagnostic d'une grande détresse et d'un besoin évident d'accompagnement pour s'adapter à la situation actuelle et anticiper les évolutions. Une étude pilote, menée auprès de proches de patients touchés précocement par la maladie, confirme cette observation courante. En fait, **il est complexe d'entrer en relation avec ces personnes en grande difficulté : blasées par le système (« On ne m'a pas aidé, maintenant c'est trop tard… »), sur la défensive, par peur du jugement, par crainte qu'on envahisse leur espace d'intimité, par fatalisme (« Il n'y plus rien à faire… »).** Beaucoup d'arguments sont avancés, révélant une dynamique d'évitement, parfois de déni, passant par un retrait et une pétrification des prises de décision : minimisation, normalisation, mise en doute du diagnostic, refus d'envisager le futur, etc. Cette dynamique vise un meilleur contrôle de la situation et des émotions douloureuses associées aux changements. Mais paradoxalement, elle constitue un frein pour bénéficier d'un accompagnement qui les aiderait à apaiser leur détresse, à mieux appréhender

« On parle souvent d'anticipation et de dispositions anticipées, mais que sait-on de la capacité des personnes directement concernées à anticiper ? Le peuvent-elles et le souhaitent-elles ? »

l'avenir et à s'y préparer. Les proches sont tout à la fois dans une souffrance évidente et dans une réticence à anticiper et à s'engager dans un dispositif qui ferait écho à la maladie. Ainsi, créer et proposer des aides qui impliquent une forme d'anticipation ne suffit pas, quelle que soit leur qualité. Il s'agit de comprendre qu'une démarche d'anticipation présente un coût affectif parfois trop important pour que la personne puisse s'en saisir. Une réflexion reste à mener sur les moments opportuns au cours des démarches de diagnostic et de soin pour proposer de telles démarches.

Catherine Ollivet

Au sujet des directives anticipées et du rôle que pourraient jouer les proches, nous savons bien que l'âge moyen des aidants est élevé. Bien souvent, ce sont des personnes très âgées lorsqu'il s'agit de conjoints. D'une manière générale, la formalisation écrite des directives anticipées n'est pas acceptée par les personnes âgées qui, dans une étude réalisée par le Centre d'éthique clinique de Cochin, ont très majoritairement déclaré qu'elles ne voulaient donner des directives que verbales «pour pouvoir en changer librement». La peur de «figer» leur volonté par l'écrit était clairement exprimée, y compris par des personnes âgées membres de l'ADMD [1]! Quant à imaginer que les enfants pourraient agir pour inciter leur parent à rédiger des dispositions anticipées, c'est bien mal connaître les refus sèchement prononcés et même les accusations fréquentes que subissent les enfants lorsqu'ils proposent simplement d'aider à la gestion des comptes bancaires et des documents administratifs! C'est lorsque l'on est jeune que l'on serait en théorie le mieux à même de les écrire, sans pression excessive.

1 ADMD : Association pour le droit de mourir dans la dignité.

7— Synthèse de la deuxième discussion, Paul-Loup Weil-Dubuc

La discussion a mis en évidence les insuffisances de l'accompagnement des personnes malades en France.
En premier lieu, l'efficacité des traitements demeure limitée. Face à un horizon thérapeutique incertain, il semble nécessaire, pour limiter les dégradations brutales occasionnées par la maladie, d'intégrer les malades dans un parcours de soins à un stade encore précoce du développement de la maladie. Or, bien que la prise en soin, et notamment à domicile, ait manifesté son efficacité, l'accessibilité au «pack de soins» reste profondément inégale en France, de même que l'accès à la recherche.
Cela tient d'une part à un obstacle épistémologique ou plus précisément disciplinaire : la barrière érigée entre la neurologie et la psychiatrie ne facilite par la cohérence du parcours et la mise en partage des savoirs ; les médecins généralistes demeurent, pour une part significative, en retrait dans la prise en soins des personnes malades alors qu'il conviendrait qu'ils y tiennent un rôle majeur de coordination. Des obstacles d'ordre organisationnel, voire politique, ont aussi été pointés. Le médecin généraliste ne saurait concourir à une prise en charge plus efficace s'il est isolé. Notre société est aussi confrontée à la détresse des aidants. Que proposer et comment le proposer? Comment apporter aux premiers intéressés ce dont ils ont réellement besoin? L'aide apportée doit être plus substantielle mais aussi plus adaptée. Se pose aussi la question du refus de l'aide souvent exprimé par les aidants ou les personnes malades. Si informer ne revient certes pas à faire comprendre ce que l'aide peut apporter à la personne, se pose néanmoins une

«Appartient-il au médecin de s'adapter à la manière dont son malade vit et de préjuger de la pertinence d'un diagnostic? Le médecin est-il maître du temps, du «juste moment»? Peut-il décider d'introduire une différence de traitement entre malades?»

question éthique importante : jusqu'à quel point intervenir dans la vie d'une personne sans verser dans l'injonction à être aidé? A n'en pas douter, nous sommes aux prises avec une tension entre l'individualisation de la prise en soins et la standardisation du soin.
Appartient-il au médecin de s'adapter à la manière dont son malade vit et de préjuger de la pertinence d'un diagnostic? Le médecin est-il maître du temps, du «juste moment»? Peut-il décider d'introduire une différence de traitement entre malades? Quelle conduite adopter lorsque l'on estime qu'un interlocuteur n'est pas prêt à entendre un diagnostic? Sur la base de quels critères peut-on juger qu'il sera reçu ou non et le bénéfice dont il sera porteur? À l'inverse, s'il est sans doute plus équitable d'instaurer une procédure d'information identique pour tous, il est certains cas où le diagnostic peut renverser le cours d'une existence dans laquelle la maladie n'avait pas pris place sous la forme d'une préoccupation. Le dilemme reste donc entier. Des solutions intermédiaires sont à inventer pour préserver la possibilité d'un juste moment.

3

Diagnostics précoces et responsabilité épistémique

1— Le concept de responsabilité épistémique, Léo Coutellec

Je ne suis pas impliqué directement dans la communauté autour de la maladie d'Alzheimer, aussi ma perception des choses est-elle oblique par rapport à celles des autres participants qui vivent au quotidien près des malades. Mon propos aspire à apporter une certaine modification du cadre conceptuel par lequel on envisage la maladie.
Le concept de « responsabilité épistémique », que je souhaite proposer aujourd'hui, renvoie à une forme de responsabilité qui n'est ni morale, ni juridique mais sociale et liée au savoir. En l'occurrence, dans le contexte de notre réflexion, ce savoir correspond à la production de connaissances ordonnées par la recherche biomédicale dans le champ du diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer.

Le syndrome de l'Aquila

En guise d'introduction, je vous propose la description de ce que j'appellerai le « syndrome de l'Aquila ». Aquila est cette petite ville italienne qui subit en 2009 un terrible tremblement de terre causant plus de 300 morts. Il s'agit d'une des plus importantes catastrophes sismiques qui ait jamais frappé ce pays. Non sans nous rappeler les intenses débats qui avaient animé la controverse autour du tremblement de terre de Lisbonne en 1755, ce qui m'intéresse dans cette tragique histoire, c'est la façon dont les savoirs relatifs à la survenance des séismes et à leur ampleur ont été questionnés. Le 22 octobre 2012, les scientifiques de l'Institut national de géophysique et vulcanologie (INGV), membres de la commission italienne des grands risques, ont été mis en accusation d'avoir sous-estimé le risque sismique. Ils ont été condamnés à six années de prison et neuf millions d'euros d'amende pour « homicide par imprudence »[1]. Rappelons que six jours avant le tremblement de terre meurtrier, le 31 mars 2009, les membres de la commission italienne des grands risques, jugée compétente pour l'évaluation des risques sismiques, avait été réunie à l'Aquila. Elle avait été interrogée quant à la probabilité de survenance d'un tremblement de terre majeure. En substance, elle avait conclu son avis en estimant qu'il n'y avait pas lieu de s'affoler. La manière légère dont cet avis avait été rédigé confinait presque au sens commun. Or, quelques jours après la réunion de la commission, un des plus grands séismes de l'histoire italienne, voire de l'histoire européenne, s'est produit. Durant le procès, Fabio Picuti, dans son réquisitoire contre les scientifiques, a dénoncé une analyse incomplète, inadaptée et coupablement trompeuse. Une condamnation inédite envers des scientifiques, à l'époque moderne, était prononcée. La réaction de la communauté scientifique fut très vive, notamment par l'intermédiaire d'une pétition qui soulignait qu'il était impossible de prédire un séisme avec précision et qu'une telle condamnation était inacceptable[2]. Mettre des scientifiques juridiquement en cause de la sorte constitue un précédent jugé préjudiciable pour l'autonomie de la science.
Nous avons ici de la matière à réflexion et l'on peut parler à bon droit de « syndrome de l'Aquila ». À ma connaissance, pour la première fois dans l'ère contemporaine**, des scientifiques sont condamnés en raison de leur responsabilité dans leur appréhension des savoirs et pour leur communication en vue de la décision. La condamnation a été opérée sur la base d'une responsabilité juridique pour faute.** Ladite faute a consisté dans une mauvaise estimation des risques. Existerait-il donc une nouvelle forme de responsabilité de nature épistémique, liée aux savoirs ou connaissances ? L'imprévisible serait-il devenu intolérable ? Ce que je voudrais avancer comme idée, c'est que si une telle responsabilité existe, elle ne peut être assimilable à une responsabilité juridique classique. Il ne peut s'agir que d'une responsabilité collective, d'une responsabilité sociale ou une co-responsabilité, qui dépasse le seul scientifique. (, soit-il inscrit dans une « communauté ») ? **Ce que nous appelons le syndrome de l'Aquila est l'émergence dans la complexité des enjeux scientifiques et sociaux contemporains de ce nouveau type de responsabilité sociale propre aux savoirs.**

Qu'est-ce que la responsabilité épistémique ?

Donnons brièvement quatre caractéristiques à ce concept.

A – La responsabilité épistémique est une co-responsabilité quant aux contenus des savoirs. Ce premier aspect ne va pas de soi dans la mesure où la pensée épistémologique classique tend à dé-essentialiser les savoirs (principe de neutralité axiologique des sciences) canalisant notre attention éthique sur leur usage. Avec l'avènement des sciences impliquées, nous assistons à une forme de ré-essentialisation des savoirs dans la mesure où ces derniers se trouvent non plus seulement jugés pour ce qu'ils provoquent (les fameux impacts), mais aussi pour ce qu'ils sont en tant que tel. Ainsi, le savoir apparaît comme porteur de certaines formes de déterminations, d'intentions et de valeurs, qui ne sont plus à juger à l'aune de leur impact potentiel, mais en tant qu'ils constituent ce savoir. C'est pourquoi le contenu d'un savoir en tant que tel appelle notre responsabilité indépendamment de l'usage que l'on pourra en faire. Alors s'ouvre un espace de questionnement : tous les savoirs méritent-ils d'être connus et diffusés ? Savoir construire une bombe nucléaire n'engage-t-il pas notre responsabilité indépendamment de l'usage potentiel que l'on pourra faire de cette même bombe ? Tout comme la loi de Gabor indique que tout ce qui est techniquement réalisable sera réalisé, existe-t-il une loi de Gabor pour les savoirs qui suggèrerait que tout ce qui est connaissable doit être connu ? C'est de ce questionnement fondamental que relève la responsabilité épistémique.

B – La responsabilité épistémique est une co-responsabilité quant à la nature des savoirs. De très nombreux enjeux sont relatifs à la nature des savoirs générés dans les sciences contemporaines. Doit-on gérer telle connaissance comme un risque ou comme une incertitude ? Nous avons, à ce propos, déjà discuté à l'occasion de cette journée de la notion d'incertitude. D'autres catégories sont également à convoquer : celle du risque, bien entendu, mais aussi celles de l'ambiguïté et de l'ignorance. Le même type d'interrogation est à mener sur la question de l'objectivité, de la neutralité et de l'impartialité des savoirs. Et c'est tout particulièrement le cas des savoirs d'anticipation. Finalement, quelle est la nature d'un savoir d'anticipation ? De quelle type de connaissances relève la démarche d'anticipation ? Nous pouvons par exemple interroger dans cette perspective le concept de causalité. Que faire face à l'absence de clarté causale, mise en évidence dans le contexte des recherches biomédicales portant sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ? Comment agir lorsque les chaînes de causalité ne sont pas clairement établies ? Que faire lorsque le cadre épistémologique de la démarche hypothético-déductive touche à ses limites ? Que veut dire remplacer les causalités par des corrélations ?

C – La responsabilité épistémique est une co-responsabilité quant à la transmission des savoirs. La perspective est ici celle du rapport entre la recherche biomédicale, le soin, et plus généralement l'accompagnement des personnes. Quelle transmission des éléments de connaissance portant sur la maladie envisageons-nous ? Quels intermédiaires sont souhaitables et en quel nombre ? Comment communiquer une incertitude ? On le voit, nous touchons là encore à un mode de responsabilité problématique. Il interroge la légitimité des savoirs ou, plus exactement, les processus de légitimation. Par ailleurs, il questionne l'économie de la promesse. Comment appréhender la promesse scientifique dans un avenir meilleur ? Les sciences continuent-elles à être le garant du progrès collectif ? Ne sommes nous pas condamnés à attendre indéfiniment une solution miracle ? La légitimité des savoirs biomédicaux créés par les recherches scientifiques apparaît liée avec celle du progrès. Plus que jamais, nous éprouvons un besoin de clarification d'une série de dimensions culturelles et économiques qui entourent la maladie et la connaissance mouvante que l'on a d'elle.

D – La responsabilité épistémique est une co-responsabilité quant à la caractérisation des objets de la réflexion. De quoi les sciences parlent-elles ? Il va de soi que la délimitation de l'objet est une opération capitale pour l'entendement scientifique comme pour la compréhension en générale. Difficile d'échapper à cette question aussi triviale que fondamentale : de quoi parlons-nous ? Et pourtant, la façon dont les sciences et techniques contemporaines conçoivent les objets est sujette à discussion. La maladie d'Alzheimer offre de ce point de vue un champ particulièrement intéressant. De quoi parlons-nous lorsque nous évoquons cette maladie ? Il me semble que cette question est en arrière-plan de nos échanges. Fréquemment, on assiste à des transferts conceptuels d'un domaine à un autre et il importe de bien clarifier ce dont on parle lorsque l'on fait appel à des grilles de lectures venant d'un « ailleurs ». Abordons un peu en détail cette question de la conception des objets.

« Ainsi, le savoir apparaît comme porteur de certaines formes de déterminations, d'intentions et de valeurs, qui ne sont plus à juger à l'aune de leur impact potentiel, mais en tant qu'ils constituent ce savoir. C'est pourquoi le contenu d'un savoir en tant que tel appelle notre responsabilité indépendamment de l'usage que l'on pourra en faire. »

À quel objet avons-nous affaire ?

Proposons des hypothèses de travail pour la suite. La première d'entre elles consiste à recourir à la notion d' « objet intégratif », qui a été récemment proposée par Anne-Françoise Schmid. Il n'est ni un objet donné, ni un objet construit. Ainsi, la maladie d'Alzheimer n'est ni donnée (il faut la caractériser par un effort intellectuel clinique et scientifique), ni totalement construite au sens où elle serait semblable à un mythe. Des millions de personnes peuvent témoigner du fait que celle maladie est, hélas, bien trop tangible. La particularité d'un tel objet dit intégratif est de prendre une certaine distance par rapport à la notion d'objet complexe, bien connue des épistémologues. Celle-ci implique la convergence de plusieurs disciplines distinctes dans le but de recouvrir l'objet. Ce dernier peut donc apparaître comme hétérogène, multidisciplinaire ou multidimensionnel. Dans notre discussion, une pathologie appelle la convocation de neurologues, psychologues, spécialistes de l'imagerie, etc., pour la comprendre. Il répond donc à cette caractéristique de multi-dimensionnalité. Mais la notion d'objet intégratif indique que ces objets ne sont pas synthétisables comme on

peut le prétendre avec la notion d'objets complexes. C'est une forme de renoncement à la promesse d'une synthèse transdisciplinaire de l'objet. Une raison explique en partie ce renoncement : la persistance de zones de non-savoir, d'incertitudes radicales, d'imprévisibilités. **Des manques, des ponts impossibles entre les disciplines, des ruptures de chaîne causale expliquent l'impossibilité perçue d'effectuer une synthèse. Et ce n'est pas là une anomalie de la réflexion, mais plutôt une caractéristique intrinsèque de ces objets. Il ne s'agit pas de se résigner à comprendre l'objet mais d'en prendre soin dans ce qu'il a de plus profond, de plus imprévisible, de plus incomplet, plutôt que d'adopter une posture de maîtrise totale de l'objet, facteur d'exclusion souvent très efficace.**
Ce que je propose ici n'est pas une nouvelle théorie, mais un cadre conceptuel mouvant dans lequel il convient de faire vivre la réflexion et la confrontation à la pratique.

1 http://tempsreel.nouvelobs.com/justice/20121022.OBS6576/seisme-de-l-aquila-des-scientifiques-condamnes-a-six-ans-de-prison.html

2 http://www.lexpress.fr/actualite/societe/justice/aquila-les-sismologues-ne-possedent-pas-la-verite-absolue_1178164.html

2— Compréhension de l'objet, transdisciplinarité et interdisciplinarité

Francis Eustache Nous en sommes convaincus, la pluridisciplinarité est fondamentale pour bien considérer notre objet. En tant qu'épistémologue, extérieur à la communauté Alzheimer dites-vous, vous mettez en avant la notion d'objet intégratif, qui nous semble pertinente précisément car elle appelle la pluridisciplinarité. Que dire au sujet de l'objet intégratif ? Nul ne doute qu'il existe une authentique communauté Alzheimer, tant au plan national qu'au plan international. Une recherche moderne existe sur la maladie et il n'est pas interdit d'être optimiste, même si l'objet à appréhender est difficile. Les réunions de groupes d'experts se multiplient. La maladie appelle une méta-expertise, à l'image de la démarche à la source de la présente réunion. À l'évidence, il est légitime de faire mention d'une absence de clarté causale et de la persistance de zones d'ombre à propos de la maladie d'Alzheimer. Pourtant, pourquoi postuler que les connaissances sur la maladie seraient non synthétisables, comme vous le suggérez avec la notion d'objet intégratif ? On le sait, il serait fallacieux de prétendre que la communauté scientifique est parvenue à une synthèse. Cependant, pourquoi postuler cette entreprise comme impossible ?

Léo Coutellec Pour éviter les confusions, distinguons bien le niveau ontologique de l'objet du niveau épistémique. L'ontologie renvoie à l'être de l'objet, c'est-à-dire à ce qu'il est dans la réalité. A ce niveau, je dirais que notre démarche envers la nature de l'objet doit être agnostique dans la mesure où il serait tout aussi vain de postuler la synthèse que la non-synthèse. Autrement dit, je ne me prononce pas sur la nature ontologique de la maladie d'Alzheimer. Je ne considère aucun *a priori* sur sa caractérisation intrinsèque. Et ce n'est pas là une affaire d'optimisme ou de pessimisme. Ma réflexion se situe plutôt au niveau épistémique.
À ce niveau, nous pouvons examiner où conduit la démarche interdisciplinaire, entendu comme convergence des derniers savoirs et expertises collectives les plus abouties, dans chaque discipline. Au vu de cette convergence, est-on en mesure de comprendre l'objet ou non ? Force est de constater que dans bon nombre de cas de figure – l'obésité, le climat, etc. – on ne le comprend pas. C'est à partir de ce constat descriptif que l'on peut envisager une méthodologie particulière qui postule la non-synthèse. Ainsi, nous pouvons partir non seulement des derniers acquis disciplinaires sur un objet, mais aussi et surtout de ce que chaque discipline ne sait pas sur le même objet. Nous avons expérimenté cette méthodologie à l'occasion d'une recherche interdisciplinaire sur un objet assez particulier, le poisson GM. Chaque non-savoir d'un représentant d'une discipline sur l'objet constitue une porte d'entrée pour le questionnement. **Par analogie, nous pouvons estimer que nous ne savons pas exactement ce qu'est la maladie d'Alzheimer. En revanche, nous pouvons tenter de nous accorder sur ce que nous ne savons pas plutôt que d'essayer de convaincre et de faire valoir ce que l'on sait sur une partie de cet objet.**
Bien entendu, ces quelques remarques n'invalident pas la légitime volonté du chercheur à vouloir comprendre l'objet dans toutes ses dimensions.

Aline Corvol La démarche consistant à partir du non-savoir et des zones d'ombre me semble particulièrement digne d'intérêt.

Marcela Gargiulo Comment penser au mieux ce qu'est l'objet intégratif, dans toute la dimension créative du

concept? On pourrait invoquer la pluridisciplinarité. Cependant, c'est la transdisciplinarité qui semble bien plus appropriée. En effet, elle fait référence à ce qui résulte de la confrontation des disciplines et qui n'est pas la somme de leurs apports individuels. Dit autrement, le transdisciplinaire fait signe vers un quelque chose qui dépasse les connaissances de chaque praticien contributeur considéré individuellement. Comme le préfixe « trans » le suggère, il s'agit d'un dépassement des frontières fixées pour chaque discipline, dans un refus de diviser le monde et ses problèmes. À la différence de l'interdisciplinarité dont le travail se fait dans le cadre de plusieurs disciplines, la transdisciplinarité est censée construire ses propres contenus et méthodes, à partir des problèmes du monde en exploitant de nombreuses voies.

Laurent Cléret de Langavant L'objet intégratif est un type d'objet que l'on ne saurait épuiser de façon descriptive, en tant que phénomène. **Avec la maladie d'Alzheimer, nous sommes en face d'une affection qui altère la personne elle-même. Doit-on parler alors de sujet intégratif, de non-objet intégratif?** Le malade, transformé par la pathologie, évolue progressivement. A chaque fois, on est face à quelqu'un en quelque sorte différent-singulier. Là réside la difficulté. Naturellement, la démarche transdisciplinaire est incontournable si nous sommes réellement désireux de progresser.

Léo Coutellec L'évocation précédente d'un «non objet» me paraît tout particulièrement pertinente. Disons que l'objet intégratif est un non-objet de la façon que la géométrie non-euclidienne est une extension de la géométrie euclidienne. Le fait de rajouter une dimension change tout, l'opération pouvant être répétée à l'infini, suivant le principe d'extension.
Il m'est difficile d'affirmer si le concept de transdisciplinarité est approprié ou non. J'ai l'habitude de faire emploi des catégories classiques d'épistémologie. Quand assistons-nous à l'émergence d'un nouveau domaine de savoir qui dépasse les disciplines? La question posée est aussi celle de la pertinence d'un métadiscours. Peut-être un tel discours est-il souhaitable dans le champ des maladies dégénératives. Il n'est pas de ma compétence de trancher la question. Avec la transdisciplinarité, on assiste à l'effacement des disciplines opéré par un discours. Il n'en est pas de même avec l'interdisciplinarité. Il semble bien que dans l'appréhension de la maladie d'Alzheimer on ait bel et bien besoin des disciplines. Les effacer tendrait à appauvrir la réalité. Nous avons besoin des spécialités, mais leur organisation a sans doute vocation à changer.

Francis Eustache Nous n'assistons que très rarement à l'émergence de nouvelles disciplines. Pourtant, le cas de figure s'est effectivement produit si l'on considère l'histoire très récente de l'imagerie cérébrale. Elle n'existait pas il y a 30 ans. Désormais, nous avons affaire à un champ de savoir à part entière, incluant des sociétés savantes et une communauté formée de spécialités diverses allant de la physique aux sciences cognitives et biomédicales.

Léo Coutellec L'imagerie médicale n'est pas transdisciplinaire au sens de méta-discipline. Elle renvoie bien à l'apparition d'un nouveau champ de connaissances et d'expertises. Je n'ai que rarement perçu la cristallisation d'un champ méta-disciplinaire.

3— Responsabilités collective et juridique

Jérôme Goffette La dimension collective de la responsabilité épistémique appelle plus ample commentaire. En tant qu'enseignant en éthique auprès des soignants, leur demande de précisions quant aux actes collectifs et à leurs implications m'apparaît manifeste. En effet, la plupart des actes de soins exécutés en institution sont en réalité collectifs. Par conséquent, la problématique de la responsabilité est régulièrement soulevée avec une acuité toute particulière. Qui est responsable? Comment faire pour que la question «qui» fasse sens? La plus célèbre expérience en sciences sociales est certainement celle de Milgram. N'illustre-t-elle pas la tendance qu'on les agents individuels à se justifier en invoquant le fait que l'autre est responsable? Le schéma de déresponsabilisation par transfert sur autrui est bien connu. L'auteur apparent de l'acte se dissout dans la situation, dans «le système». **La dissolution de la responsabilité peut encore s'expliquer par le flou de chaque rôle et par l'absence d'organigramme. Des flottements ne sont-ils pas rapportés dans les équipes médicales quant au rôle effectivement assumé par chacun? Dans nos sociétés complexes, qui font intervenir des compétences médicales, économiques, sociales, politiques, le paysage de la cascade des responsabilités n'est pas simple à appréhender**. C'est pourquoi nous sommes amenés à convoquer la notion de responsabilité collective et à nous interroger sur elle. Lorsque le flou

prédomine, des décisions sont prises par défaut. Souvent, ce ne sont pas les meilleures. Il a été souligné précédemment que lorsque de mauvaises décisions sont prises quant à l'accompagnement des malades, ce sont leurs proches qui en font les frais. L'implication des usagers et, plus généralement, de notre démocratie est fondamentale en matière de responsabilité, dans le but de tendre vers la plus grande humanité de la prise en charge.

Emmanuelle Rial-Sebbag Nous sommes amenés à nous interroger quant à la fonction de la loi. La responsabilité épistémique décrite ressemble étrangement à la responsabilité juridique dans un contexte d'incertitude et de prédominance d'un savoir non stabilisé. Que pouvons-nous attendre de la loi en pareil contexte ? Elle a le mérite d'être obligatoire et n'a pas vocation à être discutée comme le sont les normes de savoir. Nos outils juridiques sont-ils adaptés ? Il est à craindre que non. Serait-il opportun de les modifier ? Le droit traduit une vision verticale des problèmes. La norme est construite « d'en haut » par le législateur. Là réside la source de son inadaptation aux problèmes dont nous débattons. **Quelle est la juste fonction de la loi entre responsabilité juridique et responsabilité épistémique ? La question reste ouverte.**

Léo Coutellec À propos du syndrome de l'Aquila, la condamnation de scientifiques à de lourde peine m'est apparue très signifiante. La base sous-jacente de la décision de justice n'était autre que la capacité contemporaine à prédire les séismes. Nous sommes loin des formes de responsabilité juridique classiques. Effectivement, un espace de réflexion est ouvert pour penser ce lien entre responsabilité juridique et cette responsabilité sociale d'un type particulier qu'est la responsabilité épistémique.

4— Ce que nos savoirs révèlent de nous-mêmes

« Pour le moment, nous dressons de très nombreux constats, sans certitude sur les rapports de cause à effet. C'est pourquoi il est souhaitable de prêter la plus grande attention possible aux implications du discours scientifique sur les manifestations de la maladie et sur les états des malades. »

Rosa Caron S'agissant du séisme de l'Aquila, ce qui était en jeu avec la prédiction du séisme et sa connaissance n'était pas d'en empêcher la survenance, mais de protéger la population de ses conséquences. Il aurait été souhaitable que celle-ci s'éloigne de l'Aquila. En l'espèce, l'humanité est démunie au sens où elle n'a aucun moyen de faire disparaître un phénomène naturel ou de l'endiguer. Un tremblement de terre n'est pas un objet donné. **Dans le contexte de la recherche, notamment de thérapies médicamenteuses, nous sommes conduits à nous interroger sur l'impact de nos perceptions sur la maladie elle-même, en tant qu'objet.** On constate une grande hétérogénéité des malades. De plus, la condition d'un malade donné ne cesse de fluctuer. Chez de très nombreux sujets, les manifestations de la maladie sont très comparables. Chez d'autres, elles apparaissent bien plus énigmatiques. **Le savoir généré autour de la maladie la modifie, en particulier dans ses modalités d'expression reconnues par les cliniciens et les chercheurs**. En d'autres termes, plus on se réunit pour générer des savoirs, plus ces savoirs changent la représentation de la maladie et de ses causes. Dans l'état actuel des connaissances, nous ne sommes pas en mesure de déterminer un enchaînement causal précis et fiable. Il arrive de constater des améliorations spectaculaires de la condition des malades, simplement en les changeant d'environnement. Le contexte est essentiel. En ce sens, l'entrée en institution révèle-t-elle la maladie ou la crée-t-elle, sous une certaine forme ? Pour le moment, nous dressons de très nombreux constats, sans certitude sur les rapports de cause à effet. C'est pourquoi il

est souhaitable de prêter la plus grande attention possible aux implications du discours scientifique sur les manifestations de la maladie et sur les états des malades. Méfions-nous des artefacts. Quantité de travaux de psychanalyse montrent que l'homme est enclin à avoir recours à des constructions uniquement dans le but de répondre à des demandes sociétales.

Jérôme Goffette Tous les savoirs méritent-ils d'être connus ? N'hésitons pas à interroger la pulsion épistémologique qui nous anime depuis notre tendre enfance. À force de s'interroger sur soi et sur ses origines, on en vient à tisser un rapport particulier à la connaissance. Ainsi, on peut assimiler la pulsion épistémologique chez l'homme au moteur de sa construction et de son développement personnel. **Si nous envisageons volontiers la quête de savoir, nous devons parallèlement respecter la liberté de ne pas savoir. Conservons la liberté d'appréhender sereinement les problèmes qui surviennent sans en générer en excès**.

5— Portée et dynamique des savoirs

Catherine Ollivet De très nombreuses questions ont été soulevées, dans un langage prodigieusement accessible. En tant que représentante des usagers, qui ne cesse de se battre contre les hermétismes, je tiens à le souligner. À bien des égards, le syndrome de l'Aquila est édifiant. Ce qui est en cause n'est autre que la relation entre les savoirs et les actions à mettre en place afin de protéger la population. L'épistémologie n'opère pas que dans le vide ou, disons, dans les sphères pures de la quête du plaisir intellectuel. Des décisions sont à prendre et c'est très certainement ainsi que l'ont entendu les magistrats au cours du procès dont il a été précédemment fait mention. La notion d'analyse trompeuse ou de nature à induire en erreur mérite la plus grande attention. En l'espèce, la tromperie n'aurait pas permis aux autorités d'arrêter les bonnes décisions. Ne sommes-nous pas ici proches de considérations familières du point de vue des acteurs confrontés à la maladie d'Alzheimer ? Songeons à la façon dont un Ministre de la Santé en France, Roselyne Bachelot-Narquin, a arbitré la préparation du pays au risque pandémique grippal. Avant de déterminer une politique de prévention, de très nombreux groupes d'experts ont été réunis. Les savoirs ont été intensément sollicités pour déterminer la meilleure décision en vue de protéger la population. *A posteriori*, on a accusé le plan d'anticipation du risque pandémique d'être coûteux et inutile. Pourtant, c'est bien une forme de responsabilité épistémique qui a été sollicitée en vue de son élaboration, le politique s'efforçant d'apprécier les implications des savoirs existants tant pour le système de soins que pour le grand public.

Songeons au récent scandale du Mediator® et rappelons que ce médicament a été largement prescrit par les médecins généralistes hors AMM, pour des raisons que nous pourrions qualifier de sociales avec l'obsession de la minceur. La thèse selon laquelle le laboratoire a commercialisé son médicament de manière trompeuse a été largement diffusée. N'occultons pas pour autant la problématique du mauvais usage puisque de toute manière ces traitements ont été diffusés sur ordonnance à des patients qui n'auraient de toute manière pas dû le recevoir.

Qu'est-ce qu'une communication du diagnostic au bon moment ? Qui veut savoir : la personne malade elle-même ou ses proches ? Le spécialiste peut-il traiter de façon disjointe ces deux « bons moments » qui ne sont pas obligatoirement simultanés ? Ne nous trompons pas, le moment de l'annonce du diagnostic ou de sa rétention est décisif. Considérons l'exemple d'une suspicion de maladie d'Alzheimer chez un pilote d'avion. En cas de crash, ne s'intéressera-t-on pas rétroactivement aux éventuels biomarqueurs anormaux sans troubles décelés dont un spécialiste aurait eu connaissance auparavant ? Dans le même ordre d'idées, on peut envisager quelles décisions catastrophiques pourrait prendre un chef d'entreprise, dont les atteintes du raisonnement ne seraient pas diagnostiquées à temps.

Qu'est-ce qu'un savoir formulé au bon moment ? Que faire d'un savoir qui engage des formes de responsabilité à l'égard d'autrui ? Typiquement, on évoquera les risques qui existent à laisser un malade conduire. Ainsi, un médecin généraliste pourra être parfaitement au fait des déficits d'orientation dans l'espace d'un de ses patients. Pourtant, compte tenu de son isolement dans une zone rurale, il n'osera entreprendre de démarche en vue de lui faire cesser de conduire un véhicule. Or, cette personne aux facultés altérées est susceptible de blesser ou de tuer quelqu'un. Nous touchons là des dilemmes du quotidien. Car c'est au quotidien que nous avons à conjuguer la connaissance de l'état des malades et l'action décisionnaire. Dans bon nombre de cas, nous y parvenons aisément, fort heureusement, mais la succession des stades de l'évolution de la maladie et des capacités spécifiquement touchées n'est pas toujours évidente à apprécier.

Aline Corvol Pour revenir sur le sujet du tremblement de terre qui a endeuillé l'Italie en 2009, il convient de faire remarquer aussi les liens complexes entre les pouvoirs publics et les scientifiques. Il m'a été rapporté que les autorités n'avaient en réalité aucune intention d'évacuer le site exposé au risque sismique. Ainsi, dans ce contexte, quelle est la part de responsabilité des scientifiques qui semblaient répondre à une commande de l'État ? N'est-elle pas sur leur comportement discutable ou sur la légèreté de leur propos de conclusion de la réunion ?

Dans l'univers médical aussi, les médecins risquent toujours d'être instrumentalisés par les industriels ou les pouvoirs publics. Il est hors de question de reprocher au médecin l'ignorance de quelque chose qu'il ne pouvait pas savoir, mais il doit veiller à ce que son expertise ne soit pas abusivement utilisée.

Une autre question soulevée par ce syndrome de l'Aquila est celle de la responsabilité collective. Nous avons tous tendance, en médecine, à idéaliser la décision collégiale. Or, il ne suffit pas de réunir un groupe de professionnels autour d'une table pour produire une telle décision. Fait-on au moins l'effort d'écouter tous ceux qui s'expriment ? Les voix des uns et des autres sont-elles vraiment reçues également ? **Qui est responsable des conséquences néfastes d'une décision collective : l'organisateur de la réunion qui a omis d'inviter certaines personnes ressources, l'animateur qui n'a pas permis aux sceptiques de s'exprimer, ceux qui ont parlé, ceux qui se sont tus ?**

Emmanuel Hirsch Parlons alors d'une décision partagée.

Fabrice Gzil À l'inverse des événements qui ont suivi le tremblement de terre à l'Aquila, observons-que le principe de précaution peut également se muer en excès de précaution.

Emmanuel Hirsch Le principe de précaution est le contrepoint de la prédiction erronée par omission. Si les scientifiques avaient été précautionneux, auraient-ils été entendus ?

Léo Coutellec En effet, le gouvernement italien a pipé les dés en décidant par avance quelle option serait retenue. Mais revenons sur un aspect peu discuté de cet événement. Qui a donné l'alerte de la survenue potentielle d'un tremblement de terre de l'Aquila ? Des scientifiques l'ont fait, mais on pourrait les présenter, en un sens, comme des « amateurs ». Comment ont-ils révélé le risque de catastrophe imminente ? Ils ont employé la technique du radon[1]. Cette dernière est bien connue, mais elle n'a pas été consacrée par la communauté scientifique. Elle n'est donc pas la méthode canonique de prédiction des séismes. Pourtant, des initiés l'avaient employé et, en tant que citoyens, ils ont alerté le gouvernement. Ainsi, il est légitime de penser qu'une des dimensions de la responsabilité épistémique sollicitée mettait en jeu les méthodologies à la source des savoirs, en plus de leurs contenus.

Jérôme Goffette **Pour envisager une responsabilité épistémique, est-on bien certain que les différentes origines du savoir convergent vers une direction précise ?** Par ailleurs, il semble que les sources de financement de la recherche tendent à se tarir. Or, les enjeux cruciaux sont relatifs aux besoins des malades et des aidants. On ne saurait en faire abstraction sur le plan de la production des savoirs.

1 http://www.science.gouv.fr/fr/actualites/bdd/res/3152/predire-un-seisme-grace-au-radon-/

6— Savoirs et projet de société

Fabrice Gzil Pour le moment, nous percevons un intérêt majeur des chercheurs pour les stades débutants de la maladie. Sur un plan global, nous nous sommes rendu compte que ce qui se joue va au-delà de la relation intersubjective. Il est légitime d'évoquer une véritable transmission collective d'un savoir. Trop souvent, des contributions ou des présentations n'amènent que des résultats simplifiés, si ce n'est simplistes. **Nous le regrettons profondément. Cette tendance à la schématisation s'explique souvent par un intérêt d'ordre économique. Il va de soi que les chercheurs ont besoin d'argent pour financer leurs travaux. Dans pareil contexte, l'enjeu de la communication collective du savoir est aussi essentiel que délicat**.

Dans l'état actuel des choses, l'attention se porte sur la dimension collective de la maladie et sur ses manifestations précoces. Le vif intérêt de la collectivité gériatrique pour la notion de fragilité participe du même mouvement. Nous nous efforçons de générer un savoir collectif relatif à un groupe de malades. Cette tendance est particulièrement

importante si l'on songe à l'enjeu de l'unification des responsabilités, autour des malades.

Catherine Ollivet Un tel modèle de société semble très pertinent.

Emmanuel Hirsch **Ne nous leurrons pas en visant des considérations par trop théoriques : celles et ceux qui se trouvent en première ligne au contact des soignants, des chercheurs ou d'autres professionnels éprouvent, avant bien d'autres exigences, le besoin de croire à quelque chose. L'espérance pour eux est capitale. Sans espoir, sans conviction et sans audace on n'assiste qu'à une multiplication de stratégies d'évitement, de désinvestissement, pour ne pas dire de désertion**.

Le quotidien que nous vivons est le suivant : celles et ceux qui font face à la dureté de la maladie et à la souffrance qu'elle induit éprouvent un profond sentiment d'impuissance. Cette confrontation ne peut être surmontée sans perspective, sans espoir de dépassement de la fatalité de la maladie. L'idée même d'espérance n'est pas forcément trompeuse, illusoire, voire malfaisante, fort heureusement. Rappelons-nous les propos de l'un des premiers médecins qui aient fait face au sida, Willy Rozenbaum, au moment du lancement de l'AZT, la première molécule présentant une possible efficacité. Il affirmait ne pas être certain de ses effets, pourtant il ne cessait de dire : « Avant je n'avais rien, maintenant, j'ai quelque chose à proposer aux malades qui me font confiance… » C'est l'espoir, une perspective tangible, un horizon qui permettent de mobiliser autour de valeurs et d'attentions partagées. Si nous ne sommes pas suffisamment conscients de cette composante d'ordre existentiel, je vois difficilement par quelle approche franchir les temps d'incertitude et de doute profonds qui peuvent inciter à la désespérance, au renoncement.

Catherine Ollivet Les cliniciens chercheurs me semblent être en demande de perspectives ouvertes. Il leur faut travailler avec l'espoir de pouvoir faire quelque chose. Les chercheurs fondamentaux œuvrent sans doute dans une autre logique.

« Trop souvent, des contributions ou des présentations n'amènent que des résultats simplifiés, si ce n'est simplistes. »

4

Ce que peut signifier l'incertitude en contexte diagnostique

1— Maladie objectivée par un test, maladie vécue par la personne. Le cas de la maladie de Huntington — Marcela Gargiulo

Les tests génétiques pré-symptomatiques permettent à une personne en bonne santé dont un parent est porteur ou déjà atteint par la maladie d'accéder à la connaissance de son statut génétique et de répondre ainsi à la question : « Suis-je porteur ou non de la même anomalie génétique responsable de telle maladie, de tel handicap, qui affecte d'autres membres de ma famille ? » À la différence des pathologies cancéreuses ou cardiaques (pour lesquelles une surveillance ou des mesures préventives peuvent être proposées après la réalisation d'un test génétique pré-symptomatique), dans le cas des maladies neuro-dégénératives à révélation tardive la médecine se trouve confrontée à un paradoxe : il s'agit de « prédire », plus ou moins longtemps à l'avance, l'apparition de maladies et de handicaps pour lesquels il n'existe pas de mesures curatives ou préventives à proposer après la réalisation du test.

« Dans un contexte où des anomalies génétiques ont été mises en évidence et que la maladie est constatée sur plusieurs générations, il faut une grande détermination pour choisir de ne pas savoir. »

À l'issue du test génétique pré-symptomatique, un résultat défavorable comporte la menace d'une vie marquée par le sceau de l'apparition, à un moment incertain**, de la maladie. L'annonce du résultat du test conduit le sujet à réaliser un travail de deuil anticipé d'une normalité avec laquelle il se construit**. La maladie de Huntington peut se transmettre d'une génération à l'autre et chaque enfant d'un parent porteur du gène a un risque de 50 % d'avoir reçu l'anomalie génétique. Si le test est positif, la maladie n'est plus une potentialité mais un évènement certain (en raison de la pénétrance complète du gène) avec lequel la personne devra désormais vivre. Un tel test pré-symptomatique produit un télescopage du temps : l'avenir peut devenir présent.

Risques objectifs, risques subjectifs : le diagnostic à l'épreuve du vécu

D'une manière générale, la consultation génétique a pour but de répondre aux interrogations des personnes quant à l'ampleur des risques auxquels elles sont exposées. Or la médecine tend à être de plus en plus performante dans son évaluation. Concrètement, le généticien est en mesure de répondre aux demandes sur la base des résultats d'une simple prise de sang. Dans le cas de la maladie de Huntington, à l'issu du test, le généticien indique si le demandeur est porteur, ou non, du gène déterminant de la maladie. Les attentes sociales pour la médecine prédictive sont de plus en plus fortes, notamment lorsque l' « offre génétique » s'adresse à une population à risques (par exemple les familles dans lesquelles des pathologies héréditaires se sont manifestées). Dans un contexte où des anomalies génétiques ont été mises en évidence et que la maladie est constatée sur plusieurs générations, il faut une grande détermination pour choisir de ne pas savoir.

Choisir de ne pas savoir engage profondément la personne. Et dans les faits, 46 % des personnes renoncent à savoir après nous avoir rencontrés dans le cadre de notre service où le protocole d'accueil est très formalisé. Toute personne qui vient consulter se voit proposer un parcours en quatre phases : information, réflexion, prélèvement et suivi. Après l'annonce du résultat du test, la phase de suivi est indispensable. Avant le prélèvement pour le test, il est capital que la personne renouvelle son désir de savoir. Un prélèvement n'est jamais effectué le même jour que celui de la formulation de la demande de test. Le temps de la réflexion est fondamental. Celui-ci est variable car il est de la responsabilité de chacun de décider à quel moment le prélèvement sera réalisé. Pour certaines personnes, le parcours que nous avons mis en place dure 2 mois, pour d'autres il dure 7 ans. Comment se faire une idée de l'état d'esprit des personnes qui viennent nous voir ? Prenons l'exemple d'une personne dont le père est décédé il y a de nombreuses an-

nées et dont la sœur est malade. Elle s'interroge alors sur son avenir, ainsi que sur celui de ses enfants. Elle est dans une situation typique d'exposition à un risque. **Dans le cas d'une maladie autosomique dominante, il est possible d'établir très précisément le parcours de transmission du gène responsable d'une génération à l'autre. En conséquence, se retrouver dans une situation à risque modifie considérablement son rapport au temps et à la mort. La révélation de la présence de la pathologie dégénérative provoque une sorte de télescopage temporel. L'avenir est moins indéterminé, le spectre de la maladie et de la mort hante le présent.**

« En médecine prédictive, il existe un danger d'illusion informative. Il se matérialise lorsque le praticien croit délivrer une pure information scientifique, sans prendre en compte la réalité psychologique du patient. »

Il est également utile de rappeler que la maladie évolue de manière très stéréotypée. Par conséquent, le malade peut se voir dans l'autre, dans le proche malade comme dans un miroir de ce qu'il deviendra lui-même un jour. Rappelons aussi que l'attention des personnes à risques a été polluée pendant des années par le doute qui peut être une véritable paralysie de la perspective d'action. Cette interrogation sur son statut génétique peut en effet s'avérer, dans bien des cas, envahissante. **Tous les projets de vie se retrouvent remis en cause (études longues, mariage, enfants, etc.) et des décisions déterminantes peuvent être empêchées par cette horizon de la maladie.**

Une étude signée entre autres auteurs par Alexandra Durr a mis en évidence la prégnance des comportements de mimétisme. En principe, il est possible de dresser un diagnostic clinique de la maladie de Huntington en relevant des mouvements saccadés, incontrôlés. Mais dans un certain nombre de cas, des médecins ont cru voir les symptômes de la maladie chez des personnes qui, en fait, n'étaient pas porteuses du gène défectueux. Ceci révèle l'ampleur de l'identification inconsciente au parent malade, qui se traduit par un mimétisme et une forme de somatisation chez des personnes « se sentant » malades alors qu'elles ne l'étaient pas. Ici, **nous constatons que le risque subjectif est majeur et doit être pris en compte dans un contexte de diagnostic**. Le reconnaître nous fait toucher ce qui est au cœur des enjeux des entretiens que nous conduisons avec celles et ceux qui nous sollicitent. Chaque individu construit progressivement une représentation singulière, originale, de son propre risque. En fait, le risque subjectif ne correspond pas toujours au risque objectif d'être à 50 % porteur. Nous avons pu constater une grande variété de perceptions de l'étiologie de la maladie, dans sa propre filiation, dans sa propre famille. Souvent, il est souhaitable d'expliciter les métaphores construites dans l'esprit des personnes, ainsi que leurs implications. **Le sens assigné à une maladie vécue directement par certains de ses proches n'a rien à voir avec les probabilités abstraites des sciences médicales.** Il nous est ainsi arrivé d'entendre : « Je suis certain de ne pas être porteur du gène responsable car, de toute ma fratrie, c'est moi que ma mère a le plus aimé… » La richesse des histoires familiales se noue autour du risque de transmission de la maladie de Huntington. Autres exemples : une femme a pris la décision radicale à 8 ans de ne jamais se marier et de ne jamais avoir d'enfant, après le décès d'un parent, afin de ne jamais transmettre la maladie ; un homme âgé de la quarantaine est venu nous voir en consultation sans avoir la certitude de vouloir le test de dépistage. Son risque subjectif était de 100 %. Dans son esprit, il était totalement convaincu d'être porteur, comme son père qui s'est suicidé au début de la maladie. Il a confié entreprendre la démarche par amour pour sa femme, ne pouvant envisager la conception d'un enfant sans rien connaître de son statut génétique. Finalement, ce dernier a choisi de ne pas procéder au test. Ici, l'incertitude quant au statut génétique réel avait fait écran à une autre interrogation essentielle relative à la filiation. La maladie avait, pour cet homme, beaucoup à voir avec l'identification au père et avec la projection de devenir père à son tour.

En médecine prédictive, il existe un danger d'illusion informative. Il se matérialise lorsque le praticien croit délivrer une pure information scientifique, sans prendre en compte la réalité psychologique du patient. La maladie héréditaire ne saurait être envisagée sans tenir compte du fait qu'elle est vécue par les premiers intéressés dans leurs chaînes d'ascendants et de descendants.

Emmanuelle Rial-Sebbag

L'incertitude n'est pas qu'une forme d'ignorance ou d'indécision. Elle n'est pas assimilable au non-savoir, au refus de savoir, à la passivité ou à l'esquive. Elle a aussi beaucoup à voir avec la liberté. Dans notre pratique quotidienne au CHU Pitié-Salpêtrière, nous sommes amenés à faire l'éloge de l'incertitude. En effet, les personnes n'ont aucun bénéfice médical à attendre du fait de connaître leur statut génétique s'ils ont des ascendants frappés par la maladie de Huntington.

La décision que doit prendre une personne à risques l'amène à opérer une sorte de négociation avec l'incertitude.

De plus, la décision n'est pas qu'affaire de raison mais aussi d'émotion. Il ne s'agit pas de processus intellectuels modélisables par des équations. Disons que la prise de décision des personnes que nous rencontrons reflète une perception de soi et du monde réglée par des émotions intenses. En fin de compte, deux processus intimement associés déterminent la prise de décision : l'anticipation et la prédiction.
Par anticipation, on entend un mouvement adaptatif qui ne fait jamais appel à un scénario précis du futur, mais plutôt à la symbolisation de la diversité des scénarios possibles. Pourquoi affirme-t-on volontiers que l'anticipation a un rôle protecteur ? Parce qu'elle mobilise un mécanisme qui s'avère précieux : l'angoisse signal. La considération du champ des possibles permet d'affronter la réalité. Nous ne sommes pas ici face à un schéma d'angoisse pathologique. Contrairement à la prédiction, l'anticipation mobilise non seulement le présent et l'avenir, mais aussi le passé. Pour anticiper, on s'appuie sur le passé, sur l'image de cet enfant qui voit sa mère s'éloigner tout en sachant qu'elle va revenir. La prédiction consiste plutôt à voir par avance une situation future qui n'est en rapport ni avec une expérience, ni avec un savoir passé.

Motivations et implications du diagnostic

Notre équipe de consultation spécialisée à la Pitié-Salpêtrière est à l'origine d'une publication sur le devenir des personnes ayant choisi de subir le test pré-symptomatique de dépistage de la maladie de Huntington. Leur âge moyen est proche de l'âge où leurs parents ont manifesté la maladie. La moitié de ceux que nous accueillons en consultation viennent seuls, non accompagnés du conjoint, et nous savons l'impact important que peut avoir l'information au sein du couple. Les principales motivations avancées pour faire le test sont les suivantes : le « désir de savoir » (28 % des personnes) ; la volonté d'anticipation (18 %) ; considération pour la descendance (18 %) ; désir d'enfant (18 %) ; aucune motivation explicitée (11 %). Notons que le nombre des demandes du test pré-symptomatique n'a jamais évolué au cours du temps (nous enregistrons une centaine de requêtes par an).
Comme cela a été montré par un groupe de travail européen, le diagnostic prénatal n'est pas une conséquence directe du test pré-symptomatique. Le faible taux des demandes de diagnostic prénatal dans la maladie de Huntington chez les porteurs du gène pourrait révéler que le désir d'enfant répond à d'autres lois que celles du risque génétique. La prolongation de soi et la continuité d'un narcissisme ébranlé par un résultat défavorable pourraient primer sur le risque de transmission génétique à l'enfant.

2— Les conséquences de la parole médicale

Pierre Krolak-Salmon

Cet exposé illustre très bien la problématique de la gestion du risque individuel. Le risque subjectif d'être porteur d'une maladie est parfois de 100 %, au nom d'une sorte de fatalité familiale. Les enjeux de la gestion de l'anxiété et du stress sont donc majeurs. **Cela dit, la démarche de vouloir un diagnostic pré-symptomatique peut être anxiogène, tout comme le choix de ne pas en vouloir. Tout changement de l'état d'un malade a des implications psychologiques. Nous avons noté que lorsque chez des épileptiques pharmacorésistants les manifestations de leur pathologie s'effacent, un désarroi peut s'installer.** Ceci peut apparaître paradoxal car, après tout, « le patient va mieux ». Dans les situations de consultations autour de la maladie de Huntington, un cas de figure semble particulièrement redoutable. En effet, des personnes peuvent organiser toute leur existence autour de la crainte de la pathologie qui a traumatisé leur famille, alors qu'elles ne sont pas porteuses du gène qui en est responsable. Aussi, l'absence d'anomalie génétique est elle-même susceptible d'être génératrice de stress, quand tant de choses dépendent de l'épée de Damoclès de la maladie génétique. Quelles sont les perceptions des professionnels qui travaillent quotidiennement en consultation à ce sujet ?

Marcela Gargiulo

Nous nous sommes effectivement rendu compte que les non-porteurs avaient des problèmes psychologiques après l'annonce du résultat favorable. Ils n'apparaissaient que rarement heureux après l'annonce d'un résultat favorable. Nombre d'individus avaient agencé une construction identitaire sur la conviction de porter le gène causant la maladie de Huntington. C'est typiquement l'exemple de la femme qui nous a fait part de la décision dès l'enfance de ne jamais se marier ni avoir d'enfant, suite à la mort d'un parent malade. Elle a choisi d'entrer dans un ordre religieux, voulant par-dessus tout éviter qu'aucun autre homme ne souffre comme son père a souffert. Or, à 38 ans cette femme a appris qu'elle était porteuse de gènes sains. **On peut mesurer ici toute la portée identitaire de la révélation de son statut. Nous estimons que 64 % des porteurs de la maladie sont atteints de dépression. Mais c'est le cas aussi pour 36 % des non-porteurs.**

Julie Lesueur Nous constatons que le nombre de personnes qui continuent le suivi psychologique après un résultat favorable ou après un résultat défavorable est le même. Cela démontre d'ailleurs à quel point la démarche en elle-même a des effets sur l'individu dans sa globalité.

Rosa Caron Ces derniers propos font écho avec ce que je constate chez des patients suivis en psychothérapie. J'évoquerai un exemple, celui d'un patient de 35 ans «un peu fatigué», qui a eu recours à un simple bilan sanguin pour finalement apprendre qu'il était probablement atteint d'une leucémie. Il a réalisé des examens qui ont confirmé son diagnostic. Un mois après, le médecin qui avait formulé initialement le diagnostic le rappelle pour l'informer qu'il y avait eu une erreur de dossier. Après les examens confirmant le faux diagnostic, il en a refait qui se sont révélés être normaux.
Nous pourrions encore considérer l'exemple souvent dramatique des patients souffrant d'un cancer auxquels le médecin annonce l'arrêt du traitement. Il s'ensuit parfois des décompensations somatiques majeures. L'existence de ce phénomène a été corroborée par des analyses statistiques. **La parole médicale est presque évangélique au sens où elle a un impact tangible. En tous cas, sur le plan psychologique, ses effets sont indéniables. Des croyances peuvent se cristalliser en prédisposition à une pathologie donnée.** Des femmes ont vu leur mère atteinte d'un cancer du sein. Elles sont persuadées qu'elles partageront le même sort, soit par prédisposition génétique, soit tout simplement parce qu'elles habitent l'histoire qu'elles se sont choisies. Tous ne choisissent pas de concevoir leur existence comme siège d'une indétermination radicale.

3— Les figures de la famille et l'exposition au risque

Emmanuelle Rial-Sebbag La place de la famille par rapport à la maladie est en question. Nous aurions tort de percevoir uniformément la figure de la famille, comme s'il s'agissait toujours d'une entité très homogène. Nous constatons quotidiennement une très grande hétérogénéité des entourages.
Sur le plan de la génétique, la famille est considérée selon la transmission des gènes. On pose typiquement des questions relatives à l'anticipation de la descendance, à la procréation. Un questionnement sur son statut génétique n'est pas neutre par rapport à celui de ses apparentés. Juridiquement, y a-t-il possibilité d'informer la parentèle d'un résultat?

Marcela Gargiulo Il arrive d'être en présence de personnes dont le risque d'être porteur du gène anormal est de 25 %. Le parent à risque n'avait pas souhaité connaître son statut génétique. Ainsi, un enfant peut révéler le statut génétique d'un parent.

Emmanuelle Rial-Sebbag La personne index détient le droit de ne pas savoir. Pourtant, un autre membre de sa famille peut vouloir savoir et la renseigner sur son statut génétique.

Pierre-François Pradat On peut estimer la proportion de cas familiaux de SLA à 10 % de la population malade. Dans les formes familiales de l'affection, on retrouve un gène bien particulier dans les deux tiers des cas. C'est souvent un gène localisé sur le chromosome 9 qui est incriminé dans l'apparition de la SLA ou de démences profondes. Identifier la présence du gène ne permet en aucun cas de prévoir le déclenchement de la maladie. Le degré de complexité auquel ont affaire les chercheurs qui travaillent sur l'hérédité de la SLA est donc très élevé.

Jérôme Goffette J'ai eu l'occasion d'inviter la réalisatrice du document autobiographique *la Pieuvre*. Elle avait fait part d'une situation paradoxale, peut être révélatrice de quelque chose de portée générale. **Quelqu'un, même s'il n'est pas objectivement porteur d'un gène ou malade, peut éprouver un trouble majeur. C'est pourquoi nous pouvons légitimement nous demander à quelle catégorie de troubles mentaux correspond la suspicion étiologique ou encore l'acculturation de la maladie par confrontation au risque?**

Marcela Gargiulo Ces dernières considérations ouvrent l'horizon d'une nouvelle clinique.

Jérôme Goffette Tout dépend de la façon dont le risque est vécu. Même si les symptômes de la maladie n'ont rien d'objectif, au sens médical, le trouble est là sur le plan psychique.

Marcela Gargiulo Nous assistons très fréquemment à des phénomènes psychiques allant à rebours de ce à

quoi on peut s'attendre lorsque l'on annonce à un interlocuteur qu'il n'est pas porteur du gène causant la maladie de Huntington. À vrai dire, les processus en jeu ne sont pas sans rappeler le deuil. Ceci est naturellement en décalage avec la révélation d'un statut favorable. Bien entendu, en pareille circonstance, nous assistons à des manifestations de joie. Pourtant, guérir du risque et de la crainte réclame très fréquemment un long cheminement.

Jérôme Goffette On peut concevoir le choix de privilégier l'incertitude par peur d'une famille clivée entre ceux qui sont frappés par la maladie et ceux qui ne le sont pas.

Marcela Gargiulo Ajoutons qu'il arrive que le fait de ne pas être porteur du gène de la maladie de Huntington a pu chez certains amener des doutes quant à sa filiation biologique.

« Quand la vie et la mort entrent en ligne de compte, les savoirs sont débordés par leurs implications existentielles. »

Emmanuel Hirsch La culpabilité peut contribuer à expliquer nombre de situations où d'apparentes bonnes nouvelles ne sont pas vécues comme telles. La portée d'une révélation de cette nature excède la dimension spécifiquement médico-scientifique. Dès lors n'est-il pas à considérer, dans l'approche de ces questions, un champ qui ne relève pas du médical et qui concerne d'autres aspects de la connaissance de la personne sur elle-même ? **L'intrusion cognitive ou épistémique avec les normes qu'elle impose et les violences éprouvées dans ses pratiques mêmes, bouleverse certains équilibres intimes avec des conséquences préjudiciables au devenir psychique de la personne**. De telles considérations me semblent justifier elles aussi une attention spécifique et une prudence qui paraît faire défaut.

Catherine Ollivet La transmission des maladies héréditaires est plus ou moins évidente, plus ou moins linéaire et complexe à vulgariser. Concrètement, nous avons affaire à des hommes et à des femmes qui ont besoin de trouver le sommeil en dépit de la révélation d'une maladie familiale. **Lorsque l'on revient de l'hôpital avec une annonce, favorable ou défavorable, quel visage va-t-on porter ? Quels sont les mots que l'on confiera à ses proches ? Tantôt on sera convaincu d'avoir trouvé la marche à suivre, tantôt on sera rongé par le doute.** Surtout, avec qui porter le poids de l'information révélée en consultation génétique ? Quel membre de sa famille doit être informé et quel autre ne doit-il pas l'être ? **Quand la présence d'une maladie évolutive est diagnostiquée, comment en parler ? Faut-il tout dire d'emblée ou retarder l'échéance afin de protéger ses proches et éviter de les embarquer trop tôt dans un bateau qui coule ?** Typiquement, on songera à la peur de révéler un cancer du sein de la femme qui craint l'éloignement affectif ou même le départ de son mari. Quand la vie et la mort entrent en ligne de compte, les savoirs sont débordés par leurs implications existentielles.

Emmanuel Guiliano Sur la population de 64 personnes considérées, celles qui ont voulu savoir tout en étant porteurs potentiels de la maladie ont exprimé la maladie plus tôt que celles qui n'ont pas fait le même choix. Nous pourrions estimer qu'une partie du groupe qui a choisi de bénéficier du test se sentait en quelque sorte déjà malade. Tout bon soignant doit envisager le fait que l'annonce d'une mauvaise nouvelle a un pouvoir aggravant.

Marcela Gargiulo Le groupe dont j'ai parlé est constitué d'individus qui, lorsqu'ils viennent à notre consultation, ne sont pas symptomatiques. Toute la difficulté consiste à révéler l'existence d'une maladie encore silencieuse et non exprimée. Le cas de figure n'est pas celui de la clinique classique où un patient vient afin de décrire des troubles.

Emmanuel Hirsch La maladie d'Alzheimer s'annonce elle-même par des signes précurseurs repérés par la personne, souvent avant qu'on ne l'annonce ou plutôt qu'on en confirme l'éventualité. Le diagnostic apporté par le médecin n'est alors que confirmatoire. De plus l'obsédante menace de la maladie d'Alzheimer est telle dans la société qu'on en arrive à soupçonner la pathologie même lorsque rien de probant ne le justifierait.

Anne-Marie Ergis Au cours de ma pratique de vingt années au CHU Henri Mondor, AP-HP, j'ai pu percevoir l'intensité du besoin de donner du sens à la maladie grave. Il arrive que des patients soient persuadés qu'ils seront atteints par un cancer, car leur père ou leur mère l'ont été. J'ai également assisté à des démarches singulières : celles de parents demandant un test génétique sur leurs enfants, déjà nés, sans qu'ils sachent eux-mêmes s'ils étaient porteurs d'une anomalie. Il va de soi qu'accéder à une telle demande est parfaitement interdit.

Marcela Gargiulo Tout test est interdit avant l'âge de 18 ans si on ne peut en escompter aucun bénéfice médical direct.

Anne-Marie Ergis Je relate simplement le souhait de parents de pratiquer un test génétique sur leurs enfants sans connaître leur propre statut génétique.

Emmanuel Hirsch On peut alors parler de double drame…

4— La signification éthique de l'anticipation

Francis Eustache Dans notre unité de recherche, nous nous intéressons à la maladie d'Alzheimer à différents moments de son évolution, y compris aux stades les plus précoces. À cette fin, nous sommes amenés à étudier des descendants de patients souffrant d'une forme rare, autosomique dominante de la pathologie. Il s'agit de personnes jeunes, souvent âgées de 20 à 30 ans, qui ont un risque sur deux d'être porteurs de la maladie et, dans ce cas, de la développer cliniquement plusieurs années après le passage dans notre laboratoire. Pour autant, des stigmates de la maladie sont d'ores et déjà détectables avec les examens fins que nous pratiquons. L'intérêt de ce type d'étude est d'analyser les stades les plus précoces de la maladie (infra-cliniques), mais nous devons en même temps respecter le fait que ces personnes, qui participent à ces recherches pour faire progresser les connaissances sur la maladie d'Alzheimer, ne connaissent pas leur statut génétique. Les équipes de Didier Hannequin et de Florence Pasquier, qui ont accès aux familles concernées, nous ont permis d'étendre l'étude à l'ensemble des CMRR de France. Les investigations conduites sont très vastes et font aussi bien appel à l'imagerie cérébrale qu'à la neuropsychologie. En l'occurrence, les compétences de neuropsychologues expérimentés ont été mises à profit. Lorsque nous avons initié ce programme de recherche, nous n'avions pas d'expérience dans le champ des maladies génétiques. Nous n'avons pas la pratique d'une équipe spécialisée dans la consultation d'accueil des patients à risques de la maladie de Huntington, telle que celle rapportée dans l'exposé précédant. Par conséquent, nous avons dû proposer des formations à nos collègues chercheurs et neuropsychologues confrontés à des situations délicates avec lesquelles ils n'étaient pas accoutumés. Avec l'imagerie, la marche à suivre est somme toute assez simple. Il suffit de récupérer les examens en les rendant anonymes. En revanche, la tâche des neuropsychologues est plus problématique. Ces derniers sont au contact direct avec les sujets lors de la passation de tests neuropsychologiques très fins. Autrement dit, les neuropsychologues sont en première ligne, même lorsque les résultats sont bons. **Le chercheur doit rester détaché et mesuré face aux résultats des examens d'un membre d'une famille, car nous recevons souvent plusieurs membres d'une même famille et nous devons mettre en avant les mêmes types de réactions, quels que soient les résultats. C'est pourquoi nous avons entrepris un effort de formation majeur de nos personnels au contact de praticiens éminents et expérimentés. Les chercheurs et les neuropsychologues menant ce type de recherche ont besoin d'un environnement adapté et de travailler dans des équipes très structurées**.

Catherine Ollivet **Considérer une image anonyme est une chose. Rencontrer un être humain en est une autre.** Cette remarque vaut d'ailleurs bien au-delà du périmètre qui nous intéresse. Ainsi, un examen d'imagerie peut révéler la présence d'un cancer redoutable. Or, face à la personne, il faut bien mettre des mots pour qualifier cette image aux implications redoutables.

Francis Eustache Nous sommes face à une situation originale. En effet, nous avons affaire à des sujets qui sont des enfants de patients atteints d'une forme génétique de maladie d'Alzheimer (à début précoce), qui ne connaissent pas leur statut génétique et qui se prêtent à des investigations destinées à faire avancer la recherche en physiopathologie. Il est de la compétence exclusive du conseil génétique d'échanger avec eux à propos de leur statut génétique. Il est difficile pour les chercheurs et les neuropsychologues de se positionner dans ces contextes cliniques qu'ils n'avaient nullement coutume d'appréhender auparavant. En l'occurrence, plusieurs mois ou années de formation complémentaire sont nécessaires avant de pouvoir être face à ces sujets de façon professionnelle.

Pierre Krolak-Salmon La préparation des équipes qui ont vocation à considérer ces contextes est essentielle. Le problème de l'anticipation se pose. Lorsqu'un diagnostic se cristallise, au fil des consultations, vient le moment où l'on doit faire face à l'avenir et anticiper le devenir du malade avec son entourage. Comment convaincre du bénéfice de l'anticipation sur le plan clinique ?

Marcela Gargiulo Considérons le continuum entre l'anticipation et l'extrême que serait la prédiction. La distinction entre les deux pôles est capitale. En effet, la prédiction anéantit les capacités d'anticipation. Prédire quelque chose à quelqu'un, c'est lui dire : les choses vont se passer ainsi. Quant à l'anticipation, elle renvoie à

une sorte de projection psychique dans l'avenir. Ce que nous sommes en mesure d'imaginer à l'avance nous protège de l'effroi. Concrètement, nous nous trouvons mieux armés face à quelque chose que nous avons conçu préalablement que face à l'impensé. Les entretiens qui se déroulent à l'occasion de nos consultations spécialisées à la Pitié-Salpêtrière sont d'une grande intensité car ils débouchent vers des décisions irréversibles. La place du psychologue doit être ici soulignée. En effet, celui-ci prête au patient sa capacité de raisonnement, son appareil de pensée et ses propositions de verbalisation des situations. Concernant la fréquence de la dépression et de l'anxiété après l'annonce du résultat du test, on a pu observer que le nombre de tentatives de suicide, comme de dépressions, était plus élevé chez les non-porteurs du gène que dans le groupe de porteurs du gène. Ces résultats troublants concernant les non-porteurs du gène corroborent certaines de nos observations cliniques. **Ce n'est pas tant le fait d'avoir ou non le gène qui est redoutable que le remaniement identitaire profond qui se produit lors du résultat.**

« Considérons le continuum entre l'anticipation et l'extrême que serait la prédiction. La distinction entre les deux pôles est capitale. En effet, la prédiction anéantit les capacités d'anticipation. Prédire quelque chose à quelqu'un, c'est lui dire : les choses vont se passer ainsi. Quant à l'anticipation, elle renvoie à une sorte de projection psychique dans l'avenir. »

Emmanuel Hirsch **L'anticipation n'a donc rien à voir avec la prédiction d'une pathologie. Elle prolonge le passé et le présent, alors que la prédiction est comme une sentence venant de l'extérieur.** Concevons l'anticipation comme une démarche visant à préparer un dispositif complexe en vue de nouer des alliances dans le but de faire face à toutes les éventualités. N'occultons pas cependant la dimension morale du questionnement. Pour autant que l'on soit rationnel, les choix sont acceptables ou inacceptables selon un système de valeurs et des critères très personnels. C'est sans intégrer dans notre raisonnement la part d'irrationnel et l'influence d'un contexte spécifique à un moment donné. En outre, peut-on anticiper – et dans ce cas selon quelles bases ou références – ce qu'une personne est en capacité d'assumer et dont elle n'a pas la moindre expérience ? Nous échangeons à propos de maladies qui font que l'anticipation est celle d'un temps où la personne ne sera plus immédiatement présente à sa réalité, voire absente à ce qu'elle était jusqu'alors. C'est une catastrophe qu'il s'agit donc d'anticiper. **Jusqu'à quelles limites envisager d'anticiper à la fois l'impensable et ce que l'on ne sait comment assumer ?** Ce qui est en cause avec la maladie d'Alzheimer n'est autre que l'existence, c'est-à-dire ce qui est constitutif de la personne dans son intimité et dans ses relation avec autrui.

Marcela Gargiulo On peut effectivement retenir ce sens oraculaire de la parole. Les rapports à la mort soulèvent des problèmes éminemment complexes. Tout n'est pas représentable dans l'inconscient. On négocie avec la mort en mobilisant des projets. Dit autrement, on élabore des projets afin d'oublier que l'on est mortel.

Chloé Hamant À titre personnel, j'ai approfondi la question du dépistage organisé du cancer colorectal. Dans ce champ particulier aucun symptôme n'est perçu, sinon le protocole même du dépistage organisé est contre-indiqué. Le dépistage révèle tout et fait passer soudainement du statut de personne en bonne santé à celui de malade. Les motivations et les représentations autour du dépistage, et donc du diagnostic précoce de polypes susceptibles de se transformer en cancer, sont donc forcément assez différentes de la situation de la personne qui craint une maladie d'Alzheimer, laquelle va demander un diagnostic une fois les troubles avérés, parfois depuis longtemps. Mais le changement soudain de statut (de personne saine à celui de malade) est d'autant plus acceptable que le protocole de prise en charge (positivité au test du dépistage (hémoccult), puis diagnostic par coloscopie) entraîne un traitement curatif immédiat par l'ablation des polypes lorsqu'ils sont au stade précancéreux ou un traitement adapté en cas d'identification d'un cancer. Ainsi, malgré la soudaineté de l'annonce, on justifie éthiquement la généralisation de ce test par les possibilités de traitement à disposition. **La difficulté, avec la maladie d'Alzheimer, réside largement dans l'absence de traitement curatif crédible. On peut ainsi s'interroger sur l'opportunité médicale de faire basculer précocement une personne atteinte d'Alzheimer au sta-**

tut de malade, les traitements proposés étant relativement peu efficaces par rapport à ceux du cancer colorectal. On l'a vu néanmoins, les motivations peuvent être d'un autre ordre : la mise en danger de soi ou d'autrui, la possibilité de « mettre en ordre ses affaires » tant qu'on est encore en possession de ses moyens, par exemple.

Par ailleurs, le fait de disposer d'un test comme dans le cas du cancer colorectal pose des questions transposables à la réflexion autour du diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Ce test se pratique à domicile, seul, mais généralement sur les conseils de son médecin généraliste. Ce n'est toutefois pas systématique. On sort donc du champ directement médical pour le pratiquer à domicile, alors même qu'il s'agit de se soumettre au risque d'une information pouvant faire basculer sa vie. L'accompagnement apparaît à ce stade assez faible dans le dispositif.

De fait, l'adhésion n'est qu'à peine de 30 %, alors même que les arguments rationnels qui soulignent que plus un polype ou un cancer sont identifiés et traités tôt dans leur évolution, plus les chances de guérison sont importantes. Cela soulève plusieurs remarques. Ce test apparaît comme plus robuste que les éléments permettant de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer, qui restent soumis à une appréciation du neurologue ou du psychiatre, puisqu'il s'agit pour le test hémoccult d'identifier des traces de sang dans les selles. Disposer d'un tel outil constituerait *a priori* une avancée dans le cas de la maladie d'Alzheimer. Pourtant, pour des raisons connexes, la démarche reste mineure pour les personnes ciblées par le dépistage organisé du cancer colorectal. Les raisons de ce manque d'adhésion sont multiples. Les populations les plus défavorisées y ont encore moins recours que les autres, pour des raisons qui relèvent, par exemple, de difficultés à se projeter dans un temps long, d'autres préoccupations, y compris de santé, qui ne les rendent pas disponibles à ce type de démarche basée sur l'absence de symptôme. **Ainsi, il s'agit surtout de démontrer que ce n'est pas parce que l'outil du test existe que son recours sera, pour les personnes ciblées, une évidence, et cela d'autant qu'un test reste l'expression d'un risque et ne remplace pas un diagnostic.**

5 Conclusion

Fabrice Gzil Le présent workshop a réuni différentes spécialités et compétences afin de faire avancer le débat. De très nombreux éléments de connaissance ainsi que plusieurs études majeures ont été évoqués. Surtout, nous avons voulu penser en fonction de l'état des connaissances relativement à d'autres maladies. Cette méthode me semble essentielle au moment où l'objet Alzheimer s'est construit de façon autonome, au risque de devenir une entité close sur elle-même. Nous n'avons pas hésité à puiser des références comparatives dans la maladie de Huntington, le diabète, la SLA ou le cancer colorectal. Fondamentalement, il n'est point de réflexion éthique en autarcie.

« Le phénomène avec lequel nous sommes aux prises comporte une authentique dimension sociale. Quel sera l'avenir avec la maladie ? Telle est la question cachée derrière la figure du diagnostic précoce. Oui, quel sera le futur d'une personne atteinte d'une maladie chronique ? Comment apprendra-t-elle à vivre avec ? Comment le proche et la société seront-ils sollicités ? »

Naturellement, nul ne conteste les spécificités qui résident dans les atteintes de la mémoire et du souvenir. Nul ne niera que l'imagerie soit porteuse d'une révolution. On ne versera pas non plus dans le triomphalisme, même s'il est permis d'évoquer une révolution conceptuelle. Notre situation intellectuelle demeure inconfortable. Contrairement au pessimisme ambiant, reconnaissons que la France n'est tout de même pas si mal dotée en termes de capacités diagnostiques et de dispositifs d'accompagnement. La revue de presse nationale et internationale que notre Fondation réalise tous les mois aspire à aider tous ceux qui veulent prendre la mesure des changements intervenus pendant ces dernières années.

Notre groupe de travail a pointé plusieurs thèmes majeurs. Le découplage entre approches physiopathologiques fondamentales et approches cliniques, au contact des perceptions des malades et des proches, a été mis en lumière. Nous sommes tous persuadés de la nécessité de mobiliser les acteurs de soin primaire.

Le concept de *timely diagnosis* est stimulant. Il est une manière de formuler le problème, de le nommer peut être en évitant les écueils. Nous sommes sensibles au fait que nous avons besoin d'un autre mot que celui de « diagnostic ». On pourrait parler de procédure diagnostique, d'annonce, d'objectivation, de repérage des causes… Nous l'avons dit, le risque se mesure contrairement à l'incertitude.

Sur le plan épistémologique, le concept d'objet intégratif est très pertinent, de même que l'invitation à penser une responsabilité épistémique autour des enjeux de construction et de communication du savoir.

Pratiquement, l'écart entre la relation thérapeutique malade/soignant classique et la réalité des actes de soins, presque tous collectifs, ne nous a pas échappé. D'ailleurs le diagnostic implique non seulement des spécialistes de l'imagerie, mais encore les cliniciens. Le collectif fait également signe vers la dimension citoyenne des problèmes.

Très peu de malades d'Alzheimer sont concernés par le diagnostic précoce. Relevons cependant que pour la maladie de Huntington, seulement 20 % des personnes à risques demandent le test pré-symptomatique. Toujours au sujet de la problématique diagnostique, la distinction conceptuelle entre anticipation et prévision est élégante. L'anticipation est riche de l'expérience passée. Toujours est-il que nous ne saurions promouvoir une acception trop scientistes des résultats d'examens ou de tests. Le phénomène avec lequel nous sommes aux prises comporte une authentique dimension sociale. Quel sera l'avenir avec la maladie ? Telle est la question cachée derrière la figure du diagnostic précoce. Oui, quel sera le futur d'une personne atteinte d'une maladie chronique ? Comment apprendra-t-elle à vivre avec ? Comment le proche et la société seront-ils sollicités ? Tant de choses dépendent de la façon dont notre collectivité est prête à accueillir le handicap cognitif. En ayant à l'esprit les implications de la responsabilité épistémique, sommes-nous bien en mesure de répondre à ces questions ? A quoi la vie avec la maladie va-t-elle ressembler ? Certes, nul ne connaît l'avenir. La variabilité est une caractéristique de la maladie d'Alzheimer. On peut imaginer plusieurs scénariis possibles, en fonction des circonstances. **On voit mal en quoi on pourrait refuser à certaines personnes un savoir leur offrant un peu plus de maîtrise sur elles-mêmes. À l'inverse, reconnaissons qu'il existe des savoirs très prescriptifs. Prescrire un futur est-il concevable ? Nous touchons là à la problématique des mesures anticipées.** Dans une

société qui considérerait qu'un dément serait mort socialement, il y aurait quantité d'injonctions latentes. De fait, la rédaction des directives anticipées pourrait être totalement contrainte par la menace du fardeau économique et social pesant sur les proches.
Il n'est pas simple de maîtriser tous les éléments d'un sujet complexe, de la recherche fondamentale à l'organisation du système de soins. Puisse cette journée d'échange nous aider.

Catherine Ollivet

Gardons à l'idée l'ampleur de la masse de personnes affectées directement ou indirectement par la maladie d'Alzheimer. Elle est partout à l'œuvre, autour de vous, dans vos entourages et dans vos voisinages. Nous parlons de centaine de milliers de personnes dans notre pays.
Lorsque Paulette Guinchard, alors secrétaire d'État aux personnes âgées, a mis en place l'APA, elle a confié avoir consciemment divisé le nombre de bénéficiaires potentiels par deux. La montée en charge de l'APA prévue sur quatre ans a été atteinte au bout d'un an et demi. Elle-même nous a confié qu'elle pensait alors que si elle avait produit les vrais chiffres à ses collègues députés au moment du vote de l'APA, ceux-ci effrayés, auraient écarté le projet de loi. **L'enjeu du nombre est crucial sur le plan sociétal. La croissance des masses potentiellement concernées, du fait du vieillissement de la population, constitue un paramètre économique que nous ne saurions évacuer.**

Autres contributions

Une relecture critique du workshop — Jacques Gaucher

Professeur en psychologie clinique,
Université Lyon 2

Ce workshop est structuré en cinq chapitres organisés chacun autour d'une problématique particulière et pertinente :

- **La construction possible d'un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer.**
- **Les questions éthiques présentant en particulier la dimension des enjeux, pour le malade lui-même, entre la protection et le respect de son identité propre, de sa culture, de son histoire et de sa place dans la société. Et, d'autre part, la nécessité de lui faire part du diagnostic, d'en mesurer les finalités (accès aux soins, organisation de l'aide dont il a besoin, etc.).**
- **La responsabilité épistémique dans la construction et l'annonce d'un diagnostic précoce. La place des savoirs, leurs portées et le cadrage juridique et sociétal de la responsabilité du « sachant » ou « réputé sachant ».**
  Quelle place pour l'incertitude dans la démarche diagnostique ? Le cas de la maladie de Huntington a servi de base de réflexion et de débat. La parole médicale et ses conséquences explicites et/ou implicites et un retour sur la réflexion concernant le signification éthique de l'anticipation (prévention, éventuel évitement, etc.).
- **Le workshop se termine par un effort de synthèse conclusive comme exercice de mise en cohérence des éléments contradictoires mobilisés dans le débat.**

Mon attention a été attirée par les diverses dimensions des enjeux concernant la formation et la délivrance du diagnostic précoce. L'un des points les plus marquants se situe du côté du « concept » de maladie d'Alzheimer. Objet d'un débat, déjà historique, et interminable par certains aspects, la maladie d'Alzheimer constitue un objet difficile. Entre une posture hyperréaliste et une autre convoquant le mythe, la gamme est large, très large ! Le débat de ce workshop ouvre une réflexion riche et pertinente autour des notions *d'ob-*

jets intégratifs et *d'objets complexes*. L'idée même de la maladie d'Alzheimer permet-elle d'intégrer les différentes dimensions qui la caractérisent dans une forme de synthèse transdisciplinaire de l'objet?
C'est la question fondamentale qui se pose lorsqu'une discipline ou une autre revendique la propriété du concept en cherchant à «dépolluer» la connaissance de l'objet du concert interdisciplinaire qui le complexifie et le trouble. Cette tentative de maîtrise et de «*purification*» prétendrait, à la fois, à la réduction de la complexité du concept et à la tentation de valoriser cette discipline peut-être en souffrance identitaire à ce moment-là. Lorsque la recherche fondamentale en biologie humaine perd en crédibilité dans cette aventure qu'est la recherche, son incapacité à répondre aux attentes inquiète qui veut des résultats et a besoin de nourrir son espérance du côté des explications, voire des solutions. Le débat est fort bien posé et mérite d'être repris et prolongé parce qu'il touche à l'essentiel de l'organisation de la recherche dans ce domaine.
Le débat prétend à une dimension encore plus ambitieuse lorsque Léo Coutellec centre la réflexion sur le concept de «non savoir» et en fait la «porte d'entrée pour le questionnement».
Cette approche et la richesse de cette posture donnent à la recherche toutes ses «*lettres de noblesse*» au sens où la modestie, l'humilité et l'authenticité de la posture du chercheur se calent plus sur les creux de la connaissance que sur son «ευρεκα», forme de révélation absolue du savoir. Le «*je doute*» n'est-il pas plus enrichissant et partageable dans l'altérité de la rencontre clinique que le «*je sais*»?
La rencontre du praticien et du patient n'est-elle pas plus ouverte à l'alliance thérapeutique lorsque le praticien est habité de cette authenticité des limites du «savoir scientifique»?
Je regrette que le workshop n'ait pas pu développer plus les enjeux de la posture intersubjective du praticien qui est en devoir d'une annonce de diagnostic. En effet, les notions de «*faux négatifs*» et «*faux positifs*» témoignent très précisément de ce qui se joue dans cette rencontre. Ne s'agit-il pas de cet *espace du doute* qui permet, voire sollicite, *l'ajustement interprétatif* du savoir pour un praticien qui est plus appelé à partager quelque chose avec son patient qu'à lui donner un diagnostic vrai et prouvé.
Les débats du workshop soulignent l'émergence de cette aventure qui va relier le praticien et le patient, entouré de ses proches, à partir de l'annonce du diagnostic. De ce fait, un espace intersubjectif se crée qui permet que le lien se fasse et se constitue comme cadre de l'accompagnement thérapeutique.
Finalement, de quoi le patient et sa famille ont-ils le plus besoin?
Je me suis senti très encouragé par ce workshop à poursuivre cette belle aventure que je vis depuis des années par la recherche clinique et interdisciplinaire dans le champ de la maladie d'Alzheimer…

Distinguer les situations de diagnostic précoce — Jean-Philippe Brandel

Neurologue, Fondation
A. de Rothschild

L'évolution des maladies neurodégénératives dans leur ensemble et de la maladie d'Alzheimer en particulier peut être divisée en stade préclinique et stade clinique. Pour la maladie d'Alzheimer, une telle classification a été proposée en 2010. Le stade préclinique concerne les personnes asymptomatiques à risque, c'est-à-dire sans symptôme avec un biomarqueur positif, ou les personnes pré-symptomatiques, c'est-à-dire porteuses d'une mutation. Le stade clinique concerne les personnes ayant une atteinte cognitive et un marqueur positif pouvant être au stade prodromal sans démence ou au stade démentiel. Porter un diagnostic est une étape incontournable de la pratique clinique et c'est ce qui est demandé par les patients qui consultent pour quelque maladie que ce soit. En quoi ce terme deviendrait-il «inaudible»? En quoi serait-il assimilé à une parole «certaine»? C'est une parole de médecin qui lève l'incertitude du «non savoir» même s'il ne la lève pas à 100%. Faire un diagnostic d'Alzheimer et classer la maladie en stade sont importants à au moins deux égards: (1) repérer le «timely diagnosis» (2) organiser la prise en charge qui conviendra le mieux au patient.
Le «Timely diagnosis» et «pas de diagnostic sans action» sont deux points importants dans la pratique courante des médecins qui sont amenés à voir et à prendre en charge des patients suspects ou atteints d'Alzheimer. Du plus simple au plus compliqué: (1) Le patient est au stade clinique de la maladie consulte de lui-même ou est amené par son entourage pour plainte cognitive. C'est une situation habituelle en neurologie de ville ou hospitalière: le patient est malade, il attend un diagnostic et une action (un traitement médicamenteux si possible, une prise en charge en tous cas). Au stade de démence (mauvais terme mais plus large que celui de «syndrome neurocognitif» car comprenant la notion de dépendance), le diagnostic est souvent assez simple et ne nécessite pas de faire un bilan compliqué. Le diagnostic n'est pas précoce pour le médecin mais peut l'être du point de vue de la famille ou du patient. La plupart du temps il est posé et une prise en charge est décidée. (2) Le patient a une plainte cognitive, est autonome mais un ou plusieurs biomarqueurs évoquent le diagnostic. Cette situation est particulièrement délicate et le médecin doit alors comprendre les attentes du patient. C'est la rencontre de deux «libres arbitres» au sein d'une

rencontre médecin-malade où le « libre arbitre » du médecin doit s'exercer en fonction de ses connaissances. C'est vraiment là que se pose la question du « timely diagnosis ». Ni trop tôt : il n'y a pas de traitement curatif et donc, du point de vue de certains patients, pas d'action. Ni trop tard car le patient peut vouloir entrer dans un protocole et dans ce cas-là, l'annonce diagnostique débouche sur une action. (3) La personne asymptomatique à risque est une situation créée par la recherche clinique. Elle ne devrait rester que dans ce cadre et être pensée au préalable. Autrement dit, il convient d'identifier les personnes capables de recevoir le diagnostic ou le doute diagnostique, c'est-à-dire les personnes capables « d'action », en l'occurrence prendre le risque d'entrer dans un protocole pour une maladie potentielle. (4) La personne à risque génétique doit être prise en charge par les consultations multidisciplinaires de génétique. La problématique de cette catégorie de personnes a été très bien expliquée par Marcela Gargiulo. Les situations (3) et (4) ne sont pas des situations de relation médecin-malade habituelles. Le « libre-arbitre » du médecin ne peut plus s'exercer car même si « les frontières entre la clinique et la recherche apparaissent ténues » le médecin se doit de respecter ces frontières. En quelque sorte, il se doit de suivre le protocole. Car non seulement « les recherches actuelles appellent plus de questions qu'elles n'apportent de réponses » mais elles créent des situations nouvelles : une personne asymptomatique à risque. Comme le dit Hervé Chneiweiss « Il va falloir accorder la plus grande vigilance à la distinction entre maladie potentielle et maladie effectivement exprimée ».

Pour l'ensemble des maladies neurodégénératives et notamment pour la maladie d'Alzheimer, les premiers signes cliniques surviennent tardivement alors même que les lésions cérébrales sont diffuses et déjà importantes. L'idée est donc de stopper l'évolution et de traiter le plus tôt possible. Alors que dans la maladie de Parkinson, il y a des signes pré-moteurs cliniques identifiés, il n'y en n'a pas dans la maladie d'Alzheimer et la phase pré-symptomatique ne peut être repérée que par les biomarqueurs. L'idéal pour les essais thérapeutiques est d'inclure des patients au stade pré-symptomatique ou au stade pré-démentiel. L'inclusion de patients à des stades plus tardifs ne paraît pas possible. On peut même se demander s'il serait éthique d'administrer des traitements pouvant occasionner des effets secondaires en sachant qu'ils risquent fort de ne pas avoir d'efficacité ?

« Nous sommes aux prises avec une tension entre individualisation de la prise en soins et la standardisation du soin ». Peut-être n'y a-t-il pas tant de tension que cela mais, comme souligné plus haut, deux démarches différentes : individuelle dans la prise en soin habituelle d'une personne malade ; standardisée en cas de protocole de recherche sur une personne non encore ou peu malade. En ce qui concerne l'accompagnement plus global des patients et des familles sur un plan médico-social, il y a certainement des insuffisances mais il y a eu beaucoup d'efforts faits et d'amélioration, notamment et même surtout pour les malades d'Alzheimer : aides au maintien à domicile (APA, invalidité), accueil de jour, séjours de répits… Les traitements

symptomatiques (anticholinestérasiques et Mémantine), même si leur effet est modeste (mais réel, en témoigne l'étude Domino) ont eu le mérite de donner de l'espoir aux patients et à leur famille. Comme Willy Rozenbaum, les médecins s'occupant de patients Alzheimer peuvent dire : « Avant je n'avais rien, maintenant, j'ai quelque chose à proposer aux malades qui me font confiance… ».

En conclusion, le diagnostic d'Alzheimer peut être précoce s'il s'inscrit dans une démarche d'action acceptée par le patient mais, en l'absence de traitement curatif ou préventif, il ne se doit pas d'être précoce dans tous les cas.

Diagnostic précoce : Peut-on évaluer ce que le patient et ses proches veulent savoir ? — Laurence Hugonot-Diener

Psychogériatre, Hôpital Broca, AP-HP-Paris 13e, consultation mémoire CMRR Paris-Sud et à Mémorys (réseau Alzheimer du sud Parisien).

Est-il possible d'évaluer l'exigence de vérité de façon simple et concrète, ainsi que la capacité des patients et de leurs proches à avoir compris l'information donnée et à prendre une décision ? Des variations interviennent nécessairement selon la précocité du diagnostic. Quels outils sont à notre disposition pour intervenir à juste escient ?

L'annonce du diagnostic d'une maladie au pronostic hautement péjoratif représente un moment clé dans une trajectoire de vie. Cependant, en l'absence de tout traitement curatif, cette annonce devient un acte fondateur, un point de non-retour qui a pour seule issue l'effondrement d'un projet de vie personnel et familial, d'où les débats éthiques actuels : dire ou ne pas dire, utilité ou nocivité de l'annonce du diagnostic, surtout si précoce, de maladie d'Alzheimer ou apparentée, aux patients qui en sont atteints. Actuellement, l'annonce du diagnostic de maladie d'Alzheimer n'est pas la règle en Europe ; *seulement 47% des patients ont cette annonce, malgré l'obligation légale pour les médecins de dire le diagnostic qui a été porté. La raison donnée la plus fréquente pour ne pas faire cette annonce est que le patient ne souhaite pas connaître la vérité*. Les lois précisent que « s'il y a une volonté explicite d'être tenu dans l'ignorance, on doit tenir compte de cela, pour respecter l'article 35 modifié[1].

Est-il possible d'évaluer ce désir de savoir du patient et de ses proches ? Et, de ce fait, quand annoncer le diagnostic de MA à un stade précoce ?

Pour ma part, je cherche beaucoup ce que les grecs appellent le *kaïros*, le moment opportun, et j'ai tendance à distiller de l'information, en veillant à laisser toujours une part positive. Cela me permet de tout dire ou presque. Et j'ai l'impression que dans ces conditions les gens peuvent entendre beaucoup. Certaines études sont contestables, c'est qu'elles nous obligent à dé-

[1] (Code de la santé publique article L. 1111-2) qui stipule : « Toutefois, lorsqu'une personne demande à être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic, sa volonté doit être respectée, sauf si des tiers sont exposés à un risque de contamination ».

livrer trop d'informations et de façon brutale. C'est très mauvais. Quant à l'Alzheimer anosognosique, c'est un autre problème : on n'impose pas des réponses à des questions non posées.»

Identifier les attentes d'une personne en matière de vérité nécessite une évaluation complexe tenant compte du savoir, de l'expérience, des antécédents, de la culture et des croyances, mais aussi de l'état physique et mental de cette personne.

Evaluations existantes

Il n'existe à ma connaissance aucune réponse simple à notre question. On peut évaluer l'implicite et les différentes dimensions intervenant dans le désir de savoir.
On peut évaluer l'état thymique du patient et de son entourage :
La dépression, l'anxiété : en complément des critères diagnostiques, on peut utiliser des échelles d'autoévaluation de type GDS, ou d'hétéro-évaluation, de type COVI, RASKIN, MADRS[1], etc.
La plainte peut être évaluée par l 'échelle des plaintes de la vie quotidienne ou EDC de Mac Nair ou le QPC.
L'apathie a été démontrée comme facteur d'anosognosie. Et peut être évaluée par la NPI ou l'inventaire apathie[2].

L'évaluation du degré d'anosognosie peut être utile : il peut être mesuré par l'écart entre le score de l'EDC de Mac Nair informant et patient. On peut aussi utiliser le AQ-D : questionnaire. Sur le plan comportemental, des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer probable jugent qu'ils ont moins de difficultés cognitives que n'en constatent leurs proches[3]. Le score différentiel entre les deux jugements (score du proche moins score du patient) correspond à une mesure de l'anosognosie concernant différents troubles cognitifs (dans des domaines comme la mémoire, l'orientation, le langage et des fonctions exécutives). Le degré d'anosognosie présenté par les patients est en relation avec la sévérité de la démence et avec l'importance de l'apathie dont les sujets font preuve dans leur vie quotidienne.
On peut mesurer la qualité de vie liée à la santé du patient et de son informant, comme dans ce qui est fait avant l'annonce du diagnostic des cancers ; certaines échelles de qualité de vie se déclinent ainsi selon les symptômes : FACT Functional Assesment of Chronic Illness ou HRLQ ou échelles de qualité de vie génériques comme SF36 ou SF12.

1 Hugonot-Diener L. évaluation thymique, in Guide de la consultation gériatrique. 3° ed. Elsevier Masson. 2014 : p31-40

2 Robert PH, Clairet S, Benoit M et al. the apathy inventory : assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. Int J Geriatr. Psychiatry 2002 Dec ; 17(12) :1099-105.

3 Salmon E, Perani D, Herholz K, Marique P, Kalbe E, Holthoff V, et al. Neural correlates of anosognosia for cognitive impairment in Alzheimer's disease. Hum Brain Mapp 2006 ; 27 : 588-97.

Les déclarations explicites

On peut évaluer par son discours et celui des informants ce qu'ils ont compris de la maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés, (grounded theory). La théorie ancrée, aussi appelée *Grounded theory* [1], est une méthode provenant des sciences sociales selon laquelle la théorie se crée à partir des données de la recherche. Cette théorie est utilisée en recherche qualitative mais peut aussi s'appliquer dans la recherche quantitative. Au lieu de commencer par l'hypothèse, la recherche commence par la collecte de données. À partir des données recueillies, les éléments clés sont identifiés grâce à une série de codes extraits du texte. Les différents codes sont ensuite regroupés dans des concepts similaires afin qu'ils soient plus faciles à utiliser. Partant de ces concepts, des catégories sont alors formées. Cette méthode consiste à enregistrer les discours et les questions posées puis en réalisant une analyse qualitative ; elle a aussi été reprise par des questionnaires informatisés appliquant cette méthode et celle du ping pong[2].

La limite de cette méthode est le temps qu'elle demande pour l'analyse de ces discours.

Cette méthode a été utilisée par Derksen et al[3] pour connaître l'impact de l'annonce diagnostic de démence sur le patient et sur son proche. On pourrait imaginer d'appliquer cette méthode et leur questionnaire afin de connaître leurs attentes avant toute annonce diagnostique.

Pourquoi ne pas proposer une information complète, identique pour tous, qui soit simple et puisse s'adapter au stade d'évolution comme la société canadienne l'a fait ? Toutes les consultations mémoire pourraient avoir la même information sur la maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés.

Après avoir vérifié que cette information a bien été reçue, on pourrait donner au sujet un petit questionnaire explicite en lui demandant d'exprimer son désir de savoir (avant le début du bilan, systématiquement, pour que ce ne soit pas pris pour une annonce déguisée) en lui demandant de répondre à des questions en oui/non. Ce questionnaire pourrait être différent selon le stade, précoce ou non. Il reprendrait l'histoire naturelle de la MA, et permettrait de contrôler ce que le patient et son informant ont compris.

1 Charmaz, K. Constructing grounded theory : a practical guide through qualitative analysis. London ; Thousand Oaks, Calif. : Sage Publications. 2006.

2 Kim SYH, Holloway RG, Frank S, et al. Volunteering for early phase gene transfer research in Parkinson disease. Neurology. 2006 ; 66 :1010–1015. [PubMed : 16540601)

3 Derksen E., Vernooij-Dassen M., Gillissen F. et al. Impact of diagnosis in dementia on patients and carers : qualitative case analysis. Aging & mental health. Sept. 2006 ; 10 (5) : 525-526.

Discussion et conclusion

Le problème est que le modèle change et qu'il existe de grandes variations individuelles sur la rapidité d'évolution ; Il va être difficile de ce fait d'expliquer la notion de diagnostic probable et de risque, dans les notices d'information en tenant compte de la probabilité et de ses variations. Il faudrait proposer et évaluer une méthode commune à tous pour standardiser l'évaluation du désir de savoir la vérité du patient et de ses proches.
On peut proposer de contrôler ce que tous les patients venant en consultation mémoire ont compris des informations qui leur ont été fournies et de leur demander de façon systématique s'ils désirent connaître ce diagnostic. Cela suppose toutefois un questionnaire simple constitué de deux ou trois questions, à renouveler éventuellement chaque fois que le sujet revient faire un bilan, ce dernier ayant aussi le droit de changer d'avis.

— Alzheimer, éthique et société
Un ouvrage collectif sous la direction de Fabrice Gzil et Emmanuel Hirsch

Trois convictions justifient cet ouvrage collectif qui associe les meilleures compétences dans une approche pluridisciplinaire désormais indispensable.

I. La première est que ce sont les personnes malades qui devraient être les principaux acteurs de leur histoire et de leur vie avec la maladie, et que celles-ci devraient être et rester – tout au long de la maladie – au cœur de leur accompagnement.

II. La deuxième est que ceux qui sont en première ligne dans l'accompagnement des personnes malades – les proches, les professionnels et les bénévoles qui prennent soin d'eux au quotidien – doivent être reconnus et soutenus par la société, car ils font vivre cette exigence de solidarité sans laquelle notre société ne serait plus une société véritablement humaine.

III. La troisième est que ce que l'on appelle la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées ne constituent pas seulement un défi pour la science et la médecine, mais que les conséquences multiples de ces affections appellent une approche globale et une mobilisation de tous les acteurs de la société.

L'objectif de ce livre est donc de donner à voir comment des personnes malades, leurs proches, des professionnels du secteur sanitaire et social, des acteurs du monde associatif, des chercheurs, des intervenants bénévoles s'efforcent, en France et à l'étranger, de faire vivre ces trois convictions, et de donner corps aux valeurs de non abandon, de solidarité et de dignité qui animent leur engagement au quotidien.

Éditions érès, 672 pages, 18,50 euros
Emmanuel Hirsch est Directeur de l'Espace éthique/IDF et de l'Espace national de réflexion éthique Alzheimer (EREMA), professeur à l'université Paris-Sud (dont il dirige le département de recherche en éthique)
Fabrice Gzil est Responsable du Pôle Études et recherche, Fondation Médéric Alzheimer

Interventions précoces, diagnostics précoces

— Approches éthique et sociétale de l'anticipation de la maladie d'Alzheimer et des maladies neurodégénératives

Dans le cadre du Laboratoire d'excellence DISTALZ, à l'initiative de l'Espace de réflexion éthique sur la maladie d'Alzheimer (EREMA) et de l'Espace de réflexion éthique de la région Ile-de-France (ERE/IDF), deux workshops qui se sont tenus respectivement le 4 avril 2013 et le 19 mai 2014, ont réuni des praticiens et chercheurs provenant des sciences médicales, des sciences du vivant et des sciences humaines et sociales. Leur objectif commun : comprendre les enjeux éthiques posés par les possibilités d'un «diagnostic» ou d'un «repérage» de plus en plus précoce de la maladie d'Alzheimer et, au-delà, de maladies neurodégénératives.

Malgré des avancées incontestables, nombre d'incertitudes demeurent, notamment sur la cause du processus pathogène. Incertain est aussi, de façon plus préoccupante, l'horizon thérapeutique à court terme : l'efficacité des thérapies mises à l'épreuve aujourd'hui dans les essais cliniques n'est pas encore prouvée.

En réponse à cet état de fait déconcertant et susceptible de nourrir une certaine désespérance, les scientifiques, les médecins et les associations de malades s'accordent sur la nécessité de faciliter un « dépistage » aussi fiable que possible lorsque se manifestent les premiers symptômes de la maladie. La précocité de la prise en soin comporterait en effet plusieurs avantages indiscutables : aussi bien thérapeutiques – puisque les traitements testés ont prouvé leur efficacité sur des «malades précoces» – qu'économiques – aux échelles individuelle et collective. À quoi s'ajoute l'argument selon lequel une détection précoce de la maladie pourrait offrir aux personnes malades et à leurs proches un temps nécessaire pour «anticiper» et envisager l'avenir, notamment aux plans financier et juridique, ou encore pour conserver une maîtrise sur le cours de leurs existences.

Sans contester la force de ces arguments, ces deux workshops discutent les valeurs et les choix qui sous-tendent ces aspirations à l'anticipation, ainsi que leurs implications. Compte tenu de l'«impuissance thérapeutique» actuelle, selon quelles modalités pratiques et à quel moment proposer un «repérage» ou un « diagnostic » précoce ? Les réflexions proposées dans ce document visent à fournir les bases d'une éthique de l'anticipation.

Sous la direction de **Emmanuel Hirsch, Léo Coutellec, Paul-Loup Weil-Dubuc.**

→ ESPACE NATIONAL
DE RÉFLEXION ÉTHIQUE SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER
www.espace-ethique-alzheimer.org

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

ars Agence Régionale de Santé Île-de-France

UNIVERSITÉ PARIS SUD
→ DÉPARTEMENT DE RECHERCHE EN ÉTHIQUE

Espace de réflexion éthique Ile-de-France
CHU Saint-Louis – 75475 Paris cedex 10
www.espace-ethique.org