

Tribune libre

par Sarah Benisty*



Déremboursement des traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer : renouons le dialogue

Depuis le mois d'août 2018, les 4 médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer mais aussi, pour certains, de la démence associée au Parkinson et à la maladie à corps de Lewy (donépézil, rivastigmine, galantamine et mémantine ; tous disponibles sous forme générique) ne sont plus remboursés par la Sécurité sociale ni par les assurances complémentaires.

Cette décision, annoncée par Madame Agnès Buzyn, ministre des Solidarités et de la Santé, fin mai 2018, et soutenue par le Collège de la médecine générale, fait suite aux conclusions d'un rapport de la commission de la Transparence de la HAS rendu en 2016. Elle s'y trouve justifiée par l'affirmation que leur « pertinence clinique et la transposabilité [des effets montrés par les études^{1,2}] en vie réelle ne sont pas assurées » ainsi que par l'existence d'un « risque de survenue d'effets indésirables (troubles digestifs, cardiovasculaires ou neuropsychiatriques pour les plus notables) potentiellement graves, pouvant altérer la qualité de vie ».

Les associations de patients se sont alarmées de cette mesure jugée à la fois infondée et dangereuse. Les sociétés savantes de neurologie et gériatrie impliquées dans la prise en charge des maladies neurodégénératives ont, elles aussi, exprimé leur désaccord. Dans une lettre ouverte à Madame Agnès Buzyn publiée le 4 juin 2018 (*Le Figaro*), plusieurs médecins, neurologues ou gériatres, exerçant en consultation mémoire, ont fait part de leur « désarroi » mais également de leur « colère eu égard à la présentation médiatique de cette décision qui remet en cause des années de travail et d'implication dans la prise en soins de ces maladies graves ». Tout en reconnaissant « l'efficacité limitée, quoique significative » de ces médicaments, ils soulignent que « l'argument majeur déployé pour sceller le sort de ces traitements a été l'allégation d'une nocivité et d'une dangerosité telles que leur rapport bénéfice-risque ne pouvait plus être considéré comme favorable... » alors que « ni la littérature scientifique ni les signaux de pharmacovigilance, tant nationaux qu'euro-péens, n'apportent de preuve convergente de cette hypothétique dangerosité, lorsque ces médicaments sont utilisés dans le respect des contre-indications ». Ils

pointent également l'incohérence de cette mesure de déremboursement. En effet, une dangerosité confirmée justifierait plutôt une procédure de retrait du marché. Enfin, ils expriment leur inquiétude face aux « répercussions de cette décision sur l'adhésion des patients et de leur famille au parcours de soins et sur leur précocité d'entrée dans le dispositif » ainsi que sur la participation des malades français aux futurs essais thérapeutiques qui requièrent la prise préalable de l'un de ces médicaments, reconnus sur le plan international comme traitement de référence de ces affections. Fait important, ils sont toujours remboursés dans des pays tels que les États-Unis, le Royaume-Uni ou l'Allemagne.

Les failles de l'argumentaire des autorités de santé se creusent dans le texte sous forme de questions-réponses en ligne depuis le 4 juillet 2018 sur le site du ministère de la Santé :³ ce n'est plus l'argument de la dangerosité qui est mis en avant pour justifier la décision mais un « intérêt thérapeutique jugé insuffisant pour justifier sa prise en charge par l'Assurance maladie » joint à « un risque d'altération de la qualité de vie et des interactions médicamenteuses augmentant le risque d'effets indésirables ». Un pas de plus est franchi pour éluder la question de la médecine à deux vitesses que risque de générer cette mesure : « il n'est pas attendu de perte de chance pour les patients et leur famille ». Tout prise médicamenteuse est ainsi discréditée, qu'elle soit ou non à la charge du patient. La commission de la Transparence y est présentée comme une autorité suprême, seule garante « de faits scientifiques et objectifs ». L'opinion unanime des sociétés savantes est occultée ; celle de l'Agence européenne du médicament (EMA), qui juge ces médicaments efficaces, n'est mentionnée que pour expliquer pourquoi ils ne sont pas retirés du marché ! En clair, la décision de laisser les patients payer des traitements à l'efficacité modeste, considérée comme « insuffisante pour justifier sa prise en charge par l'Assurance maladie », n'est pas assumée. Enfin, fort du soutien du collège de la médecine générale, ce texte adopte une position clivante en contradiction avec la HAS qui a souligné l'importance de la concertation entre médecins généralistes et spécialistes. Ainsi, plutôt que

* Consultation mémoire, Fondation A. de Rothschild, 75019 Paris. sbenisty@for.paris

de conseiller une décision partagée par les divers acteurs, c'est le « médecin traitant qu'il est recommandé de consulter pour adapter la prise en charge » à la suite du déremboursement. Sont ainsi exploitées des divisions existantes entre généralistes et spécialistes, auxquelles a pu contribuer le fait que les premiers ont été écartés de la prescription de ces médicaments lors de leur mise sur le marché en 1998. Face à une telle situation, les sociétés savantes de neurologie et de gériatrie et les associations de patients ont déposé un recours auprès du Conseil d'État le 31 juillet 2018.

Ce sont les patients et leur famille qui en subissent d'ores et déjà les conséquences. Les médecins exerçant dans les consultations mémoire rapportent aujourd'hui combien cette décision ainsi que la communication qui l'accompagne suscitent leur perplexité et leur inquiétude. Non seulement ces sujets en grande fragilité, doivent payer leurs médicaments (s'ils décident de les poursuivre, quand le médecin de la consultation mémoire le recommande), mais la relation de confiance avec ce praticien, dont les prescriptions sont discréditées, est mise à mal. Enfin, ils peuvent être déboussolés face à des recommandations contradictoires et ainsi placés en position d'arbitre dans ce conflit.

Évalué à grande échelle, le rapport bénéfice-risque de ces médicaments a été considéré comme négatif pour tous les patients, quels que soient leur âge, pathologie et comorbidités. Le texte du ministère de la Santé affirme que les sujets inclus dans les essais « *étaient plus jeunes et avaient moins de comorbidités que ceux effectivement rencontrés en conditions réelles* ». Ce n'est qu'en partie vrai. Les patients atteints de ces maladies sont un groupe très hétérogène incluant certes des personnes âgées polypathologiques, chez qui le rapport bénéfice-risque est en effet questionnable. Mais il comprend, en particulier dans les consultations mémoire neurologiques, une majorité de sujets plus jeunes, répondant aux critères des études. D'autre part, le bénéfice, certes modeste et variable, apporté par ces médicaments sur les symptômes psychocomportementaux (tels que l'anxiété, l'agitation, l'irritabilité et les idées délirantes), notamment dans la maladie à corps de Lewy mais aussi dans la maladie d'Alzheimer reste néanmoins précieux quand les alternatives médicamenteuses sont peu nombreuses et souvent moins bien tolérées.^{4,5} Plusieurs familles ont d'ailleurs constaté des cas d'aggravation cognitive ou comportementale après l'arrêt de ces médicaments qui peuvent dès à présent être signalés à la pharmacovigilance. C'est au médecin d'évaluer au cas par cas, et de prendre pour chaque malade la décision de prescrire ou non, après avoir expliqué les bénéfices et effets secondaires potentiels du traitement médicamenteux. L'effet attendu peut être l'atténuation de certains symptômes psychocomportementaux et/ou le ralentissement du déclin cognitif, difficile à apprécier à l'échelle individuelle. Ainsi, l'évolution

des troubles sous traitement ne signe pas son inefficacité. La prescription de ces médicaments n'est pas systématique, notamment chez les patients très âgés ou bien chez ceux qui font le choix de ne pas prendre un médicament supplémentaire dont l'effet attendu est modeste. Cependant, dans ces pathologies neurodégénératives dont on connaît l'impact au quotidien, un patient sans comorbidités qui accroissent le risque d'effets indésirables ne peut être privé d'un bénéfice, qu'il soit inconstant ou modeste, tel qu'une stabilisation, ne serait-ce que temporaire, de la maladie ou bien l'atténuation de troubles du comportement.

Il est important de sortir de l'impasse actuelle dont les patients et leur famille sont les premières victimes. Face à la maladie d'Alzheimer et aux pathologies apparentées, nous sommes tous démunis. Ces affections impliquent une médecine du soin, où les médicaments ont aujourd'hui une place secondaire. La parole y est parfois entravée, aussi bien au sein d'une famille qu'entre médecins. Car elles posent bien d'autres questions délicates que celle du déremboursement qui divise la population médicale, comme celle de l'intérêt du diagnostic précoce. Des investigations, parfois difficiles à vivre pour le patient et ses proches, sont-elles justifiées pour affirmer une maladie qui n'a pas d'autres traitements que ceux dont nous disposons aujourd'hui ? Quand le diagnostic doit-il être annoncé ? Quelle est la place de chacun dans la prise en charge du patient ? Évitions l'amalgame entre ces questions et celle du déremboursement des médicaments. Renouons un dialogue compromis par cette malheureuse décision pour proposer de nouvelles recommandations soutenues par l'ensemble de la communauté médicale, ciblant par exemple le remboursement des indications les plus pertinentes en fonction de l'âge, des comorbidités et de la pathologie sous-jacente. ●

RÉFÉRENCES

1. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6: CD001190.
2. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, et al. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2017;60:401-25.
3. Ministère des Solidarités et de la Santé. Arrêt de prise en charge par l'Assurance maladie des médicaments dans la maladie d'Alzheimer. Juillet 2018. <https://bit.ly/2q62zEm>
4. Desmidt T, Hommet C, Camus V. Pharmacological treatments of behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease: role of acetylcholinesterase inhibitors and memantine. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2016;14:300-6.
5. Cummings J, Lai TJ, Hemrungronj S, et al. Role of Donepezil in the Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *CNS Neurosci Ther* 2016;22:159-66.

S. Benisty déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.