

■ Billet du mois

Et en même temps

À propos du déremboursement des traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer

“Comme tout programme de recherche qui mobilise plus de deux chercheurs, la philosophie morale expérimentale est divisée en plusieurs courants.”
~ R. Ogien, in “L’influence de l’odeur des croissants chauds sur la bonté humaine et autres questions de philosophie morale expérimentale”, éditions Grasset & Fasquelle, 2011.



F. DIÉVERT
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Depuis le 1^{er} août 2018, les quatre médicaments ayant une indication thérapeutique dans la maladie d’Alzheimer ne sont plus pris en charge par la solidarité nationale. En d’autres termes, ils ne sont plus remboursés par la Sécurité sociale.

Cette mesure a fait l’objet d’un important relais médiatique exprimant parfois de façon très tranchée diverses opinions traduisant plusieurs courants de pensée, contradictoires et semblant irréconciliables. Cela rend compte de la complexité du problème qu’elle soulève où se mêlent et s’entremêlent des enjeux scientifiques, politiques, économiques et sociétaux mais aussi... de grandes convictions.

Dans ce billet, par le jeu de l’utilisation régulière de l’expression “*et en même temps*”, nous souhaitons mettre en avant quelques-uns des éléments de la complexité et de la problématique de la mise à disposition des médicaments, dont la politique du médicament dans un pays n’est qu’un des aspects.

Nous ne distinguerons pas ici la maladie d’Alzheimer de ses formes apparentées, comme la maladie des corps de Lewy par exemple. Nous n’aborderons pas non plus la controverse concernant la réalité de cette maladie apparue avec les propos du Pr Peter Whitehouse, neurologue à l’Université d’État de Pennsylvanie (États-Unis), lequel a déclaré il y a une dizaine d’années : “*Il n’existe aucun moyen accepté par tous pour différencier la maladie d’Alzheimer du vieillissement normal, ce qui rend chaque diagnostic seulement ‘possible’ ou ‘probable’ et chaque cas individuel hétérogène et unique dans son évolution.*” Et ce, bien que ce mode d’analyse de la maladie puisse potentiellement expliquer le problème auquel fait face le dossier des médicaments la ciblant.

Enfin, nous n’analyserons pas la valeur et la portée des essais cliniques ayant évalué les traitements de la maladie d’Alzheimer, ne faisant qu’en rapporter ce qu’en disent les divers protagonistes de la controverse en cours.

■ Préambule sémantique

1. L’expression “*et en même temps*”

D’après les dictionnaires, l’expression “*en même temps*” possède deux sens. Le premier exprime une similitude et est employé comme synonyme de “simultanément”.

I Billet du mois

Le second, populaire, signifie “cependant”, “toutefois”, “en revanche” et marque donc une opposition. C’est à ce second sens qu’il est fait appel dans ces lignes mais, en même temps, en utilisant parfois le premier sens pour des raisons logiques et non contradictoires.

● “*Et en même temps*”, tel qu’en la pensée d’Emmanuel Macron

Cette expression a été popularisée depuis 2 ans car elle a été régulièrement employée par le président de la République, Emmanuel Macron, tant lors de sa campagne électorale de 2016-2017 que depuis son élection. Lorsqu’il lui a été reproché que l’utilisation régulière de cette expression constituait une sorte de tic de langage, Emmanuel Macron en a pleinement assumé l’usage et a indiqué qu’il continuerait à l’utiliser. Pourquoi ? Probablement parce que son usage correspond à son mode de pensée qui souhaite prendre en compte les divers aspects et dimensions de chaque problème abordé, faisant qu’un seul aspect ne peut le résumer. Ainsi, pour Michel Le Séac’h (auteur en 2015 d’un livre intitulé *La petite phrase* aux éditions Eyrolles), les “*en même temps*” du président ont pour objectif de renvoyer à “*une résolution des contradictions*” et “*font le lien entre la thèse et l’antithèse, en une sorte de synthèse*”. Mais, pour comprendre l’attachement d’Emmanuel Macron à cette expression, mieux vaut le laisser s’exprimer : “*Je continuerai de le dire dans mes phrases et dans ma pensée, car cela signifie que l’on prend en compte des principes qui paraissaient opposés.*”

● “*Et en même temps*”, tel que dans le débat politicien

Pour les partisans d’Emmanuel Macron et/ou les adeptes d’un mode de pensée prenant en compte la complexité des problèmes, l’expression “*et en même temps*” signifie que chaque problème doit être analysé sous ses divers aspects avant de prendre une décision, et non

pas à la lumière d’une seule théorie pré-établie ou d’un seul intérêt particulier.

Pour ses opposants en politique, l’utilisation de cette expression est qualifiée, au mieux, d’être la marque d’une pauvreté linguistique et, au pire, d’être celle d’une pensée floue, d’une volonté de concilier des choses qui semblent irréconciliables et donc d’être la marque d’une certaine démagogie visant à “*satisfaire tout le monde sans trancher*”.

Ainsi, par exemple, il était amusant de lire récemment, dans *L’Express* du 20 juin 2018, que certains reprochent à Emmanuel Macron d’être “*autoritaire, cynique et ingrat*” alors qu’“*en même temps*”, il était écrit quelques lignes plus bas dans le même article “*tant que l’autorité ne vire pas à l’autoritarisme, que le cynisme exprime la prise en compte du réel, et l’ingratitude, le refus du clientélisme, tout va bien : les Français n’accepteraient pas un président Bisounours et sous influence*”.

Au passage, rappelons à ceux qui se réclament du gaullisme et qui “*en même temps*” reprochent à Emmanuel Macron un éventuel autoritarisme, cette phrase de Charles de Gaulle : “*J’ai entendu vos points de vue. Ils ne rencontrent pas les miens. La décision est prise à l’unanimité.*” Humour, prise en compte ironique voire cynique de la complexité ou autoritarisme ?

2. Alzheimer ou maladie d’Alzheimer ?

En 2008, un autre président, Nicolas Sarkozy, avait à de nombreuses reprises et publiquement utilisé l’expression suivante : “*Nous ferons d’Alzheimer une cause nationale.*” Par cette formulation, il avait donc éludé le terme de “maladie” pour ne prendre en considération que le nom “Alzheimer”, et cet usage semble se répandre. Cependant, en analysant la phrase de N. Sarkozy, on comprend en quoi l’usage de cette formulation est inadapté et pose problème : elle ne permet en effet pas de dire explicitement si

N. Sarkozy comptait glorifier une personnalité décédée, en l’occurrence Alois Alzheimer, ou s’il parlait de la maladie qui porte le nom de cette personnalité. Grammatically, le sens de sa phrase indique que seule la première hypothèse est valide, rendant compte d’un usage de la langue, ou pire d’un effet de mode linguistique, inapproprié à exprimer clairement une idée.

L’expression orale et écrite visant à exposer aussi précisément que possible des idées, nous utiliserons donc ici le terme “la maladie d’Alzheimer” même si un usage inadapté tend à le remplacer à tort par “l’Alzheimer”. Il paraît en effet utile de contrarier un usage, même très répandu, lorsqu’il est source d’ambiguïté. Ainsi, par exemple, je continue de dire (et non, “je continue à dire”, le “de” après “continuer” exprimant ainsi l’habitude alors que l’utilisation d’un “à” en place du “de” exprimerait la continuation d’une action en cours), “*je vais à Paris*” quand je me rends à Paris ou “*je travaille à Paris*” quand je travaille géographiquement à Paris, plutôt que d’utiliser les expressions devenues improprement d’usage courant, “*je vais sur Paris*” ou “*je travaille sur Paris*”. “Sur” voulant dire au-dessus, lorsqu’il est utilisé dans l’expression “*je vais sur Paris*”, devrait signifier que l’on y va en avion ou autre engin aéroporté et que l’on n’atterrisse pas, il n’a donc pas sa place.

Par ailleurs, si “sur” peut effectivement être employé après le verbe “travailler” utilisé dans une forme transitive, dire “*je travaille sur Paris*” signifie en fait que l’objet de mon travail est Paris et non que je travaille à Paris. En français, on peut ainsi “*écrire un article à Paris et, en même temps, sur n’importe quel sujet, notamment un article sur Dunkerque*” mais aussi “*écrire un article sur Paris, et en même temps, n’importe où, donc même à Dunkerque*”. Par ailleurs, si l’expression “*je travaille sur Paris*” ne permet pas de distinguer les deux sens appropriés à cette formulation, c’est-

I Billet du mois

à-dire “*je travaille sur Paris car je suis dans un avion au-dessus de Paris et en même temps ‘en train’ de travailler*” ou “*je travaille à Dunkerque et, en même temps, mon travail a pour objet Paris, je travaille donc bien sur Paris, mais à Dunkerque...*”... elle ne peut grammaticalement pas exprimer le fait que l’on travaille à Paris.

3. Des médicaments de la maladie d’Alzheimer ou des médicaments de certains de ses symptômes ?

Les médicaments dont il est question dans ce billet sont souvent qualifiés de médicaments de la maladie d’Alzheimer. Il est toutefois possible que cette expression aille au-delà de ce que ces médicaments sont réellement. Ainsi, un des éléments importants de la controverse en cours est qu’il est reconnu que ces médicaments améliorent transitoirement et faiblement les fonctions cognitives, donc certains symptômes de la maladie, mais qu’ils ne retardent pas l’évolution de la maladie, appréciée entre autres par un critère simple bien que de déterminisme subjectif : la nécessité de placer le patient en institution.

De ce fait, si ces médicaments ne modifient pas l’évolution propre de la maladie, ils ne devraient pas être qualifiés de médicaments de la maladie d’Alzheimer, mais de manière sémantiquement plus adaptée, de “médicaments de certains symptômes de la maladie d’Alzheimer”. Cette dernière formulation aurait le mérite de ne pas faire croire abusivement qu’il existe un “traitement” efficace de la maladie d’Alzheimer si tel n’est pas le cas.

■ Historique d’une décision

1. L’arrivée sur le marché

Les 4 médicaments concernés par la mesure de déremboursement effective au 1^{er} août 2018 sont le donépézil, la rivastigmine, la galantamine et la mémantine.

C’est en 1997 que le premier médicament des symptômes de la maladie d’Alzheimer, le donépézil, a été commercialisé en France. La Commission de la Transparence (CT), rattachée à la Haute Autorité de santé (HAS) qui était alors l’Agence du médicament, lui avait attribué un service médical rendu (SMR) important permettant un remboursement à 65 %. Les trois autres médicaments ont été respectivement commercialisés en 1998 pour la rivastigmine, en 2000 pour la galantamine et en 2002, pour la mémantine.

En 2018, ces 4 médicaments sont disponibles sous forme de génériques et sont commercialisés sous 242 appellations ou formes différentes en prenant en compte les formes à libération prolongée, les différentes doses et les génériques.

2. Les premiers doutes

En 2007, la première remise en cause de l’intérêt de ces traitements a été relativement discrète : au terme d’une nouvelle analyse des données actualisées concernant ces médicaments, la CT a soulevé des doutes sur leur efficacité réelle et donc sur leur utilité. Mais “*en même temps*”, elle a maintenu un SMR important à condition que la prise en charge des malades soit “globale”, en d’autres termes qu’elle ne se résume pas à la prescription d’un médicament.

En 2011, une nouvelle analyse des dossiers par la CT a abouti à un SMR “faible”, ce qui a permis de maintenir le remboursement mais à un taux réduit (15 % chez les patients non couverts par le dispositif d’affection longue durée ou ALD). Les conclusions de cette nouvelle analyse ont pris en compte le rapport bénéfice/risque de ces médicaments.

Concernant le bénéfice, il était indiqué que, si un effet minime et de courte durée et sur les symptômes cognitifs uniquement a pu être constaté dans certaines études, son imputabilité n’est pas démontrée. De plus, cet effet minime n’a

été constaté que chez certains patients et surtout il était de courte durée, n’ayant pas d’influence sur le délai d’entrée en institution. Cette analyse s’appuyait entre autres sur les résultats d’une revue systématique de l’efficacité du donépézil, de la galantamine et de la rivastigmine sur les symptômes psychologiques et comportementaux chez des patients à un stade de sévérité légère à forte (*Clinical Interventions in Aging*, juin 2008).

Concernant les risques, il était précisé que chez les personnes âgées recevant souvent de nombreux autres traitements, les risques d’interactions médicamenteuses sont élevés, et qu’en cas de prise d’anticholinestérasiques, un risque d’effets indésirables digestifs a été constaté. Sous anticholinestérasiques (*Rev Geriatr*, 2007) comme sous galantamine (*Ann Pharmacother*, 2008), un risque accru d’effets indésirables cardiovasculaires (bradycardie, syncope, hypotension, blocs auriculoventriculaires, arythmies, infarctus du myocarde) et neuropsychiatriques (vertiges, confusion, délire) a été documenté.

Donc, en 2011 déjà, il était conclu que ces médicaments procurent un bénéfice clinique modeste, partiel, transitoire, peu ou mal démontré et qu’ils exposent à des effets indésirables parfois graves.

3. Le déremboursement en ligne de mire

En octobre 2016, lors d’une nouvelle analyse du dossier, la CT jugea que ces médicaments ont un “*intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale*” et elle indiqua donc “*qu’ils n’ont plus de place dans le traitement de la maladie d’Alzheimer*”. Cette procédure devait logiquement conduire à leur déremboursement à court terme.

L’avis de 2016 reposait sur les éléments déjà connus en 2011 et sur une nouvelle analyse spécifique des essais thérapeutiques pivots de ces molécules. Il a alors

été jugé que la méthode de ces études, montrant par ailleurs un faible effet positif et transitoire sur la cognition de certains patients, était biaisée car les sujets inclus étaient plus jeunes que ceux traités en pratique réelle et n'avaient que peu de comorbidités et de risques d'interactions médicamenteuses.

Cependant, allant contre l'avis de la HAS, la ministre de la Santé d'alors, Marisol Touraine, décida, comme cela lui était permis par la loi Bertrand de 2011, de maintenir le remboursement des médicaments des symptômes de la maladie d'Alzheimer. Elle justifia sa décision par le fait qu'il n'y avait pas encore d'option de prise en charge non médicamenteuse bien codifiée et qu'elle voulait que soit d'abord mis en place "un protocole de soins" pour ces patients dans le cadre d'une prise en charge non médicamenteuse.

Mais, "*en même temps*", certains ne manquèrent pas de souligner qu'il était politiquement difficile à la ministre de prendre une décision de déremboursement qui pouvait prêter à controverse alors que la campagne pour les élections présidentielles était en cours et que la ministre était un soutien affirmé du président en exercice, François Hollande, et ce, à une époque où il n'avait pas encore annoncé qu'il ne serait pas candidat.

Et, presque "*en même temps*", c'est-à-dire dans le mois ayant suivi la décision ministérielle, trois syndicats médicaux signataires de la Convention (la FMF, le Bloc et MG France), rapidement rejoints par le Collège de médecine générale (CMG), demandèrent aux médecins de ne plus prescrire ces médicaments. Ils indiquèrent que "*la décision du ministère de la Santé avait été prise contre l'avis de la HAS, alors que le rapport bénéfice/risque de ces produits [...] est connu par la communauté médicale depuis des années*". Ils précisèrent que, considérant ce qui était connu et avisé par la

HAS, c'est-à-dire un bénéfice clinique faible et un risque d'effets indésirables parfois graves, la prescription de ces traitements pouvait exposer, en cas de survenue d'un effet indésirable grave, à des conséquences médico-légales et, entre autres, à un procès en responsabilité civile. Le maintien de la prescription pouvait ainsi, selon le Dr Claude Leicher (président du syndicat MG-France), conduire à "*un nouveau scandale de santé publique*". L'on voit donc ici s'affronter "*des principes qui paraissaient opposés*" : le scandale potentiel du maintien d'une prescription jugée risquée et le scandale potentiel d'un déremboursement.

En 2017, au changement de gouvernement, la nouvelle ministre de la Santé, Agnès Buzyn, prit la décision du déremboursement. En août 2017, elle en informa les laboratoires pharmaceutiques commercialisant ces médicaments. Un de ces laboratoires annonça alors le retrait prochain de son médicament mais les trois autres demandèrent une nouvelle évaluation par la HAS.

Puis, alors que la décision d'Agnès Buzyn commençait à être divulguée, la ministre indiqua qu'avant d'annoncer le déremboursement, elle souhaitait attendre la publication, par la HAS, d'un guide sur un "*parcours de soins et d'accompagnement adapté*" pour les malades d'Alzheimer et ce, afin d'éviter que les patients et les familles ne se sentent abandonnés, attitude contribuant donc à retarder modérément les effets d'une décision déjà prise.

Et ainsi, lorsque les recommandations de la HAS pour la prise en charge de la maladie d'Alzheimer sans médicament furent publiées, l'annonce officielle du déremboursement des médicaments de cette maladie fut faite comme devant prendre effet le 1^{er} août 2018. Cette mesure fit l'objet d'un arrêté du 29 mai 2018, portant radiation de spécialités pharmaceutiques, et fut publiée au *Journal Officiel* du 1^{er} juin 2018.

"*Et en même temps*", si l'on compare l'environnement de la prise de décision de Marisol Touraine à celui de celle d'Agnès Buzyn, il était difficile à cette dernière de ne pas prendre une décision conforme à une préconisation de la Commission de Transparence, alors qu'elle avait été présidente du collège de la Haute Autorité de santé (2016-2017) avant son entrée au gouvernement.

4. Les oppositions

Dès la décision de déremboursement officialisée, la plupart des médias se sont fait le relais des oppositions à celle-ci et parfois sans nuances. Ainsi, le public, partiellement et donc mal informé ou sujet à une information orientée, pour ne pas dire confronté à une presse d'opinion, a pu penser que tous les médecins de France étaient contre cette décision et, par là-même, a pu croire et comprendre que cette décision était essentiellement politique, pour ne pas dire économique, et qu'elle allait donc à l'encontre d'un bien commun sacré, la santé.

L'opposition à cette décision a pris plusieurs aspects dont certains, parmi les plus médiatisés, sont rappelés ci-après.

Cinq sociétés savantes et organisations professionnelles médicales (la Fédération des Centres Mémoire, la Fédération française de neurologie, la Société française de neurologie, la Société française de gériatrie et de gérontologie et la Société francophone de psychogériatrie et de psychiatrie de la personne âgée) ont protesté contre cette décision dans un communiqué de presse relayé par l'AFP et d'autres médias jugés sérieux comme *Sciences et Avenir*. Elles se sont opposées au déremboursement en indiquant notamment que si "*l'amplitude d'effet*" de ces médicaments est "*modeste*", leur effet a été "*démonstré*". Elles ont donc demandé qu'il y ait "*un nouvel examen des résultats scientifiques réels (sic) des grandes études internationales avant de prendre une décision définitive qui isolerait la*

Billet du mois

France et, surtout, serait délétère pour les patients français et leur entourage”.

Le 4 juin 2018, de nombreux médecins (neurologues, gériatres, psychiatres) des 28 Centres Mémoire de Ressources et de Recherche sur la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées (CMRR), ainsi que plusieurs sociétés savantes, associations professionnelles et associations de patients, ont envoyé à la ministre de la Santé une lettre ouverte pour se positionner contre le déremboursement des médicaments symptomatiques de la maladie d'Alzheimer.

Le Syndicat national des neurologues (SNN) a, de plus, demandé un “moratoire au déremboursement”, en précisant que la décision du déremboursement est “préjudiciable à la prise en charge de cette affection, tant pour les patients que pour leurs familles”, car les médicaments anticholinestérasiques “ont un effet indiscutable sur certains des symptômes”. Pour ce syndicat, le déremboursement “constitue une perte de chance pour les patients suivis en France, d'autant plus que ces produits restent reconnus dans les autres pays européens”, et ils s'inquiètent “des conséquences de cette décision qui risque également de favoriser la prescription de molécules bien plus dangereuses (sic) pour les patients (neuroleptiques ou autres sédatifs), voire de pratiques non validées”.

“En même temps”, une formulation indiquant qu'il existe des traitements “bien plus dangereux” n'indique-t-elle pas implicitement que les médicaments de la maladie d'Alzheimer ont une certaine dangerosité ? Et le SNN s'est dit prêt à “participer à une réévaluation de l'impact de cette décision”. “En même temps”, on notera dans cette dernière phrase, tout à la fois, l'ambiguïté d'une formulation où le mot “évaluation” semblerait plus adapté que celui de “réévaluation”, son manque de pertinence, car ce qui doit être le plus parfaitement évalué ce n'est pas l'effet de la décision

mais celui des traitements, et enfin, comme c'est de plus en plus souvent le cas, on notera l'usage d'un terme anglais “impact” à la place du terme français plus adapté “effet”.

Plusieurs médecins, représentants d'associations se sont par ailleurs exprimés sur les ondes radiophoniques et à la télévision pour clamer leur opposition à cette mesure et ce, parfois en des termes peu nuancés comme par exemple, un professeur de psychiatrie et de gériatrie à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris) qui a dit “on soumet une triple peine aux malades d'Alzheimer, qui est non seulement d'avoir une maladie terrible, mais en plus on leur dit que le traitement qu'on leur propose est dangereux et inefficace, et pour ceux qui voudraient quand même persister, ils vont devoir payer la note de leur traitement”.

Enfin, plusieurs requérants, comme l'Association France Alzheimer, mais aussi des neurologues et des gériatres, ont déposé un recours au Conseil d'État contre la décision de la ministre de la Santé.

“Et en même temps”, devant cette opposition fortement médiatisée, on en aurait presque oublié que certains médecins ont été très favorables à cette mesure et l'ont saluée comme étant bénéfique. C'est ainsi le cas, par exemple, du Collège national des généralistes enseignants (CNGE) qui a indiqué que “les quatre médicaments concernés exposent des patients fragiles à des risques inutiles, voire sévères, sans bénéfice cliniquement significatif” et que “le remboursement de ces médicaments a même déstructuré la prise en charge des malades, les ressources financières s'étant portées sur les médicaments et non sur l'environnement des patients et les moyens humains nécessaires”. Il a ainsi préconisé de mettre les ressources financières nécessaires aux approches non médicamenteuses ainsi qu'à l'environnement des patients et au développement des moyens humains.

Les réactions au prisme du “Et en même temps”

1. La Commission de la Transparence (CT)

Le Pr Christian Thuillez, président de la CT, a assumé la décision de déremboursement en indiquant que “ces produits n'ont pas d'efficacité thérapeutique et (qu')ils présentent de tels effets indésirables, notamment cardiovasculaires, qu'il n'est plus raisonnable de les prescrire”. Il s'inscrit donc dans une appréciation du rapport bénéfice/risque de ces médicaments, conformément à la mission dévolue à la CT.

“Et en même temps”, le Pr Philippe Amouyel (CHRU de Lille), directeur général de la Fondation Plan Alzheimer (fondation de coopération scientifique à but non lucratif reconnue d'utilité publique et créée le 27 juin 2008 par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche) indiquait que “bien utilisés, ces médicaments avaient une certaine utilité. On avait de bons retours des patients et des familles”. Il s'inscrit donc dans une appréciation de l'utilité, probablement et implicitement reconnue comme utilité sociale, élément d'appréciation qui ne fait pas partie des missions de la CT.

Il y a donc ici deux logiques qui se contredisent lorsqu'elles ne sont pas concordantes : celle du rapport bénéfice/risque et celle de l'utilité sociale qui semble d'ailleurs être un des fondements implicites des oppositions au déremboursement. Quelle logique choisir ? Peut-on encore choisir entre ces deux logiques ? Et quelles sont les conséquences du choix qui sera fait ?

Il est évident que la logique choisie pour justifier le déremboursement a été celle de l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments puisque c'est celle dévolue à la CT. L'utilité sociale n'a été prise en compte qu'accessoirement et probablement au prisme d'une analyse politique par les divers ministres.

Et l'histoire a montré en quoi certains choix reposant sur l'utilité sociale ou sur certains intérêts particuliers ont parfois pu être regrettables.

C'est ainsi, au fil de scandales sanitaires (qu'ils soient réels ou émotionnels), que s'est pour partie élaborée la politique du médicament en France. C'est en effet dans le contexte de l'épidémie du sida et après le scandale du sang contaminé qu'il a été décidé, en 1993, d'éloigner de la tutelle de l'État les décisions concernant le médicament. Afin de garantir une expertise médicale, l'État a donc délégué une partie de ses prérogatives à une Agence du médicament créée à cette occasion. Et ce choix a été confirmé après de nouveaux scandales sanitaires (comme celui de la vache folle et celui de l'amiante...) par une loi du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Cette loi a créé l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (Afssaps), dotée de pouvoirs de police administrative en matière de produits de santé destinés à l'homme et d'une expertise scientifique. Puis, en 2004, une loi a créé la Haute Autorité de santé (HAS), définie comme une autorité publique indépendante, à caractère scientifique, ayant comme fonction de coordonner les missions de plusieurs agences et de reprendre certaines activités de l'Afssaps.

En 2011, après le scandale du benfluorex (Médiator®), pour lequel un rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) avait indiqué que l'expertise des agences pouvait être sous influence, scandale suivi peu après par celui des prothèses mammaires PIP, la loi Bertrand a créé l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM) désignant par sa formulation l'importance apportée à la sécurité. Cette loi avait entre autres comme objectif de renforcer la pharmacovigilance et d'édicter des mesures de prévention des conflits d'intérêts.

Si la politique du médicament en France s'est progressivement et inéluctablement orientée vers la logique de prise en compte de leur rapport bénéfice/risque, on imagine mal que cette logique ne puisse pas être respectée : que n'entendrait-on pas si un risque potentiel associé à un traitement n'était pas suffisamment pris en compte par les autorités de santé et donc par les gouvernants ?

On comprend donc que la prise en compte d'une quelconque utilité sociale a été en quelque sorte progressivement exclue du processus de décision concernant la politique du médicament, et ce, au gré des scandales sanitaires et de leurs conséquences. Il est ainsi peu probable qu'un retour en arrière soit à l'ordre du jour. Parmi les conséquences de ce processus, on comprend aussi que le sort du remboursement de l'homéopathie est quasiment écrit et qu'il n'y a qu'une question de temps avant que le décret de 1984 de la ministre Georgina Dufoix permettant son remboursement perde sa validité.

Enfin, en matière d'utilité sociale, on peut rappeler cette phrase reproduite dans un quotidien de la presse écrite *“Car c'est un des arguments majeurs des pro-molécules. Selon eux, la prescription médicamenteuse est un élément ‘structurant’ de la prise en charge. C'est parce qu'il existe des molécules que patients et familles vont consulter. Ce qui permet ensuite d'engager une prise en charge plus large”* et *“en même temps”* rappeler un des propos du Pr Thuillez : *“Les patients et les familles doivent comprendre qu'il existe des thérapies non médicamenteuses. On ne les laisse pas seuls.”*

2. Le Leem

Par la voix de son président, Patrick Errard, le Leem (Les entreprises du médicament) a indiqué que *“en enlevant la prise en charge d'un médicament dont l'efficacité pourrait être jugée faible, il ne faut pas que ceci entraîne des reports de prescription sur d'autres molécules dont l'efficacité ne serait pas*

forcément bien meilleure et la tolérance encore moins bonne”.

“Et en même temps”, cette déclaration censée s'opposer au déremboursement semble en prendre acte et semble reconnaître implicitement, par sa formulation, que l'efficacité de ces traitements pourrait être jugée faible et donc qu'elle l'est potentiellement, et qu'ils pourraient poser des problèmes de tolérance, puisqu'un report de prescriptions vers d'autres médicaments pourrait être associé à une tolérance *“encore moins bonne”*.

3. L'association France-Alzheimer

“Il semblerait [...] que dans la balance économique, la qualité de vie des personnes malades et de leurs proches ne pèse pas très lourd” fut une phrase exprimée par un des représentants de l'association France Alzheimer. Cette argumentation comprend deux termes mis en perspective : balance économique et qualité de vie. Nous ne nous intéresserons ici qu'au premier, avec une question : quel est le coût réel des traitements des symptômes de la maladie d'Alzheimer pour la solidarité nationale et qu'est-ce que l'évitement de ce coût pourrait apporter à celle-ci ?

Le coût global de ces médicaments ne peut être connu si l'on envisage de prendre en compte les multiples paramètres nécessaires à son appréciation au-delà des coûts directs de médicaments comme, par exemple, les coûts évités et les coûts induits par leur surveillance. Toutefois, même le coût direct pour la solidarité nationale reste difficile à apprécier d'après les données disponibles. Ces dernières indiquent que ces traitements sont remboursés à 15 % et donc que le reste à charge pour les patients, n'étant pas couvert par l'ALD, revient aux assurances complémentaires ou mutuelles.

Dans ce contexte il a été indiqué que le coût des traitements de ce groupe

I Billet du mois

avait été, pour la solidarité nationale, de 90 millions d'euros en 2015. Mais s'agit-il d'un calcul reposant sur le nombre de boîtes délivrées en 1 an multiplié par le coût de chaque boîte puis multiplié par 0,15 ? Ou s'agit-il d'un coût effectivement bien suivi et donc prenant en compte le remboursement de chaque boîte, soit à 15 % en l'absence d'ALD, soit à 100 % dans le cas où le patient est en ALD, ce qui est le plus souvent le cas dans cette maladie ?

Que mettre en regard du coût qui sera évité par le déremboursement ? L'augmentation d'une somme équivalente dévolue au financement des Ehpad ? La prise en charge financière des psychothérapies de soutien ? Une dotation aux collectivités territoriales dévolue aux budgets d'aide à la dépendance ? La possibilité de financer d'autres traitements à l'efficacité et l'utilité jugées plus importantes s'ils deviennent disponibles ? Le report de ce coût vers des médicaments innovants dans d'autres maladies, utiles, mais à prix élevé ? La diminution de la dette de la Sécurité sociale, c'est-à-dire une diminution temporaire ou une non-augmentation des charges sociales ?....

Comme on le voit, on peut mettre en regard deux notions, celle de balance économique et celle de qualité de vie mais, *"en même temps"*, on peut aussi mettre en regard un coût substantiel qui pourrait ne pas être justifié du fait d'un service médical insuffisant et donc aussi peser sur la qualité de vie psychologique de certains et une masse financière mieux orientée vers des choix mieux adaptés.

La ministre de la Santé a, quant à elle, indiqué dans le magazine *Le Point* que la somme économisée par le déremboursement *"sera dédiée aux équipes qui prennent en charge les malades d'Alzheimer : ça n'est pas une économie pour la Sécurité sociale, c'est un transfert vers des compétences humaines"*.

4. L'association France-Alzheimer (bis)

Cette association opposée au déremboursement a, par la voix de Joël Jaouen, son président, avancé l'argument suivant : *"Cette décision, c'est aussi remettre en cause le travail des professionnels de santé, des neurologues, des médecins qui, depuis plusieurs années, prescrivaient ces médicaments à leurs patients, conscients des bienfaits sur ces derniers. Ils ne prescrivaient pas ces médicaments pour faire plaisir ou à titre compassionnel, voire pour éviter le désespoir du patient. Sachant que certains médicaments ont d'éventuels effets secondaires, jamais un médecin ne prendrait le risque de les prescrire sans être certain qu'il y a un bénéfice attendu, même modeste."*

"Et en même temps", mais dès avril 2017, Claude Leicher, ex-président du syndicat MG-France, argumentait dans le journal *La Croix* : *"Il est quand même étrange de considérer que le seul signifiant d'une consultation médicale est le médicament. Ce qui est bénéfique pour les patients, c'est d'abord de répondre à leur souhait de rester à domicile où ils ont tous leurs repères, avec un maintien de relations sociales et amicales. Certes, cela ne permet pas de guérir la maladie, mais cela ralentit l'évolution des troubles cognitifs."*

5. Une neurologue spécialiste de la maladie d'Alzheimer

Lorsque la décision du déremboursement fut officielle, une grande station de radio a interrogé une neurologue, spécialiste de la maladie d'Alzheimer et opposée à la mesure. Un de ses arguments principaux contre cette mesure et repris en boucle par la radio fut : *"Nous n'avons pas la preuve que ces médicaments sont inefficaces."*

"Et en même temps", une telle formulation ne contribue-t-elle pas à reconnaître que *"nous n'avons pas non plus la preuve que ces médicaments sont efficaces"* ?

6. La lettre ouverte à la ministre de la Santé

La lettre ouverte adressée au ministre de la Santé par plusieurs médecins contient quelques éléments qui montrent *"en même temps"* les limites d'une telle démarche.

Ainsi, à la phrase *"Nous sommes aussi extrêmement surpris des propos tenus (ou rapportés dans les médias) par des collègues qui ont eu à juger de ce dossier au sein de la Commission de Transparence, propos qui ne peuvent que susciter beaucoup d'interrogations sur leur impartialité"*, il peut *"en même temps"* être opposé, *"mais quel est le degré d'impartialité"* des signataires de la lettre ouverte ?

En écrivant, *"Selon la communication de votre ministère, la mise en œuvre du déremboursement aurait été retardée jusqu'à la publication par la HAS en mai 2018 d'un Guide Parcours de Soins, qui constituerait le modèle d'une prise en charge idéale. Ce guide ne fait que rassembler toute une série de mesures et conseils pratiques que les Centres Mémoire et les équipes spécialisées ont élaborés et appliquent depuis des années"*, n'est-ce pas *"en même temps"* reconnaître que Marisol Touraine aurait donc fort bien pu suivre l'avis de la CT dès qu'il a été formulé en octobre 2016, sans attendre la publication du guide de la HAS ? Et donc reconnaître que la ministre a tenu compte, en quelque sorte, mais temporairement, de l'utilité sociale des traitements déremboursés ?

Un paragraphe de la lettre ouverte justifie d'être cité quasi-entièrement : *"Enfin, nous souhaitons attirer votre attention sur une retombée indirecte, mais très préoccupante de votre décision : il sera souvent bien plus difficile, voire impossible, d'inclure des patients français dans des études internationales de médicaments novateurs (curateurs ou symptomatiques) de la maladie d'Alzheimer. Il est en effet fréquemment exigé que les*

patients participants reçoivent de façon régulière l'un des médicaments reconnus au plan international comme traitement de référence "standard of care" de la maladie, c'est-à-dire précisément ceux que vous venez de dérembourser. Outre la perte de chance pour nos patients de recevoir précocement un traitement pouvant être plus efficace, c'est la recherche clinique dans le domaine de la thérapeutique qui sera mise en péril dans notre pays, et ce à l'opposé de ce qui se construit ailleurs, en Europe et dans le Monde."

On imagine qu'une ministre qui est aussi un médecin universitaire ait pu être sensible à un tel argument qui a probablement aussi eu un certain retentissement auprès des médecins concernés par la recherche clinique. Et ce, même s'il contient une bizarrerie : *"la perte de chance pour nos patients de recevoir précocement un traitement pouvant être plus efficace"* qui semble vouloir dire qu'un patient inclus dans un essai clinique peut recevoir plus précocement un traitement efficace. Or, du fait du principe même des essais cliniques, ce patient peut *"en même temps"* tout aussi bien recevoir le placebo ou un médicament dont l'effet délétère sera démontré par l'essai thérapeutique : où est la perte de chance ?

Mais *"en même temps"*, l'argument faisant du déremboursement une quasi-impossibilité de conduire une recherche clinique internationale, n'est-il pas un aveu de faiblesse des signataires et de leur manque d'adaptabilité à certaines situations, car on peut lui opposer plusieurs autres arguments qui en limitent la portée :

- Dans les essais cliniques internationaux pilotés par les États-Unis, il est souvent effectué des analyses en sous-groupes en fonction de l'origine ethnique des patients (caucasiens vs non caucasiens, noirs vs blancs et récemment même hispaniques vs non hispaniques) : or, des centres français ont régulièrement

inclus des patients dans de tels essais alors que la loi française ne permet pas de faire des statistiques sur les origines ethniques des citoyens. Un essai peut donc être conduit alors qu'il repose sur deux principes contradictoires.

- Il serait surprenant qu'un grand essai international d'évaluation d'un traitement potentiel de la maladie d'Alzheimer refuse de prendre en compte des centres d'investigation français au prétexte que les patients inclus dans ces centres ne reçoivent pas au moins un des quatre médicaments maintenant déremboursés. Dans ce cas de figure, il pourrait exister diverses solutions, différentes de celle de la crainte exprimée dans la lettre ouverte, comme par exemple, accepter par principe de tels patients, prévoir par un amendement la possibilité d'inclure des patients ne recevant pas de tels traitements eu égard aux politiques de santé en vigueur dans certains pays, fournir à titre gracieux ces médicaments aux patients dans le cadre du protocole de l'étude...

- Enfin et surtout, il est possible d'envisager une telle situation comme une occasion d'effectuer une analyse complémentaire de l'essai afin d'étudier l'interaction du traitement évalué dans celui-ci avec les traitements maintenant déremboursés. La France, en apportant une importante cohorte de patients ne prenant pas ces traitements permettrait qu'une telle analyse soit plus robuste... Et ainsi, un problème donné permettrait d'apporter une solution à un autre problème.

7. Le recours au Conseil d'État

Si plusieurs requérants ont déposé un recours au Conseil d'État contre la décision du ministre de la Santé, il est possible d'envisager que cette démarche traduise deux déterminations. La première est d'aboutir à l'abrogation de l'arrêté en ayant recours aux voies légales et la seconde est de vouloir faire croire au public, par cette démarche, que la décision prise du déremboursement

n'est pas fondée scientifiquement et qu'elle est injuste puisqu'elle peut être légalement contestée. Pour soutenir cette deuxième logique, on prendra comme argument ce que disait sur une station de radio le 30 juillet le directeur délégué de l'association France Alzheimer, Benoît Durand : *"On a plusieurs preuves qui montrent que ces médicaments ont leur utilité, même modeste, notamment sur certaines maladies apparentées, comme la maladie à corps de Lewy."*

"Et en même temps", s'ils poursuivent le deuxième objectif cité, les requérants semblent méconnaître un principe ayant cours chez les juristes : *"Si le médecin n'a pas à dire le droit, le juriste n'a pas à s'ériger en médecin."* Dès lors, en vertu de ce principe, et même si le Conseil d'État peut être amené à juger une affaire qui lui est soumise sur le fond en sus de le juger sur la forme, il est fort peu probable qu'il tranche ce débat médical et scientifique, et qu'ainsi il ne satisfasse au deuxième objectif cité, celui d'invalider scientifiquement la décision prise. Quant à satisfaire au premier objectif, si toutes les procédures légales ont été respectées et compte tenu du fait que le dossier sera essentiellement jugé sur la forme, il est peu probable, sans préjuger de ce que sera son jugement, que le Conseil d'État annule l'arrêté de déremboursement. En cas d'annulation de l'arrêté, il est par ailleurs probable qu'une procédure plus conforme sera adoptée pour valider légalement l'avis de la Commission de la Transparence et donc, en matière de fond, pour faire en sorte qu'une ministre respecte l'avis et donc la décision prise par une agence missionnée par l'État.

■ Conclusion

1. La priorité donnée à la balance bénéfice/risque

Ce qui est reproché aux médicaments de certains des symptômes de la maladie d'Alzheimer est, d'une part, de n'avoir

I Billet du mois

démontré qu'un effet partiel et transitoire, essentiellement symptomatique, et de n'avoir pas démontré d'effet sur un critère objectif plus important concernant cette maladie comme, par exemple, la nécessité de recourir à une prise en charge institutionnelle. Et, d'autre part, d'exposer à des effets indésirables parfois graves même s'ils sont rares. Ces derniers effets ayant par ailleurs été mal évalués dans les études pivots car celles-ci ont été conduites chez des patients plutôt jeunes et avec peu de comorbidités.

En d'autres termes, un comité d'experts spécifiquement missionné dans le cadre d'une agence gouvernementale a pu juger, en son bon droit, que ces traitements ne modifient pas, ou pas suffisamment, le pronostic de la maladie d'Alzheimer et exposent à certains risques conduisant à ne plus devoir les faire rembourser par la solidarité nationale. Ce déremboursement est donc tout à la fois la conséquence d'une analyse du rapport bénéfice/risque d'un traitement par un comité d'experts et celui de la politique du médicament progressivement mise en place en France.

“Et en même temps”, certains médecins, patients et acteurs concernés, tout en reconnaissant que ces médicaments sont à la fois des traitements symptomatiques et qu'ils ont un bénéfice clinique modeste, ont mis en avant leur utilité sociale avec comme argument le fait qu'ils retardent transitoirement la survenue de certains troubles cognitifs et donc qu'ils aident à la prise en charge initiale des patients et de leur famille, afin de ne pas les laisser dans le désarroi.

Mais on peut aussi penser que quelques médecins ont pu étendre, plus ou moins inconsciemment, la notion d'utilité sociale à celle de la place du médecin face à son patient. Ainsi, certains ont exprimé le fait qu'une telle décision de déremboursement, de par les arguments sur lesquels elle repose (bénéfice clinique modeste et dangerosité potentielle), remette en cause auprès des

malades et de leur famille la qualité et l'expertise des médecins ayant régulièrement prescrit ces traitements. Et toute remise en cause est toujours difficile à assumer au point d'être parfois le fondement de certaines convictions.

“Et en même temps”, l'utilité sociale est une notion difficile à quantifier et à apprécier et peut être vue comme un jugement de valeur relevant de la philosophie morale. En la matière, et donc à une certaine appréciation de l'utilité sociale, il peut donc en être opposé d'autres comme : quelle est l'utilité sociale de traitements dont le bénéfice clinique est modeste et transitoire et qui exposent au risque de certains effets indésirables graves (argument implicitement contenu dans l'opposition exprimée par certains médecins lors du refus de déremboursement de ces traitements en 2016 par la ministre Marisol Touraine) ? Quelle est l'utilité sociale d'un traitement qui augmente les dépenses sociales sans apporter en regard de réel bénéfice clinique ? Quelle est l'utilité sociale d'un traitement qui s'additionne, et donc en quelque sorte prend du temps, dans une démarche de soins dont on reconnaît qu'elle est plus adaptée lorsqu'elle n'est pas médicamenteuse, en l'état actuel des acquis de la science ?....

2. En pratique

Face à l'évolution de la politique de santé en France, qui s'est en grande partie formée dans les suites de divers scandales sanitaires autrement plus préoccupants que la problématique des traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer, le déremboursement de ces médicaments paraissait probable. Il est maintenant advenu. En filigrane, on peut aussi envisager que le déremboursement de l'homéopathie est probable et n'est plus qu'une question de temps.

La politique du médicament en France repose sur une évaluation aussi adaptée que possible du rapport bénéfice/

risque des médicaments par l'analyse des résultats d'une méthode d'évaluation scientifique, c'est-à-dire par l'analyse des essais thérapeutiques contrôlés. *“En même temps”*, cette évaluation est obligatoirement soumise à une interprétation de sa valeur par des experts, même s'ils sont missionnés et censés être indépendants. Or, qui dit interprétation dit aussi subjectivité car tout humain, seul ou en groupe, est soumis à des biais cognitifs. Malgré cette limite, une politique du médicament est nécessaire et il semble préférable qu'elle repose sur une appréciation du rapport bénéfice/risque des médicaments, logique qui paraît moins subjective que celle de l'appréciation de leur utilité sociale. Même si cette politique est de ce fait incomplète et par nature obligatoirement imparfaite, elle a le mérite d'exister et d'être perfectible au fil des critiques dont elle fera l'objet.

Dans l'immédiat, un médecin peut ne pas être en accord avec l'interprétation que font des experts d'un dossier d'évaluation. Et trois cas de figure semblent pouvoir être envisagés en cas de divergence d'interprétation. Le premier est celui où l'interprétation des experts conduit à porter au remboursement un médicament dont un médecin pense qu'il est nuisible ou inutile : dans ce cas, le médecin est libre de ne pas le prescrire. Dans un deuxième cas, celui où l'interprétation des experts conduit à dérembourser un traitement dont le médecin pense qu'il est utile et/ou sans risque, le médecin devra savoir trouver les justifications en cas de mise en cause juridique si survient un effet indésirable grave, et par ailleurs, il lui faudra convaincre le patient d'acheter le médicament. Libre à ce dernier de refuser, s'il préfère, par exemple, prendre en compte l'avis d'un collègue d'experts qui a jugé qu'un tel traitement n'était pas utile. Enfin, dans un troisième cas, force est de reconnaître que le médecin paraît encore démuni si l'interprétation des experts conduit à ne pas mettre à dis-

position un médicament dont il pense qu'il est utile et nécessaire.

Concernant la maladie d'Alzheimer, face aux problèmes posés par le déremboursement de ses médicaments symptomatiques, il semble préférable d'envisager les solutions concrètes à adopter plutôt que d'espérer un retour en arrière. Ainsi, en adaptant les conclusions d'un article récent, on peut conclure que, vu l'absence de médica-

ments spécifiques et utiles dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, il peut paraître prioritaire d'améliorer le parcours de soins des patients, de ne pas les déshumaniser, de favoriser leur maintien à domicile, de traiter, avec des médicaments si nécessaire, leurs symptômes non cognitifs, de soutenir leurs aidants, d'évaluer régulièrement leur état de santé, de comprendre ce qui les gêne, les bloque... Éléments qui constituent les grands principes de la prise en

charge non médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer et principes à l'essence même de la pratique médicale.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires: Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

réalités

CARDIOLOGIQUES

☐ **oui**, je m'abonne à *Réalités Cardiológicas*

Médecin: ☐ 1 an: 60 € ☐ 2 ans: 95 €

Étudiant/Interne: ☐ 1 an: 50 € ☐ 2 ans: 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger: ☐ 1 an: 80 € ☐ 2 ans: 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à: Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels



Bulletin d'abonnement

Nom:

Prénom:

Adresse:

Ville/Code postal:

E-mail:

■ Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature: