HAL open science

Étude au CMRR de Brest de l'impact du déremboursement sur la prescription des traitements symptomatiques de la Maladie d'Alzheimer

Paul Floch

To cite this version:

Paul Floch. Étude au CMRR de Brest de l'impact du déremboursement sur la prescription des traitements symptomatiques de la Maladie d'Alzheimer. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03357979

HAL Id: dumas-03357979

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03357979v1

Submitted on 29 Sep 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

FACULTÉ
DE MÉDECINE &
SCIENCES DE LA SANTÉ

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Année : 2021

Thèse présentée par :

Monsieur FLOCH Paul

Né le 24/10/1994 à Cholet (49)

Thèse soutenue publiquement le 13/09/2021

Titre de la thèse : Etude au CMRR de Brest de l'impact du déremboursement sur la prescription des traitements symptomatiques de la Maladie d'Alzheimer.

Président Mme la Professeur GENTRIC Armelle

Membres du jury Mme la Docteur COREAU-GUILLIER Sylvie

Mr le Docteur TOUCHARD Paul

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

FACULTE DE MÉDECINE ET

DES SCIENCES DE LA SANTÉ DE BREST

DOYENS HONORAIRES	Professeur Christian **BERTHOU**
	Professeur Hervé **FLOCH** (†)
	Professeur Gabriel **LE MENN** (†)
	Professeur Bernard **SENECAIL**
	Professeur Jean-Michel **BOLES**
	Professeur Yves **BIZAIS** (†)
	Professeur Marc **DE BRAEKELEER**(†)
DOYEN	
	Professeur Béatrice **COCHENER**

PROFESSEURS EMÉRITES

BOLES Jean-Michel	Réanimation
BOTBOL Michel	Pédopsychiatrie
CENAC Arnaud	Médecine interne
COLLET Michel	Gynécologie obstétrique
JOUQUAN Jean	Médecine interne
LEFEVRE Christian	Anatomie
LEHN Pierre	Biologie cellulaire
MOTTIER Dominique	Thérapeutique
YOUINOU Pierre	Immunologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS EN SURNOMBRE

OZIER Yves	Anesthésiologie-réanimation

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

BERTHOU Christian	Hématologie
COCHENER-LAMARD Béatrice	Ophtalmologie
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine et santé au travail
FEREC Claude	Génétique
FOURNIER Georges	Urologie
GENTRIC Armelle	Gériatrie et biologie du vieillissement
GILARD Martine	Cardiologie
GOUNY Pierre	Chirurgie vasculaire
LE MEUR Yannick	Néphrologie
LE NEN Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
MERVIEL Philippe	Gynécologie obstétrique
MISERY Laurent	Dermato-vénérologie
NONENT Michel	Radiologie et imagerie médicale
REMY-NERIS Olivier	Médecine physique et réadaptation
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
SARAUX Alain	Rhumatologie
TIMSIT Serge	Neurologie
WALTER Michel	Psychiatrie d'adultes

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1ère CLASSE

AUBRON Cécile	Réanimation
BAIL Jean-Pierre	Chirurgie digestive
BERNARD-MARCORELLES Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
BEZON Éric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BRESSOLLETTE Luc	Médecine vasculaire
CARRE Jean-Luc	Biochimie et biologie moléculaire
COUTURAUD Francis	Pneumologie
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DELARUE Jacques	Nutrition
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
DUBRANA Frédéric	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FENOLL Bertrand	Chirurgie infantile
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HU Weiguo	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
HUET Olivier	Anesthésiologie-réanimation
KERLAN Véronique	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
LACUT Karine	Thérapeutique
LEROYER Christophe	Pneumologie
MARIANOWSKI Rémi	Oto-rhino-laryngologie
MONCLA Anne	Génétique
MONTIER Tristan	Biologie cellulaire
NEVEZ Gilles	Parasitologie et mycologie
PAYAN Christopher	Bactériologie-virologie
PRADIER Olivier	Cancérologie
SIZUN Jacques	Pédiatrie
STINDEL Éric	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
VALERI Antoine	Urologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2ème CLASSE

ABGRAL Ronan	Biophysique et médecinenucléaire
ANSARTSéverine	Maladies infectieuses
BEN SALEM Douraied	Radiologie et imagerie médicale
BROCHARD Sylvain	Médecine physique et réadaptation
BRONSARD Guillaume	Pédopsychiatrie
CORNECDivi	Rhumatologie
GENTRIC Jean-Christophe	Radiologie et imagerie médicale
HERY-ARNAUD Geneviève	Bactériologie-virologie
L'HER Erwan	Réanimation
LE GACGérald	Génétique
LE MARECHALCédric	Génétique
LE ROUX Pierre-Yves	Biophysique et médecinenucléaire
LIPPERTÉric	Hématologie
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie
RENAUDINEAU Yves	Immunologie
SEIZEUR Romuald	Anatomie
THEREAUXJérémie	Chirurgie digestive
TROADECMarie-Bérengère	Génétique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LE FLOC'H Bernard
LE RESTE Jean-Yves

PROFESSEURS DES UNIVERSITES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE (A MI-TEMPS)

BARRAINE Pierre
CHIRON Benoît

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

BORDRON Anne	Biologie cellulaire

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE (A MI-TEMPS)

METGES Jean-Philippe	Cancérologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS HORS CLASSE

JAMIN Christophe	Immunologie
MOREL Frédéric	Biologie et médecine du développement et de la reproduction

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1ère CLASSE

BRENAUTEmilie	Dermato-vénéréologie
CORNEC-LE GALL Emilie	Néphrologie
DE VRIES Philine	Chirurgie infantile
DOUET-GUILBERT Nathalie	Génétique
HILLION Sophie	Immunologie
LE BERRE Rozenn	Maladies infectieuses
LE GAL Solène	Parasitologie et mycologie
LE VEN Florent	Cardiologie
LODDE Brice	Médecine et santé au travail
MAGRO Elsa	Neurochirurgie
MIALON Philippe	Physiologie
PERRINAurore	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PLEE-GAUTIER Emmanuelle	Biochimie et biologie moléculaire
QUERELLOUSolène	Biophysique et médecinenucléaire
SCHICK Ulrike	Cancérologie
TALAGASMatthieu	Histologie, embryologie et cytogénétique
UGUEN Arnaud	Anatomie et cytologie pathologiques
VALLET Sophie	Bactériologie-virologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2ème CLASSE

BERROUIGUETSofian	Psychiatrie d'adultes
GUILLOU Morgane	Addictologie
ROBIN Philippe	Biophysique et médecinenucléaire
ROUE Jean-Michel	Pédiatrie
SALIOU Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TROMEURCécile	Pneumologie

MAITRE DE CONFERENCES DE MEDECINE GENERALE

NABBE Patrice

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE (A MI-TEMPS)

BARAIS Marie
BEURTON-COURAUD Lucas
DERRIENNIC Jérémy

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE CLASSE NORMALE

BERNARD Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
BOUSSE Alexandre	Génie informatique, automatique et traitement du signal
DANY Antoine	Epidémiologie et santé publique
DERBEZ Benjamin	Sociologie démographie
LE CORNEC Anne-Hélène	Psychologie
LANCIENFrédéric	Physiologie
LE CORRE Rozenn	Biologie cellulaire
MIGNEN Olivier	Physiologie
MORIN Vincent	Electronique et informatique

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE DES UNIVERSITES (A TEMPS COMPLET)

MERCADIE Lolita	Rhumatologie

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BEAURUELLEClémence	Bactériologie virologie
CHAUVEAUAurélie	Hématologie biologique
KERFANT Nathalie	Chirurgie plastique
THUILLIER Philippe	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

GUELLEC-LAHAYE Julie Marie-Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire

PROFESSEURS CERTIFIES / AGREGES DU SECOND DEGRE

MONOT Alain	Français
RIOU Morgan	Anglais

PROFESSEURS AGREGES DU VAL-DE-GRACE (MINISTERE DES ARMEES)

NGUYEN BA Vinh	Anesthésie-réanimation
DULOU Renaud	Neurochirurgie

MAITRES DE STAGES UNIVERSITAIRES – REFERENTS (MINISTERE DES ARMEES)

LE COAT Anne	Médecine générale / Urgence
SCELLOS Olivia	Médecine générale

Table des matières

Remerciements 10
Abréviations 12
Résumé 13
Abstract 14
Introduction 15
1-Epidémiologie 15
2-Physiopathologie 15
3-Hypothèses thérapeutiques 16
4-Déremboursement 17
5- Objectifs 18
Matériel et Méthode 19
1-Design de l'étude 19
2-Population 19
3-Méhode 19
4-Données récoltées 19
5-Analyse statistique 20
Résultats 21
1-Description de la population générale 21
2-Patients suivis avant déremboursement 22
3-Patients vus pour la première fois après le déremboursement 23
4-Comparaison des caractéristiques des patients traités et non traités 24
5-Comparaison de l'évolution des patients traités et non traités 25
Discussion : 28
Conclusion 30
Table des tableaux 31
Bibliographie : 32
Annexe 35
Serment d'Hippocrate 36

Remerciements

A Mme le Professeur GENTRIC :

Vous m'avez conforté dans mon choix de spécialité et accompagné dans mon parcours pour devenir médecin gériatre.

Vous me faites l'honneur de présider mon jury.

Je vous remercie pour le temps et les conseils que vous m'avez accordés ainsi que pour votre investissement dans la formation des internes.

Veuillez recevoir ma gratitude et mon respect.

A Mme le Docteur COREAU-GUILLIER :

Merci de m'avoir accompagné dans la découverte de la gérontopsychiatrie, de m'avoir formé et d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Veuillez recevoir mes remerciements.

A Mr le Docteur TOUCHARD :

Je vous remercie pour votre accompagnement au quotidien dans le service de gériatrie et pour vos précieux conseils.

Veuillez recevoir ma reconnaissance.

Aux médecins et aux équipes rencontrés pendant mon internat :

Pour la qualité de la formation dispensée je vous remercie. Merci aux médecins de Ty Yann qui m'ont soutenu et donné le temps de finir mon travail de thèse.

Aux gériatres du CHU :

Je vous remercie pour votre accompagnement, vos enseignements et votre gentillesse.

A mes amis :

Que vous soyez loin ou proche, chaque instant passé avec vous a été un soutien important au quotidien.

A papy et mamie :

Vous nous avez accueilli sur Brest et vous nous avez toujours soutenus, votre présence a été d'une grande aide. Merci.

A mes parents et ma famille :

J'ai de la chance d'avoir des parents qui ont toujours été présents, vous m'avez toujours soutenu, vous avez cru en moi… Un grand merci de m'avoir permis de faire ces études.

Merci à toute ma famille pour votre amour et les moments de joie partagés.

Je vous en serai éternellement reconnaissant.

A Noémie :

Tu es présente depuis le début, d'un soutien sans faille. Merci pour ton aide et pour tout le bonheur que tu m'apportes. Je suis tellement fier de ton parcours, j'ai hâte de poursuivre nos projets. Je t'aime.

Abréviations

AB : bêta-amyloïde

Ach : acétylcholine

ALD : affection longue durée

AMM : autorisation de mise sur le marché

CPAM : caisse primaire d'assurance maladie

HAS : haute autorité de santé

IDE : infirmière diplômée d'état

MA : maladie d'Alzheimer

MMS : mini mental state

MSA : mutualité sociale agricole

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NPI : inventaire neuropsychatrique

SMR : Service médical rendu

Résumé

Introduction :

La maladie d'Alzheimer est la première cause de déficit cognitif majeur acquis. Elle touche 1,1 million de patients en France, nombre qui devrait être multiplié par deux en 2050. Il existe actuellement 4 médicaments ayant l'AMM dans cette maladie : le Donépézil, la Rivastigmine, la Galantamine et la Memantine. En 2016, après une nouvelle étude des données de la littérature, la HAS a considéré le service médical rendu par ces médicaments insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale. Conservant une AMM, ces médicaments peuvent être prescrits mais ne sont plus remboursés depuis le 1er août 2018. Il est estimé qu'environ deux tiers des patients bénéficiaient de ces traitements.

L'objectif principal de notre étude était de déterminer le nombre de traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer arrêtés au CMRR de Brest du fait du déremboursement. Les objectifs secondaires étaient de connaître le nombre de nouvelles prescriptions des traitements symptomatiques de la MA après le déremboursement, d'analyser les facteurs de prescription des traitements, de comparer l'évolution des scores MMS entre les patients traités et non traités, d'étudier l'impact du traitement sur le nombre de chutes, sur l'autonomie et sur la prescription de psychotropes.

Méthode :

Il s'agissait d'une étude rétrospective chez les patients de plus de 70 ans suivis au CMRR du CHU de Brest pour maladie d'Alzheimer et ayant consulté au moins une fois entre le 1er août 2018 et le 1er septembre 2020. Nous avons lu individuellement chaque compte rendu de consultation et relevé si la première consultation avait eu lieu avant ou après le déremboursement et si le patient bénéficiait de l'introduction d'un traitement. Nous avons également analysé les motifs d'arrêt de traitement, le bilan cognitif, l'autonomie et les traitements psychotropes de chaque patient.

Résultats :

Sur les 308 patients inclus, 210 (68,2%) ont été vus en consultation pour la première fois avant le déremboursement. 132 (62,9%) de ces patients ont bénéficié d'un traitement et 83 ont arrêté (62,9%), le motif de l'arrêt était le déremboursement pour 39 d'entre eux (47,0%). Après le déremboursement, il a été mis en évidence un taux de patient traité de 33,1% contre 62,9% avant soit une diminution de 47,3%. Les patients ayant bénéficié de l'introduction d'un traitement avaient en moyenne 79,4 ans +/- 4,5 contre 81,6 ans +/- 4,9 pour les non traités et étaient plus autonomes. Les patients traités avaient une durée de suivi moyenne de 5,0 +/- 2,5 ans contre 3,2 +/-1,8 ans pour les non traités et avaient moins d'hypnotiques 3,7% contre 13,1%.

Conclusion :

Dans cette étude, on observe que le déremboursement des traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer a entrainé au CMRR de Brest l'arrêt de 39 traitements sur 132 patients traités soit 29,5%. Le déremboursement était la première cause d'arrêt de traitement. On observe une diminution de 47% du taux de patients traités après le déremboursement. Cependant, malgré le déremboursement nous remarquons que les traitements symptomatiques de la MA et principalement les anticholinestérasique sont toujours utilisés par les praticiens spécialistes et qu'un tiers des patients reste traité.

Abstract

Introduction :

Alzheimer's disease is the leading cause of acquired major cognitive impairment. It affects 1.1 million patients in France, a number which should be doubled in 2050. There are 4 drugs authorized for this disease: Donepezil, Rivastigmine, Galantamine and Memantine. In 2016, after a new study of the data in the literature, the HAS considered the actual benefit of these drugs insufficient to justify their refund by national solidarity. These drugs can still be prescribed but have not been reimbursed since August 1, 2018. It is estimated that around two-thirds of patients benefited from these treatments.

The main objective of our study was to determine the number of symptomatic treatments for Alzheimer's disease stopped at CMRR Brest due to the delisting. The secondary objectives were to find out the rate of new prescriptions for symptomatic treatments for AD after delisting. To analyze the factors for prescribing treatments. To compare the evolution of MMS scores between treated and untreated patients, to study the impact of treatment on the number of falls, on autonomy and on the prescription of psychotropic drugs.

Method:

This was a retrospective study, with patients over 70 years old followed at the CMRR of the Brest University Hospital for Alzheimer's disease and who consulted at least once between August 1, 2018 and September 1, 2020. We have read individually each consultation report and record if the first consultation took place before or after the delisting and if the patient benefited from the introduction of a treatment. We also analyzed the reasons for stopping treatment, the cognitive assessment, autonomy and psychotropic treatments of each patient.

Results:

Of the 308 patients included, 210 patients (68.2%) were seen in consultation for the first time before the delisting. 132 (62.9%) of these patients received treatment and 83 stopped (62.9%), the reason for stopping was delisting for 39 of them (47.0%). After the delisting the rate of patient treated was 33.1% against 62.9% before, so a decrease of 47.3%. The patients who benefited from the initiation of treatment were on average 79.4 years +/- 4.5 compared to 81.6 years +/- 4.9 for the untreated and were more independent. The patients being treated had an average follow-up of 5.0 +/- 2.5 years versus 3.2 +/- 1.8 years for the untreated and had fewer hypnotics, 3.7% versus 13.1 %.

Conclusion:

In this study, we observe that the delisting of symptomatic treatments for Alzheimer's disease led to the discontinuation of 29.5% of treatments at CMRR in Brest. There is a 47% decrease in the rate of patients treated after delisting. De-reimbursement was the first cause of discontinuation of treatment found. However, despite the de-reimbursement, we note that symptomatic treatments for AD and mainly anticholinesterase drugs are still used by specialist practitioners and a third of patients remain treated.

Introduction

1-Epidémiologie

Selon les derniers chiffres 900.000 personnes étaient atteintes de la Maladie d'Alzheimer (MA) en France en 2015, chiffre qui s'élève à 1,1 million de patients en 2020. Chaque année 225.000 nouveaux cas sont recensés. On estime que le nombre de patients devrait être quasiment multiplié par deux en 2050. 3 millions de personnes sont concernées par la MA, malades et proches aidants ce qui en fait un enjeu de santé publique. [1-3]

Au niveau mondial, 46.8 millions de personnes vivent avec une démence avec 9.9 millions de nouveaux cas par an, chiffres qui devraient doubler tous les 20 ans. [4]

En 2017, la dépense annuelle moyenne était estimée à 3 390 euros par patient. 2 520 millions d'euros sont attribués à la prise en charge des démences (dont la maladie d'Alzheimer) pour l'assurance maladie. [5] Les dépenses dues au remboursement des traitements symptomatiques dans la MA étaient estimées à 90 millions d'euros en 2015.

Il existe actuellement 4 médicaments utilisés à visée symptomatique dans la maladie d'Alzheimer : 3 anticholinestérasiques, Donépézil (ARICEPT) AMM en 1996, Rivastigmine (EXELON) AMM en 2000, Galantamine (REMINYL) AMM en 2001, et 1 antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate, Memantine (EBIXA) AMM en 2004. [6]

Trois médicaments ont l'AMM pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères (Rivastigmine, Donépézil, Galantamine), et un médicament (Mémantine) pour les formes modérées à sévères.

Ces médicaments ont démontré des effets modérés sur l'évolution cognitive [7-10], sur l'entrée en institution [11] et peu d'effets indésirables notables ou graves. [12-15]

2-Physiopathologie

Les marqueurs pathologiques de la MA sont au nombre de deux. Premièrement, des plaques amyloïdes formées de dépôts extracellulaires de protéines amyloïdes. Deuxièmement, une accumulation intraneuronale de protéines Tau formant une dégénérescence neurofibrillaire.

Le principal composant des plaques amyloïdes est le peptide bêta-amyloïde (AB), dérivé de la protéine amyloïde, éliminé chez les individus sains. Chez les patients atteints par la MA, le peptide AB s'agrège pour former les plaques amyloïdes notamment au niveau hippocampique et de la substance grise du cortex cérébral. Le peptide AB résulte du clivage enzymatique du précurseur APP (amyloid precursor Protein) par des beta et gamma sécrétases formant des peptides de 40 (AB40) et 42 (AB42) acides aminés qui sont neurotoxiques entrainant des pertes synaptiques. Le peptide AB40 est de forme soluble et le peptide AB42 est de forme insoluble formant les plaques amyloïdes. Le peptide AB possède de nombreuses caractéristiques physiopathologiques qui le placent au cœur de la pathogénèse de la maladie. Il augmente le stress oxydatif chez les patients souffrant de la MA, avec une augmentation de l'oxydation des protéines, la peroxydation des lipides et la formation de radicaux libres neurotoxiques. Il inhibe également la glutamine synthétase (enzyme qui dégrade le glutamate en glutamine dans les cellules gliale). L'inhibition de cette enzyme entraine une augmentation

des concentrations de glutamate qui va donc hyperstimuler les récepteurs glutamatergique NMDA (N-méthyl-D-aspartate).

Physiologiquement la stimulation des récepteurs NMDA fait partie des processus comme l'apprentissage et la mémoire. Cependant en cas d'hyperstimulation prolongée, cela peut devenir toxique et aller jusqu'à la mort neuronale. Enfin le glutamate potentialise la neurotoxicité du peptique AB car la stimulation des récepteurs NMDA stimule l'expression d'APP et donc augmente la synthèse de peptide AB.

La protéine Tau, dans le cas d'une MA, est anormalement phosphorylée en position 181 ce qui entraine sa polymérisation dans le neurone et la formation d'amas appelés dégénérescences neurofibrillaires. Ces lésions sont principalement retrouvées au niveau du cortex du lobe temporal puis se propagent ensuite à l'ensemble de l'encéphale. La protéine Tau polymérisée ne peut plus interagir avec les microtubules ce qui perturbe le transport axonal des influx nerveux. Cela entraine un dysfonctionnement synaptique et neuronal pouvant aller jusqu'à la mort du neurone.

Est également notée une perte synaptique, avec une diminution de 25 à 35% de densité des synapses. Cela correspond à la perte neuronale mais il peut également y avoir perte synaptique sans atteinte des neurones ce qui diminue les relations interneuronales. [16]

3-Hypothèses thérapeutiques

Hypothèse cholinergique :

L'accumulation de peptide AB au sein du liquide céphalo-rachidien diminue la synthèse et la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique. De plus, la protéine Tau hyperphosphorylées perturbe la plasticité neuronale. Cela entraine un déséquilibre dans la transmission cholinergique.

L'acétylcholine (Ach) est un neurotransmetteur qui permet le passage d'un influx nerveux d'un neurone à l'autre au niveau des synapses. Les récepteurs post synaptiques sensibles à l'Ach sont qualifiés de cholinergiques. La diminution de l'activité de l'enzyme synthétisant l'Ach et la dégénérescence des neurones cholinergiques représentent deux mécanismes expliquant la diminution des concentrations cérébrales d'Ach chez les patients atteints par la MA. L'objectif thérapeutique était de rétablir une neurotransmission cholinergique normale, en limitant la dégradation de l'acétylcholine par des traitements inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

Hypothèse glutamaergique :

Comme nous l'avons vu précédemment le peptide AB se dépose sous forme de dépôts insolubles ou sous forme soluble. Les peptides AB solubles seraient à l'origine de dysfonctionnements synaptiques et notamment de l'altération de la voie glutamaergique. Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur majeur présent dans plus de deux tiers des synapses excitatrices du système nerveux central, principalement au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral. [17] Les récepteurs post-synaptiques sont appelés glutamaergiques. Lors d'un stimulus nerveux du neurone pré-synaptique, le glutamate stocké à l'intérieur des vésicules est libéré au sein de la fente synaptique. Le glutamate va alors se lier aux récepteurs glutamaergiques présents sur le neurone post-synaptique et transmettre l'information. Quand le glutamate se fixe sur son récepteur NMDA situé à la surface d'un neurone, il active ce

dernier. Des ions calcium sont libérés à l'intérieur, ce qui provoque une cascade de signalisation induisant une plasticité synaptique qui permet de favoriser l'apprentissage.

Les peptides AB solubles augmenteraient les concentrations de glutamate dans la fente synaptique en inhibant la glutamine synthétase (enzyme qui dégrade le glutamate) et en rendant inopérant un transporteur du glutamate. Les peptides AB solubles augmentent également la sensibilité des récepteurs NMDA au glutamate. Dans la MA, les récepteurs NMDA sont continuellement excités, cette activation continue entraine des « bruits de fond » limitant la plasticité synaptique cela peut provoquer l'apparition de troubles cognitifs. En situation normale d'apprentissage, les excitations provoquées ne sont pas perçues par le neurone ni enregistrées. Comme vu précédemment, la stimulation continue entraine un flux d'ions calcium constant pouvant être à l'origine d'une mort neuronale. C'est pourquoi le traitement par Mémantine, antagoniste des récepteurs NMDA, a été développé afin de tenter de réduire les « bruits de fond ».

4-Déremboursement

Jusqu'en 2011, les traitements symptomatiques de la MA étaient remboursés à 65% au titre d'un Service Médical Rendu (SMR) « important » en association avec une prise en charge globale. En 2011 une étude de la commission de transparence de la HAS a conclu que l'effet de ces traitements était minime et n'influait pas sur l'entrée en institution des patients. De ce fait, le SMR a été abaissé à « faible » et le remboursement à 15%. Même si en pratique les patients traités étaient toujours remboursés entièrement du fait de leur prise en charge à 100% pour ALD. Une étude utilisant les données de l'assurance maladie réalisée à Bordeaux au décours retrouvait une diminution de presque de moitié de la prescription des traitements symptomatiques de la MA chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. [18]

En 2016, après une nouvelle étude, la HAS a considéré que le service médical rendu par ces médicaments était insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM [19]. Conservant une AMM, ces médicaments peuvent être prescrits mais ne sont plus remboursés depuis le 1er août 2018 [20], malgré l'avis contraire de la majorité des sociétés scientifiques de spécialistes. [21-22]

A noter que ces traitements restent remboursés dans tous les pays d'Europe hormis l'Albanie et la Bulgarie.

Alors que le SMR a été jugé insuffisant, des études récentes tendent à montrer l'intérêt de ces traitements avec notamment une réduction de la mortalité allant jusqu'à 27% [23]. De plus l'arrêt de ces traitements pourrait entraîner des effets négatifs sur la cognition et les symptômes psycho-comportementaux. [24]

Le coût mensuel d'un traitement est estimé à environ 30 euros pour le patient.

Se pose alors la question de connaitre le nombre de patients concernés par le déremboursement. Nous avons donc contacté la CPAM et la MSA, les 2 principaux organismes de remboursement, au niveau départemental afin d'obtenir le nombre de prescriptions de ces traitements avant le déremboursement et après le déremboursement. Pour la CPAM, l'historique de leur système d'information étant de 2 ans, il ne permet pas de calculer le nombre de prescriptions avant le déremboursement. De plus, elle ne dispose pas des données concernant les délivrances de médicaments non remboursés même s'il y a eu une prescription. Pour la MSA, ils ne possèdent les données que pour les traitements qu'ils

remboursent et ne peuvent donc pas voir l'évolution des prescriptions des traitements après le déremboursement.

Il n'est pas retrouvé dans la littérature de chiffre récent concernant le nombre de patients traités par ces molécules et l'évolution des prescriptions après leur déremboursement.

Selon un rapport parlementaire datant de 2005 [25] moins d'un tiers des patients atteints de la maladie d'Alzheimer seraient traités par des médicaments spécifiques en France. En 2006, selon les données de l'étude Thalès commandée par la HAS, entre septembre 2005 et août 2006, 195 916 patients ont consulté un généraliste pour maladie d'Alzheimer diagnostiquée, 64.5% d'entre eux étaient traités par des médicaments anti-Alzheimer. 132 817 patients ont consulté un neurologue pour maladie d'Alzheimer, 77.6% de ces patients ont été traités par des médicaments ayant l'AMM. La durée moyenne du traitement spécifique anti-Alzheimer pour l'ensemble des patients de la cohorte était de 798 jours.

Selon l'association France Alzheimer, sur un panel de 2500 sujets, 2/3 bénéficiait d'un traitement de la maladie d'Alzheimer au moment du déremboursement en 2018 [26]

Une étude récente portant sur l'évolution de la dispensation des traitements symptomatiques dans la MA en officine dans la région Auvergne-Rhône-Alpes depuis le déremboursement conclut à une diminution de 38.4% du nombre de dispensations. [27]

5- Objectifs

L'objectif principal de notre étude était donc d'évaluer l'impact du déremboursement au CMRR du CHU de Brest en analysant le nombre de traitements arrêtés du fait du déremboursement.

Les objectifs secondaires étaient de connaître le nombre de nouvelles prescriptions des traitements symptomatiques de la MA après le déremboursement, d'analyser les facteurs de prescription des traitements, de comparer l'évolution des scores MMS entre les patients traités et non traités, d'étudier l'impact du traitement sur le nombre de chutes, sur l'autonomie et sur la prescription de psychotropes.

Matériel et Méthode

1-Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective à partir des dossiers informatisés des patients suivis pour une MA au CMRR de Brest.

Nous avons pris en considération et lu la totalité des dossiers informatisés de chaque patient venu en consultation au moins une fois au CMRR de Brest entre le 1er août 2018 et le 1er septembre 2020.

2-Population

Nous avons inclus les patients de plus de 70 ans ayant un diagnostic de maladie d'Alzheimer possible ou probable, reçus en consultation pour la première fois au CMRR avant ou après le déremboursement, évalués au moins une fois après le déremboursement et qui ont bénéficié au minimum de 2 consultations afin d'obtenir un suivi.

Les patients n'ayant consulté qu'une seule fois, ayant un diagnostic de démence mixte ou non étiquetée ont été exclus.

3-Méhode

Nous avons obtenu une liste de la totalité des consultations réalisées au CMRR de Brest entre le 1er août 2018 et le 1er septembre 2020 par les 7 gériatres qui y consultent. Chaque compte rendu de consultation a été lu individuellement afin de décider de l'inclusion d'un patient.

Les règles de confidentialité régissant l'accès au dossier des patients ont été respectées et l'accord du chef de service avait été obtenu avant le début de l'étude.

4-Données récoltées

Pour tous les patients, nous avons récolté les données suivantes :

Données des patients :
-Sexe
-Age
-Lieu de vie à la première et à la dernière consultation : domicile ou EHPAD
-Mode de vie : seul, en couple, avec une autre personne au domicile à la dernière consultation
-Date de la première consultation : avant ou après déremboursement
-MMS initial et à la dernière consultation [28-29]
-Score de Charlson [30]
-Mobilité à la première et à la dernière consultation : marche sans aide, avec aide, ne marche pas

-Nombre de chutes avant la première consultation et entre la première et la dernière consultation : aucune, une, deux ou plus
-Autonomie évaluée indirectement par les aides à domicile à la première et à la dernière consultation car GIR non calculé : aucune, aide à domicile, IDE, aide à domicile et IDE
-Durée de suivi
-Décès au cours du suivi

Données sur les traitements symptomatiques de la MA :
-Introduction d'un traitement symptomatique avant déremboursement : oui, non
-Molécule introduite et posologie avant déremboursement : Donépézil, Rivastigmine, Galantamine, Memantine
-Arrêt du traitement introduit avant déremboursement : oui, non. Si oui par qui : gériatre, médecin traitant, patient, cardiologue
-Motif d'arrêt du traitement introduit avant déremboursement
-Introduction d'un traitement symptomatique après déremboursement : oui, non
-Molécule introduite et posologie après déremboursement : Donépézil, Rivastigmine, Galantamine, Memantine
-Arrêt du traitement introduit après déremboursement : oui, non. Si oui par qui : gériatre, médecin traitant, patient, cardiologue
-Motif d'arrêt du traitement introduit après déremboursement

Données sur les traitements psychotropes :
-A la première et à la dernière consultation recueil du traitement psychotrope : anxiolytiques, antidépresseurs, antipsychotiques, hypnotiques, thymorégulateurs. Recueil des molécules prescrites.

5-Analyse statistique

Le recueil de données a été effectué sur un tableur du logiciel Excel de Microsoft.

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type. L'indépendance entre deux variables qualitatives est testée à l'aide d'un test du Khi². L'indépendance entre une variable qualitative et une variable quantitative est testée à l'aide d'un test de Student.

Les valeurs sont considérées comme significatives au seuil de $p < 5\%$.

Résultats

1-Description de la population générale

Au total, 308 patients ont été inclus, 210 patients (68,2%) ont été reçus en consultation pour la première fois avant le déremboursement le 1er août 2018 et 98 (31,8%) après. Sur la population totale, il s'agissait en majorité de femmes, 214 (69,5%), l'âge moyen à la première consultation était de 80,4 ans +/- 4,8. La totalité des patients vivaient à domicile à l'inclusion. La durée moyenne de suivi était de 4,2 +/- 2,3 ans.

Le score de comorbidité de Charlson était de 5,9 +/- 1,4 en moyenne, avec 1 donnée manquante. Le score moyen du MMS réalisé lors de la première consultation était de 21,3 +/- 4,6 avec 4 tests non réalisables et 4 données manquantes.

A la première consultation, 263 patients (85,4%) marchaient sans aide technique, 216 (70,1%) n'avaient jamais chuté, 57 (18,5%) avaient chuté 1 fois et 35 (11,4%) avaient chuté plus de 2 fois.

179 patients (58,1%) n'avaient aucune aide professionnelle au domicile.

Sur le plan des traitements psychotropes, 185 patients (60,1%) n'avaient aucun traitement psychotrope lors de la première consultation, 89 (28,9%) avaient 1 traitement psychotrope. Parmi ces patients, 57 (18,5%) avaient un traitement anxiolytique, 77 (25,0%) un traitement antidépresseur.

Les groupes de patients vus pour la première fois avant et après le déremboursement ne sont pas statistiquement différents.

Les caractéristiques de la population générale au moment de la première consultation sont résumées dans le tableau 1.

	Population totale N=308 (%)	Patients vus pour la première fois avant le déremboursement N=210 (%)	Patients vus pour la première fois après le déremboursement N=98 (%)
Femme	214 (69,5%)	152 (72,4%)	62 (63,3%)
Homme	94 (30,5%)	58 (27,6%)	36 (36,7%)
Age moyen (ans)	80,4 +/- 4,8	80,1 +/- 4,7	81,0 +/- 5,0
Lieu de vie initial			
Domicile	308 (100%)	210 (100%)	98 (100%)
Comorbidités			
Score de Charlson moyen	5,9 +/- 1,4	5,9 +/- 1,3	5,9 +/- 1,6
Cognitif			
MMS moyen à la première consultation	21,3 +/- 4,6	21,9 +/- 4,4	20,0 +/- 4,6
Non réalisable	4 (1,3%)	2 (1,0%)	2 (2,0%)
Donnée manquante	4 (1,3%)	2 (1,0%)	2 (2,0%)
Mobilité			

Marche sans aide technique	263 (85,4%)	180 (85,7%)	83 (84,7%)
Marche avec aide technique	45 (14,6%)	30 (14,3)%	15 (15,3%)
Pas de chute	216 (70,1%)	149 (70,9%)	67 (68,4%)
1 chute	57 (18,5%)	40 (19,1%)	17 (17,3%)
2 chutes ou plus	35 (11,4%)	21 (10,0%)	14 (14,3%)
Autonomie			
Pas d'aide à domicile	179 (58,1%)	127 (60,5%)	52 (53,1%)
Aide à domicile	42 (13,6%)	31 (14,8%)	11 (11,2%)
IDE	29 (9,4%)	17 (8,1%)	12 (12,2%)
Aide à domicile et IDE	58 (18,8%)	35 (16,7%)	23 (23,5%)
Date de la première consultation			
Avant déremboursement	210 (68,2%)	210 (100%)	
Après déremboursement	98 (31,8%)		98 (100%)
Traitement psychotrope à la 1ère consultation			
Aucun psychotrope	185 (60,1%)	129 (61,4%)	56 (57,1%)
1 psychotrope	89 (28,9%)	60 (28,6%)	29 (29,6%)
2 psychotropes	25 (8,1%)	16 (7,6%)	9 (9,2%)
Plus de 2 psychotropes	9 (2,9%)	5 (2,4%)	4 (4,1%)
Anxiolytique	57 (18,5%)	35 (17,6%)	22 (22,4%)
Antidépresseur	77 (25,0%)	49 (23,3%)	28 (28,6%)
Antipsychotique	8 (2,6%)	5 (2,4%)	3 (3,1%)
Hypnotique	22 (7,1%)	16 (7,6%)	6 (6,1%)
Thymorégulateur	2 (0,6%)	2 (1,0%)	0 (0%)
Suivi			
Durée de suivi moyen (ans)	4,2 +/- 2,3	5,1 +/-2,1	2,2 +/- 0,6

Tableau 1 – Caractéristiques population générale

2-Patients suivis avant déremboursement

210 patients ont été vus en consultation pour la première fois avant le 1er août 2018, leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 1. Chez ces patients 132 (62,9%) ont bénéficié de l'instauration d'un traitement symptomatique de la MA. Parmi les traitements instaurés, il s'agissait pour 89 patients (67,4%) de Rivastigmine, pour 26 (19,7%) de Donépézil et pour 16 (12,1%) de Mémantine. Ces données sont résumées dans le tableau 2.

Molécule	Nombre (%)
Rivastigmine	89 (67,4%)
Donépézil	26 (19,7%)
Mémantine	16 (12,1%)
Galantamine	0 (0,0%)
Rivastigmine + Mémantine	1 (0,8%)
Total	132 (100%)

Tableau 2 - Molécules introduites chez les patients avant le déremboursement

Pour 83 patients (62,9%) sur les 132 patients traités, les traitements ont été arrêtés. La majorité des traitements ont été arrêtés par les médecins traitants 35 (42,2%), puis les gériatres 27 (32,5%) et par les patients eux même 11 (13,2%). Le prescripteur de l'arrêt de traitement n'est pas connu dans 9 cas (10,8%). (Tableau 3)

La date précise d'arrêt de traitement n'était pas notée dans les dossiers notamment dans les cas où le traitement n'était pas arrêté par le gériatre, la durée de traitement n'a donc pas pu être calculée.

Prescripteur arrêt de traitement	Nombre (%)
Médecin traitant	35 (42,2%)
Gériatre	27 (32,5%)
Patient	11 (13,2%)
Cardiologue	1 (1,2%)
Non connu	9 (10,8%)
Total	83 (100%)

Tableau 3 – Prescripteur de l'arrêt du traitement introduit avant le déremboursement

Les motifs d'interruption du traitement symptomatique de la MA, détaillés dans le tableau 4, étaient le déremboursement chez 39 des patients (47,0%), un effet indésirable chez 18 (21,7%) (principalement réaction cutanée, nausées, perte de poids), et l'évolution de la maladie chez 10 (12,0%).

Motif arrêt de traitement	Nombre (%)
Déremboursement	39 (47,0%)
Effet indésirable	18 (21,7%)
Evolution de la maladie	10 (12,0%)
Absence efficacité	5 (6,0%)
Contre-indication	2 (2,4%)
Non connu	9 (10,8%)
Total	83 (100%)

Tableau 4 – Motif de l'arrêt du traitement introduit avant le déremboursement

Parmi les 78 patients qui n'avaient pas été traités avant le déremboursement, 17 (21,8%) ont eu un traitement introduit après le déremboursement.
Dans le groupe qui avait reçu un traitement avant le déremboursement et qui l'avaient arrêté, 7 (8,4%) ont eu un nouveau traitement introduit après le déremboursement.

3-Patients vus pour la première fois après le déremboursement

98 patients ont été reçus en consultation pour la première fois après le 1er août 2018, leurs caractéristiques sont détaillées dans le tableau 1. Un traitement symptomatique de la MA a été introduit chez 28 patients (28,6%).

Comme dit précédemment, on a également introduit ou réintroduit un traitement chez 24 des patients vus pour la première fois avant le déremboursement. Il y a donc un total de 52 traitements introduits après le déremboursement.

Parmi les traitements introduits après le déremboursement, on retrouve une majorité de Rivastigmine, prescrite chez 41 patients (78,8%).

Molécule introduite	Nombre (%)
Rivastigmine	41 (78,8%)
Donépézil	9 (17,3%)
Galentamine	1 (1,9%)
Mémantine	1 (1,9%)
Total	52 (100%)

Tableau 5 – Molécules introduites après le déremboursement

Le traitement a été arrêté chez 19 des patients chez qui il avait été introduit après le déremboursement (36,5%). Le traitement a été arrêté par le gériatre chez 8 patients (42,1%), par le médecin traitant chez 5 patients (26,3%), 3 patients (15,8%) ont arrêté eux même et le prescripteur de l'arrêt de traitement est inconnu dans 3 cas (15,8%).

Les traitements ont été arrêtés dans 7 cas (36,8%) du fait des effets indésirables (réaction cutanée, nausées, perte de poids), dans un cas uniquement (5,3%) du fait du déremboursement.

Motif arrêt de traitement	Nombre (%)
Effet indésirable	7 (36,8%)
Absence efficacité	4 (21,0%)
Evolution maladie	2 (10,5%)
Déremboursement	1 (5,3%)
Inobservance	1 (5,3%)
Non connu	4 (21,0%)
Total	19 (100%)

Tableau 6 – Motifs arrêt de traitement introduit après le déremboursement

Dans la population totale de 308 patients, 52 patients ont eu un traitement instauré après le déremboursement, 49 avaient un traitement prescrit avant le déremboursement poursuivi après et 1 patient avait été vu pour la première fois en consultation après le déremboursement mais était déjà traité avant. Il y a donc un total de 102 patients traités après le déremboursement sur la population totale de 308 patients soit un taux de traitement de 33,1%. On observait un taux de traitement avant le déremboursement de 62,9%.

4-Comparaison des caractéristiques des patients traités et non traités

178 patients de la population totale (57,8%) ont été traités à un moment donné.

Nous avons comparé les patients traités et non traités afin de tenter de déterminer s'il y a des différences entre les deux populations.

On constate que l'âge à la première consultation est statistiquement différent entre les patients traités et non traités. Les patients traités ont en moyenne 79,4 ans +/- 4,5 contre 81,6 ans +/- 4,9, $p<0,05$.

L'autonomie évaluée indirectement par la présence d'aide à domicile est différente entre les 2 groupes. Les patients qui reçoivent un traitement ont significativement moins d'aide à domicile à la première consultation (p=0,018). Le sexe, l'âge, le MMS ou le nombre de traitements psychotropes ne sont pas statistiquement différents. Les résultats sont notés dans le tableau 7.

Données patients	Nombre de patient traité (%) (N=178)	Nombre de patient non traité (%) (N=130)	p
Sexe			
Homme	60 (33,7)	34 (26,1)	0,15
Femme	118 (66,3)	96 (73,8)	0,15
Age (ans)	79,4 +/- 4,5	81,6 +/- 4,9	<0,05
MMS initial	21,5 +/- 4,3	21,1 +/- 4,9	0,44
Score de Charlson	5,8 +/- 1,3	6,0 +/- 1,5	0,18
Marche			
Marche sans aide	157 (88,2)	106 (81,5)	0,10
Marche avec aide	21 (11,8)	24 (18,5)	0,10
Chutes			
Pas de chute	127 (71,3)	89 (68,5)	0,5
1 chute	34 (19,1)	23 (17,7)	0,5
2 chutes ou plus	17 (9,5)	18 (13,8)	0,5
Autonomie			
Pas d'aide	122 (68,5)	57 (43,8)	0,02
Aide à domicile	19 (10,7)	23 (17,7)	0,02
IDE	10 (5,6)	19 (14,6)	0,02
Aide à domicile + IDE	27 (15,2)	31 (23,8)	0,02
Nombre de traitement psychotrope initial			
0 psychotrope	109 (61,2)	76 (58,5)	0,87
1 psychotrope	50 (28,1)	39 (30,0)	0,87
2 psychotropes ou plus	19 (10,7)	15 (11,5)	0,87

Tableau 7 – Comparaison des populations traitées contre non traitées

5-Comparaison de l'évolution des patients traités et non traités

Sur les 308 patients inclus, 130 (42,2%) n'ont jamais été traités, 96 (31,2%) ont été traités et ont vu leur traitement interrompu et 82 (26,6%) sont toujours traités à la fin de l'étude. Comme trouvé précédemment, les patients traités ou ayant été traités sont plus jeunes que les patients non traités.

Les patients ayant été traités ou étant toujours traités ont une durée de suivi significativement plus longue que les patients n'ayant jamais été traités (p<0,001). On ne trouve pas de différence pour les décès, l'entrée en institution, l'évolution du MMS. Sur le plan de l'autonomie, il y a plus de patients n'ayant aucune aide à domicile dans le groupe toujours traité (p=0,023).

Données patient	Nombre de patients non traités (%) (N=130)	Nombre de patients ayant arrêté le traitement (%) (N=96)	Nombre de patients toujours traités (%) (N=82)	p
Age (ans)	81,6 +/- 4,9	79,4 +/- 4,6	79,4 +/-4,4	0,002
Femme	96 (73,8%)	68 (70,8%)	50 (61,0%)	0,13
MMS initial	21,1 +/- 4,9	21,3 +/- 4,2	21,6 +/- 4,4	0,9
Durée de suivi (ans)	3,2 +/- 1,8	5,0 +/- 2,1	5,0 +/- 2,5	
Interruption traitement vs poursuite traitement				0,91
Interruption traitement vs non traité				<0,001
Toujours traité vs non traité				<0,001
Décès	9 (2,9)	8 (2,6)	4 (1,3)	0,66
Lieu de vie				
Domicile	116 (89,2)	83 (86,5)	74 (90,2)	0,70
EHPAD	14 (10,8)	13 (13,5)	8 (9,8)	0,70
MMS final				
Moyenne MMS final	18,6 +/- 4,2	17,4 +/- 4,5	18,6 +/- 4,9	
Interruption traitement vs poursuite traitement				0,156
Interruption traitement vs non traité				0,094
Toujours traité vs non traité				0,953
Données manquante	11 (8,5)	4 (4,2)	5 (6,2)	0,43
MMS non réalisable	20 (15,4)	29 (30,2)	6 (7,3)	0,0002
Mobilité				
Marche sans aide technique	98 (75,4)	80 (83,3)	62 (75,6)	0,30
Marche avec aide technique	31 (23,8)	14 (14,6)	19 (23,2)	0,19
Chutes				
0 chute	67 (51,5)	44 (45,8)	42 (51,2)	0,77
1 chute	20 (15,4)	18 (18,7)	10 (12,2)	0,77
2 chutes et plus	43 (33,1)	34 (35,4)	30 (36,6)	0,77
Autonomie				
Pas d'aide	19 (14,6)	16 (16,7)	24 (29,3)	0,02
Aide à domicile	12 (9,2)	13 (13,5)	5 (6,1)	0,24
IDE	13 (10,0)	9 (9,4)	7 (8,5)	0,94
Aide à domicile + IDE	72 (55,4)	45 (46,9)	39 (47,6)	0,36
Nombre de traitement psychotrope final				
Aucun	58 (44,6)	38 (39,6)	40 (48,8)	0,73
1	38 (29,2)	33 (34,4)	21 (25,6)	0,73
2 ou plus	34 (26,1)	25 (26,0)	21 (25,6)	0,73

Tableau 8 – Comparaison de l'évolution des patients traités, ayant arrêté le traitement et non traités

Sur le plan des traitements psychotropes, il n'est pas retrouvé de différence significative entre les différents groupes sur le nombre de patients ayant un traitement par anxiolytique, antidépresseur et antipsychotique. On note une différence significative concernant les traitements par hypnotique avec moins de prescriptions dans le groupe toujours traité par rapport au groupe non traité (p=0,036).

Données patient	Nombre de patient non traités (%) (N=130)	Nombre de patient ayant arrêté le traitement (%) (N=96)	Nombre de patient toujours traités (%) (N=82)	p
Traitement anxiolytique	43 (30,77)	31 (32,29)	20 (24,39)	0,369
Traitement antidépresseur	47 (36,15)	43 (44,79)	38 (46,34)	0,253
Traitement antipsychotique	9 (6,92)	7 (7,29)	5 (6,10)	0,950
Traitement hypnotique	17 (13,08)	6 (6,25)	3 (3,66)	0,036

Tableau 9 – Nombre de traitement psychotrope par classe thérapeutique en fonction du statut du patient (traité, non traité, arrêt de traitement)

Discussion :

L'objectif principal de cette étude était de calculer le nombre de traitements symptomatiques de la MA arrêtés du fait de leur déremboursement au CMRR de Brest. Le traitement a été arrêté chez 83 des 132 patients traités avant le déremboursement, le déremboursement était le motif retenu pour 39 de ces arrêts (47,0%). Un patient sur trois qui était traité a donc arrêté le traitement du fait du déremboursement (29,5%).

Avant le déremboursement, on note que le taux de prescription s'élevait à 62,9%, chiffre qui diminue à 33,1% après le déremboursement soit une diminution de 47,3% de patients traités.

Cela concorde avec les données de la littérature récente qui retrouvait une diminution de la dispensation en officine de 38,4%. [27]

Dans 13 dossiers, le motif de l'arrêt de traitement n'est pas précisé, cependant l'arrêt sans motif survient aux alentours de la date du déremboursement en août 2018. Il est donc possible que le nombre d'arrêts de traitement imputables au déremboursement soit sous-évalué.

La majorité des traitements sont arrêtés par les médecins traitants, soit 35 arrêts (42,2%) ce qui peut s'expliquer par les divergences d'avis des différentes sociétés savantes entre généralistes et spécialistes. En effet, les sociétés savantes de généralistes étaient plus enclines à arrêter de prescrire ces molécules.

Comme nous avons pu le constater, depuis le déremboursement le nombre de prescriptions a diminué de façon importante. On note tout de même que près d'un tiers de patients bénéficient toujours d'un traitement malgré le déremboursement. Cela montre que le traitement par inhibiteur de l'acétylcholinestérase est toujours utilisé par les praticiens spécialistes et a toujours une place dans la prise en soins globale du patient.

Au cours de cette étude, on remarque que le traitement majoritairement introduit est la Rivastigmine, cette molécule représente 67,4% des prescriptions avant le déremboursement et 78,8% après. Dans une méta-analyse [31], l'efficacité des différents anticholinestérasiques a été comparée ainsi que leur tolérance clinique. Cette étude semblait retrouver une plus grande efficacité et tolérance pour les traitements par Rivastigmine et Donépézil par rapport à la Galentamine. On retrouve dans la littérature que la majorité des études a été réalisée avec le Donépézil. La surreprésentation du traitement par Rivastigmine s'explique probablement par sa forme galénique, en effet, la quasi-totalité des prescriptions se fait en patch avec une nette majoration de la tolérance. [32]

Dans notre étude, il ressort de façon significative une différence de durée de suivi entre les groupes traités et non traités. La durée de suivi est donc plus longue chez les patients traités ou ayant été traités, en moyenne 5 ans contre 3,2 ans chez les patients non traités. Cela pose question notamment dans le contexte de la prise en charge globale du patient atteint de la MA [33]. La prise en soins médicamenteuse semble donc créer un lien avec le médecin, et une perte de vue des patients est à craindre. Selon le sondage réalisé par l'association France Alzheimer au décours du déremboursement, 38% des patients ayant arrêté le traitement symptomatique de la MA ont également arrêté le suivi avec le spécialiste [26].

Les caractéristiques qui diffèrent entre les populations traitées et non traitées sont l'âge avec des patients traités plus jeune de 2 ans en moyenne et l'autonomie des patients avec des traitements introduits chez des patients ayant significativement moins d'aides professionnelles au domicile.

Un des objectifs secondaires était également de comparer l'évolution des groupes de patients traités et non traités.

Notre étude met en évidence que les patients traités par un traitement symptomatique de la MA gardent moins d'aide à domicile lors de la dernière consultation avec 29,3% des patients n'ayant aucune aide professionnelle. Cela est cohérent avec les données de la littérature qui retrouvent une légère amélioration de l'autonomie dans les actes de la vie quotidienne avec le traitement [8].

Dans cette étude il n'est pas mis en évidence de différence significative sur l'évolution du score MMS en fonction du traitement [34], ni sur la mortalité malgré les résultats d'une récente étude Suédoise qui retrouvait une réduction de la mortalité de 27% [23].

Il n'est pas constaté de différence significative sur le nombre de traitement psychotropes hormis sur les prescriptions de traitements hypnotiques, les patients recevant un traitement symptomatique de la MA ont significativement moins de prescriptions d'hypnotique que les patients non traités : 3,66% contre 12,08%, ce qui a un impact en pratique clinique. Une étude récente réalisée en Suède, comparant l'introduction de traitements psychotropes chez des patients atteints de démence en fonction de la présence d'un traitement anticholinestérasique retrouvait un plus faible taux de prescription d'anxiolytiques et d'antipsychotiques chez les patients traités [35]. Dans notre étude il n'a pas été mis en évidence ce résultat, possiblement du fait d'une population trop faible. Du fait du peu de patients traités par des neuroleptiques nous n'avons pas pu faire d'étude statistique plus poussée sur l'impact des traitements symptomatiques de le MA sur leur prescription. Une étude récente tend à montrer que la dé-prescription des anticholinestérasiques n'avait pas majoré les comportements agressifs en EHPAD et n'avait pas conduit à une augmentation des prescriptions d'antipsychotiques [36].

Nous n'avons pas pu, du fait du design de l'étude, étudier les troubles psycho-comportementaux qui sont une des indications de l'introduction des traitements. Le caractère rétrospectif entrainait un manque de données trop important de fait de l'absence de cotation systématique en consultation de la présence de troubles psycho-comportementaux et de l'absence de test permettant d'en suivre l'évolution. Une étude prospective aurait permis par exemple d'étudier ces troubles au moyen du NPI.

Notre étude comporte un certain nombre de biais et de limites, il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, sur dossier, menée par un investigateur unique.

Cela ouvre l'intérêt de poursuivre des études de plus grande envergure, prospectives. Il pourrait également être intéressant de mener une étude qualitative sur le vécu du déremboursement des traitements symptomatiques de la MA par les patients, les aidants et les médecins traitants.

Conclusion

On observe que le déremboursement des traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer a entrainé l'arrêt de 40 traitements au CMRR de Brest associé à une diminution du nombre de nouvelles prescriptions. On note ainsi une diminution de 47% du taux de patients traités après le déremboursement. Le déremboursement était la première cause d'arrêt de traitement retrouvé.

Cependant, malgré le déremboursement nous remarquons que les traitements symptomatiques de la MA et principalement les anticholinestérasique sont toujours utilisés par les praticiens spécialistes et qu'un tiers des patients reste traité.

On observe également dans notre étude une durée de suivi inférieure chez les patients ne bénéficiant pas d'un traitement. Ce qui incite à être vigilant pour ne pas perdre de vue les patients à l'heure où l'intérêt d'une prise en soins globale centrée sur le patient et ses aidants n'est plus à démontrer.

Table des tableaux

Tableau 1 – Caractéristiques population générale 22
Tableau 2 - Molécules introduites chez les patients avant le déremboursement 22
Tableau 3 – Prescripteur de l'arrêt du traitement introduit avant le déremboursement 23
Tableau 4 – Motif de l'arrêt du traitement introduit avant le déremboursement 23
Tableau 5 – Molécules introduites après le déremboursement 24
Tableau 6 – Motifs arrêt de traitement introduit après le déremboursement 24
Tableau 7 – Comparaison des populations traitées contre non traitées 25
Tableau 8 – Comparaison de l'évolution des patients traités, ayant arrêté le traitement et non traités 26
Tableau 9 – Nombre de traitement psychotrope par classe thérapeutique en fonction du statut du patient (traité, non traité, arrêt de traitement) 27

Bibliographie :

[1] https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/

[2] https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie

[3] Dumurgier J, Sabia S. Nouvelles tendances épidémiologiques de la maladie d'Alzheimer [Epidemiology of Alzheimer's disease: latest trends]. Rev Prat. 2020 Feb;70(2):149-151. French. PMID: 32877124.

[4] World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia,An analysis of prevalence, incidence, cost & trends

[5] Personnes prises en charge pour démences (dont maladie d'Alzheimer) en 2017 – Assurance Maladie

[6] Aisen PS, Cummings J, Schneider LS. Symptomatic and nonamyloid/tau based pharmacologic treatment for Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Mar;2(3):a006395. doi: 10.1101/cshperspect.a006395. PMID: 22393531; PMCID: PMC3282492.

[7] Knight R, Khondoker M, Magill N, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2018;45(3-4):131-151. doi: 10.1159/000486546. Epub 2018 May 7. PMID: 29734182.

[8] Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun 18;6(6):CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3. PMID: 29923184; PMCID: PMC6513124.

[9] Robert Howard, M.D., Rupert McShane, et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. F.R.C.Psych. N Engl J Med 2012; 366:893-903

[10] Di Santo, Simona Gabriella et al. 'A Meta-Analysis of the Efficacy of Donepezil, Rivastigmine, Galantamine, and Memantine in Relation to Severity of Alzheimer's Disease'. 1 Jan. 2013 : 349 – 361.

[11] Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. Lancet Neurol. 2015 Dec;14(12):1171-81. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00258-6. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26515660.

[12] Isik AT, Soysal P, Stubbs B, et al. Cardiovascular Outcomes of Cholinesterase Inhibitors in Individuals with Dementia: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Am Geriatr Soc. 2018 Sep;66(9):1805-1811. doi: 10.1111/jgs.15415. Epub 2018 May 30. PMID: 29851022.

[13] Tan ECK, Johnell K, Garcia-Ptacek S, et al. Acetylcholinesterase inhibitors and risk of stroke and death in people with dementia. Alzheimers Dement. 2018 Jul;14(7):944-951. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.011. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29706487.

[14] Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. Arch Intern Med. 2009 May 11;169(9):867-73. doi: 10.1001/archinternmed.2009.43. PMID: 19433698.

[15] Rochon PA, Gruneir A, Gill SS, et al. Initial Cholinesterase Inhibitor Therapy Dose and Serious Events in Older Women and Men. J Am Geriatr Soc. 2018 Sep;66(9):1692-1699. doi: 10.1111/jgs.15442. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30019755.

[16] Butterfield A, Pocernich C, « The Glutamatergic System and Alzheimer's Disease », CNS Drugs, vol. 17, no 9, p. 641-652, 2003.

[17] Sonkusare S, Kaul C, Ramarao P, « Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders—memantine, a new hope », Pharmacol. Res., no 51, p. 1-17, janv. 2005.

[18] Pariente A., Mansiaux Y., Salvo F., Pageot et al. Impact of cholinesterase inhibitors de-reimbursement in France: a study using data from the National Healthcare Insurance System. Congrès de la Société Française de Pharmacologie – 19 au 21 avril 2016 – Nancy

[19] Médicaments de la maladie d'Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale – HAS - COMMUNIQUÉ DE PRESSE - Mis en ligne le 21 oct. 2016

[20] Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée - Mai 2018 – HAS

[21] Krolak-Salmon P, Dubois B, Sellal F et al. France Will No More Reimburse Available Symptomatic Drugs Against Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2018;66(2):425-427. doi: 10.3233/JAD-180843. PMID: 30282371.

[22] Déremboursement des traitements dits « anti-Alzheimer » : une injustice difficile à comprendre. Rédigé par La SFGG. Publié le lundi 23 décembre 2019. https://sfgg.org/

[23] Hong X, Garcia-Ptacek S, Jonsson L, et al. Long-term Effects of Cholinesterase Inhibitors on Cognitive Decline and Mortality. Neurology® 2021; 96:e2220-e2230. doi:10.1212/WNL.0000000000011832

[24] O'Regan J, Lanctôt KL, Mazereeuw G, et al. Cholinesterase inhibitor discontinuation in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Psychiatry. 2015 Nov;76(11):e1424-31. doi: 10.4088/JCP.14r09237. PMID: 26646039.

[25] Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, par Mme Cécile GALLEZ, Députée -2005

[26] Sondage national entre 9 octobre et le 16 novembre 2018 - France Alzheimer et maladies apparentées

[27] Noël, V, Mouchoux, C, Krolak-Salmon, P, et al. Evolution in the dispensation of drugs for Alzheimer's disease after removal from the list of reimbursable drugs in France. J Am Geriatr Soc. 2021; 1– 3. https://doi.org/10.1111/jgs.17151

[28] Trivedi D. Cochrane Review Summary: Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. Prim Health Care Res Dev. 2017 Nov;18(6):527-528. doi: 10.1017/S1463423617000202. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28578720.

[29] Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, et al. Au nom du groupe de recherche sur l'évaluation cognitive (GRECO). Le Mental-State Examination (MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. Version française consensuelle. Presse Méd. 1999;28:1141-8.

[30] Huntley AL, Johnson R, Purdy S, et al. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide. Ann Fam Med 2012;10(2):134-41.

[31] Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Interv Aging. 2008;3(2):211-25. PMID: 18686744; PMCID: PMC2546466.

[32] Cummings J, Lefèvre G, Small G, Appel-Dingemanse S. Pharmacokinetic rationale for the rivastigmine patch. Neurology. 2007 Jul 24;69(4 Suppl 1):S10-3. doi: 10.1212/01.wnl.0000281846.40390.50. PMID: 17646618.

[33] Plan contre les maladies neuro-dégénératives 2014-2019 – Ministère de la santé

[34] Reeve E, Farrell B, Thompson W, et al. Deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: guideline summary. Med J Aust. 2019 Mar;210(4):174-179. doi: 10.5694/mja2.50015. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30771226.

[35] Edwin C.K. Tan, Johnell K, Simon Bell J, et al. Do Acetylcholinesterase Inhibitors Prevent or Delay Psychotropic Prescribing in People With Dementia? Analyses of the Swedish Dementia Registry, The American Journal of Geriatric Psychiatry, Volume 28, Issue 1, 2020, Pages 108-117, ISSN 1064-7481.

[36] Niznik JD, Zhao X, He M, et al. Impact of deprescribing AChEIs on aggressive behaviors and antipsychotic prescribing. Alzheimers Dement. 2020 Apr;16(4):630-640. doi: 10.1002/alz.12054. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32052930; PMCID: PMC7138718.

Annexe

Table 1. Charlson Comorbidity Index Scoring System

Score	Condition
1	Myocardial infarction (history, not ECG changes only)
	Congestive heart failure
	Peripheral vascular disease (includes aortic aneurysm ≥6 cm)
	Cerebrovascular disease: CVA with mild or no residua or TIA
	Dementia
	Chronic pulmonary disease
	Connective tissue disease
	Peptic ulcer disease
	Mild liver disease (without portal hypertension, includes chronic hepatitis)
	Diabetes without end-organ damage (excludes diet-controlled alone)
2	Hemiplegia
	Moderate or severe renal disease
	Diabetes with end-organ damage (retinopathy, neuropathy, nephropathy, or brittle diabetes)
	Tumor without metastases (exclude if >5 y from diagnosis)
	Leukemia (acute or chronic)
	Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Metastatic solid tumor
	AIDS (not just HIV positive)

NOTE. For each decade > 40 years of age, a score of 1 is added to the above score.
Abbreviations: ECG, electrocardiogram; CVA, cerebrovascular accident; TIA, transient ischemic attack; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus.

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

FACULTÉ
DE MÉDECINE &
SCIENCES DE LA SANTÉ

FLOCH Paul – Etude au CMRR de Brest de l'impact du déremboursement sur la prescription des traitements symptomatiques de la Maladie d'Alzheimer.
Th. : Méd. : Brest 2021

RESUME :

Introduction :
La maladie d'Alzheimer est la première cause de déficit cognitif majeur acquis. Elle touche 1,1 million de patients en France, nombre qui devrait être multiplié par deux en 2050. Il existe actuellement 4 médicaments ayant l'AMM dans cette maladie : le Donépézil, la Rivastigmine, la Galantamine et la Memantine. En 2016, après une nouvelle étude des données de la littérature, la HAS a considéré le service médical rendu par ces médicaments insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale. Conservant une AMM, ces médicaments peuvent être prescrits mais ne sont plus remboursés depuis le 1er août 2018. Il est estimé qu'environ deux tiers des patients bénéficiaient de ces traitements.
L'objectif principal de notre étude était de déterminer le nombre de traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer arrêtés au CMRR de Brest du fait du déremboursement. Les objectifs secondaires étaient de connaître le nombre de nouvelles prescriptions des traitements symptomatiques de la MA après le déremboursement, d'analyser les facteurs de prescription des traitements, de comparer l'évolution des scores MMS entre les patients traités et non traités, d'étudier l'impact du traitement sur le nombre de chutes, sur l'autonomie et sur la prescription de psychotropes.

Méthode :
Il s'agissait d'une étude rétrospective chez les patients de plus de 70 ans suivis au CMRR du CHU de Brest pour maladie d'Alzheimer et ayant consulté au moins une fois entre le 1er août 2018 et le 1er septembre 2020. Nous avons lu individuellement chaque compte rendu de consultation et relevé si la première consultation avait eu lieu avant ou après le déremboursement et si le patient bénéficiait de l'introduction d'un traitement. Nous avons également analysé les motifs d'arrêt de traitement, le bilan cognitif, l'autonomie et les traitements psychotropes de chaque patient.

Résultats :
Sur les 308 patients inclus, 210 (68,2%) ont été vus en consultation pour la première fois avant le déremboursement. 132 (62,9%) de ces patients ont bénéficié d'un traitement et 83 ont arrêté (62,9%), le motif de l'arrêt était le déremboursement pour 39 d'entre eux (47,0%). Après le déremboursement, il a été mis en évidence un taux de patient traité de 33,1% contre 62,9% avant soit une diminution de 47,3%. Les patients ayant bénéficié de l'introduction d'un traitement avaient en moyenne 79,4 ans +/- 4,5 contre 81,6 ans +/- 4,9 pour les non traités et étaient plus autonomes. Les patients traités avaient une durée de suivi moyenne de 5,0 +/- 2,5 ans contre 3,2 +/-1,8 ans pour les non traités et avaient moins d'hypnotiques 3,7% contre 13,1%.

Conclusion :
Dans cette étude, on observe que le déremboursement des traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer a entrainé au CMRR de Brest l'arrêt de 39 traitements sur 132 patients traités soit 29,5%. Le déremboursement était la première cause d'arrêt de traitement. On observe une diminution de 47% du taux de patients traités après le déremboursement. Cependant, malgré le déremboursement nous remarquons que les traitements symptomatiques de la MA et principalement les anticholinestérasique sont toujours utilisés par les praticiens spécialistes et qu'un tiers des patients reste traité.

MOTS CLES : maladie d'Alzheimer, traitement anticholinestérasique, déremboursement

JURY :
Président : Mme la Professeur GENTRIC Armelle
Membres : Mme le Docteur COREAU-GUILLIER
Mr le Docteur TOUCHARD

DATE DE SOUTENANCE :
13 septembre 2021