

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2018

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 20 décembre 2018 à Poitiers
par COUSTATY Joshua

**La consommation des bénéficiaires de la CMU
sur les antiparkinsoniens est elle différente
de ceux en prestations de référence.**

COMPOSITION DU JURY

Président: Madame le Professeur PERAULT-POCHAT Marie-Christine, Professeur des universités - praticien hospitalier, responsable de l'UM de pharmaco-clinique

Membres: Madame le Professeur MIGEOT Virginie, Professeur de Santé Publique - Praticien hospitalier
Monsieur le Docteur GUILLET Pierre Louis, médecin généraliste et maitre de stage

Directeur de thèse: Monsieur le Professeur BIRAULT François, Directeur du Pôle Recherche et médecin généraliste

REMERCIEMENTS :

A mesdames et messieurs les membres du jury,
Je vous remercie de me consacrer une partie de votre temps et d'avoir accepté de juger mon travail.

A mon président du jury Madame le Professeur Perault-Pochat Marie-Christine . Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail.

Au Professeur François BIRAULT, mon directeur de thèse. Je vous remercie de votre disponibilité, des conseils et de votre implication dans ce travail de thèse.

A tous les professionnels de santé et enseignants, qui m'ont fait prendre conscience de ce merveilleux métier et m'ont fait part de leur expérience durant ma formation

A mes amis avec qui on a pu passer de bons moments, de bonnes soirées en tout genre, et j'espère bien ne vont pas s'arrêter là.

A mes parents, mon frère et ma sœur avec leur famille qui ont toujours été à mes côtés et m'ont toujours soutenu, durant toutes ces longues années d'études, mais aussi pour leurs aides précieuses pour tous les travaux réalisés. Mais je vous rassure ce n'est pas finis.

A ma belle-famille, qui m'a soutenu durant ces dernières années d'études, pour les relectures de mon mémoire et de ma thèse, mais aussi pour toute l'aide apportée pour les travaux. Merci

A Camille et à Anna qui partage ma vie et a qui j'en ai fait voir des vertes et des pas mures. Elles m'ont soutenues malgré mes sauts d'humeurs. Vous m'avez tant apportées durant ces années. Mais maintenant place à une nouvelle vie sans études à vos côtés.

SOMMAIRE :

| | |
|--|----|
| I. Introduction : | 4 |
| a. Préambule : | 4 |
| 1. Quelques données : | 4 |
| 2. les anti parkinsoniens : | 4 |
| b. Problématique : | 5 |
| II. matériels et méthodes : | 7 |
| a. Type d'étude, population étudiées et modalité de recueil des données : | 7 |
| b. critères de jugement : | 7 |
| c. analyse statistique : | 7 |
| III. résultats : | 8 |
| IV. discussion : | 13 |
| V. conclusion : | 21 |
| VI. Bibliographie : | 23 |
| VII. Annexes : | 26 |

I. Introduction :

a. Préambule :

1. Quelques données :

La Couverture maladie universelle(CMU) est une protection sociale française permettant l'accès aux soins, le remboursement des soins, prestations et médicaments à toute personne résidant en France et qui ne dispose que de faibles ressources. Ce dispositif, instaurée par la loi du 27 juillet 1999, a été mis en œuvre depuis l'an 2000 et est géré par l'URSSAF. Celui-ci a succédé à l'aide médicale départementale(1) (AMD) dispensée par les conseils généraux dans le cadre de l'aide sociale décentralisée.

Il existe, en plus, la CMU complémentaire (CMU-C) qui est une protection maladie complémentaire gratuite aux personnes disposant de faibles ressources. Pour être éligibles, les personnes doivent disposer d'un revenu inférieur à 720 euros mensuels pour une personne vivant seule.

En 2015, 5.3 millions(2) de personnes (8% de la population française) bénéficient de la couverture maladie universelle complémentaire, dont (3)2.46 millions bénéficiaires de la CMU de base contre près de (4)60 millions de bénéficiaires pour le régime général.

De plus, pour limiter l'effet de seuil lié au plafond de ressources, une aide à la complémentaire santé (ACS) a été mise en place en 2005. Cette aide est destinée à l'acquisition d'un contrat d'assurance maladie complémentaire individuel pour les personnes dont les revenus se situent jusqu'à 35% au-dessus du plafond de la CMU-C.

En février 2015, (5)1 320 000 personnes bénéficient du dispositif.

2. Les antiparkinsoniens :

Les antiparkinsoniens sont des traitements qui permettent d'améliorer un syndrome parkinsonien. Ce dernier est un syndrome moteur défini par la présence d'une akinésie associée à au moins un des symptômes suivants : rigidité extrapyramidale, tremblement de repos et instabilité posturale. Ces symptômes sont la conséquence d'une dégénérescence, destruction ou atteinte fonctionnelle de la voie dopaminergique nigrostriée, ou bien d'une dégénérescence, destruction ou atteinte fonctionnelle du striatum et de ses voies de

sorties. Les plaintes fonctionnelles amenant à consulter sont multiples et le praticien doit alors, par une procédure d'examen rigoureuse, recueillir et rechercher les éléments du diagnostic clinique et orienter sa démarche vers la recherche étiologique, afin de prescrire la meilleure des thérapeutiques.

Dans les syndromes parkinsoniens(6), nous distinguons la maladie de parkinson et les autres syndromes parkinsoniens. La maladie de parkinson représente environ 60 à 80 % des syndromes parkinsoniens. Les autres causes de syndrome parkinsonien sont multiples : iatrogènes, vasculaires, d'origines toxiques (héroïne, anoxie...) ou métaboliques (Manganèse, cuivre, fer...), post-traumatiques, post-encéphalitiques, tumorales, hydrocéphaliques, systémiques, psychogènes, l'atrophie multi systématisée (AMS), le syndrome de Steele-Richardson-Olszewski (SSRO) ou paralysie supra-nucléaire progressive(PSP), la dégénérescence cortico-basale, la maladie d'Alzheimer et autres affections dégénératives héréditaires et sporadiques.

On distingue la maladie de parkinson des autres causes de syndromes parkinsoniens qui peuvent être liés à la prise de médicaments comme les neuroleptiques ou secondaires à des maladies neurodégénératives pour lesquelles le syndrome de parkinson est associé à d'autres symptômes et n'est pas amélioré(7) par les traitements. Cette maladie de parkinson est au deuxième rang(8) des maladies neurodégénératives après la maladie d'Alzheimer. Elle est néanmoins relativement rare avec une incidence de l'ordre de 10 à 50 nouveaux cas pour 100 000 personnes-années et une prévalence de l'ordre de 2-3 cas pour 1000 personnes dans les différentes études conduites dans le monde.

En France, on estime environ 160 000(9) personnes traitées pour une maladie de parkinson, en 2015, et le nombre de patients aura augmenté de 56%(3) d'ici 2030, avec une personne atteinte sur 120 parmi celles âgées de plus de 45 ans.

b. Problématique :

Les bénéficiaires de la CMU-C sont en plus (10)mauvaise santé que les autres assurés et leurs dépenses de santé sont donc plus élevées. En effet, à structure d'âge et de sexe équivalent, (2)11 % d'entre eux se déclarent en mauvais état de santé, soit près de 4 fois plus que les autres assurés. Lorsqu'ils recourent aux soins, les bénéficiaires de la CMU-C ont

des dépenses de santé proches de celles des autres assurés, à l'exception des dépenses de généralistes qui sont plus élevées. La CMU-C réduit également le risque de renoncement aux soins pour raisons financières, au même titre qu'une couverture complémentaire standard. Ainsi, la CMU-C cherche à atténuer les inégalités d'état de santé entre ses bénéficiaires et les autres assurés complémentaires.

Pour autant, nous souhaitons voir si la prise en charge diffère entre les CMU et les non CMU. Pour cela, nous avons décidé d'analyser les remboursements des antiparkinsoniens. Existe-t-il une différence significative entre la consommation d'antiparkinsoniens dans la population bénéficiaire de la CMU face à la population bénéficiaire d'un régime général ? L'hypothèse logique de départ est qu'il ne doit pas y avoir de différence non expliquée de prévalence car le dispositif de CMU doit compenser les différences d'accès aux soins. Malgré cela, les expériences de prise en charge des populations précaires avec un taux élevé d'épuisement professionnel chez les soignants, en raison des difficultés de prise en charge de ces populations, nous conduisent à poser l'hypothèse inverse. Les CMU n'ont pas la même consommation en antiparkinsonien que la population générale.

II. Matériels et méthodes :

a. Type d'étude, populations étudiées et modalité de recueil des données :

Il s'agissait d'une étude de recueil de données rétrospectives, basée sur l'observation et la description des remboursements des boîtes de médicaments qui ont été extraites à partir de l'institut statistique des praticiens libéraux(www.ispl.fr).

Il s'agissait d'une population "tout venant" et compte tenu du caractère rétrospectif de cette étude observationnelle, toutes les données n'ont pas été disponibles chez tous les patients au moment de l'évaluation, comme l'indication des prescriptions des traitements.

b. Critères de jugement :

Le critère de jugement principal est une répartition des prescriptions des antiparkinsoniens différente au seuil de 5% de celle de la population générale au cours de l'année 2015.

c. Analyse statistique :

La méthode statistique utilisée est le test du Khi Carré au seuil de 5% pour mettre en évidence cette différence éventuelle.

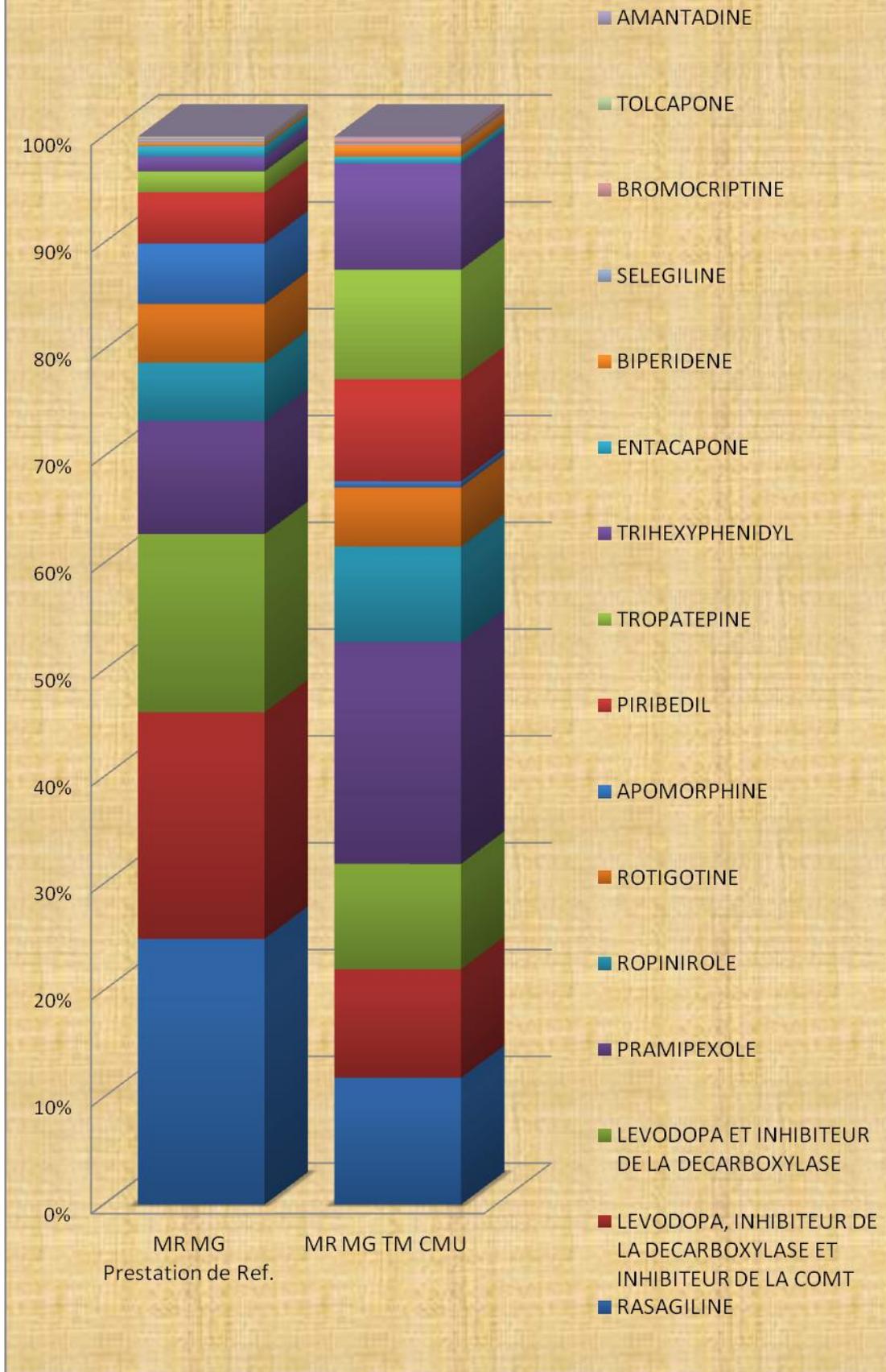
III. Résultats :

L'étude s'est basée sur les données de l'ISPL en 2015 avec la base de données de remboursements que l'on retrouve ci-dessous :

| Classe / Médicaments observées | Montant remboursé Prestation de Réf. | Montant remboursé TM CMU | total référence + CMU |
|---|---|-----------------------------|-----------------------|
| <u>ANTIPARKINSONIENS :</u> | 68 184 117,69 € | 129 325,03 € | 68 313 442,72 € |
| RASAGILINE | 16 963 833,52 € | 15 351,70 € | 16 979 185,22 € |
| LEVODOPA, INHIBITEUR DE LA DECARBOXYLASE ET INHIBITEUR DE LA COMT | 14 462 672,84 € | 13 163,84 € | 14 475 836,68 € |
| LEVODOPA ET INHIBITEUR DE LA DECARBOXYLASE | 11 381 431,31 € | 12 743,45 € | 11 394 174,77 € |
| PRAMIPEXOLE | 7 218 845,00 € | 26 855,54 € | 7 245 700,53 € |
| APOMORPHINE | 3 729 873,88 € | 11 551,32 € | 3 741 425,20 € |
| ROTIGOTINE | 3 738 844,06 € | 7 178,59 € | 3 746 022,65 € |
| ROPINIROLE | 3 864 887,55 € | 733,67 € | 3 865 621,22 € |
| PIRIBEDIL | 3 264 271,99 € | 12 395,00 € | 3 276 666,98 € |
| TROPATEPINE | 1 332 569,32 € | 13 211,84 € | 1 345 781,15 € |
| TRIHÉXYPHENIDYL | 942 272,99 € | 12 880,41 € | 955 153,40 € |
| ENTACAPONE | 680 705,12 € | 806,35 € | 681 511,47 € |
| BIPERIDENE | 226 153,18 € | 1 397,24 € | 227 550,42 € |
| SELEGILINE | 188 709,47 € | 151,45 € | 188 860,92 € |
| TOLCAPONE | 110 940,76 € | 736,97 € | 111 677,73 € |
| BROMOCRIPTINE | 61 707,09 € | 0,00 € | 61 707,09 € |
| AMANTADINE | 16 399,61 € | 167,67 € | 16 567,28 € |

Ainsi, avec toutes ces données, nous avons ressorti le graphique de répartition des remboursements de 2015 sur les antiparkinsoniens :

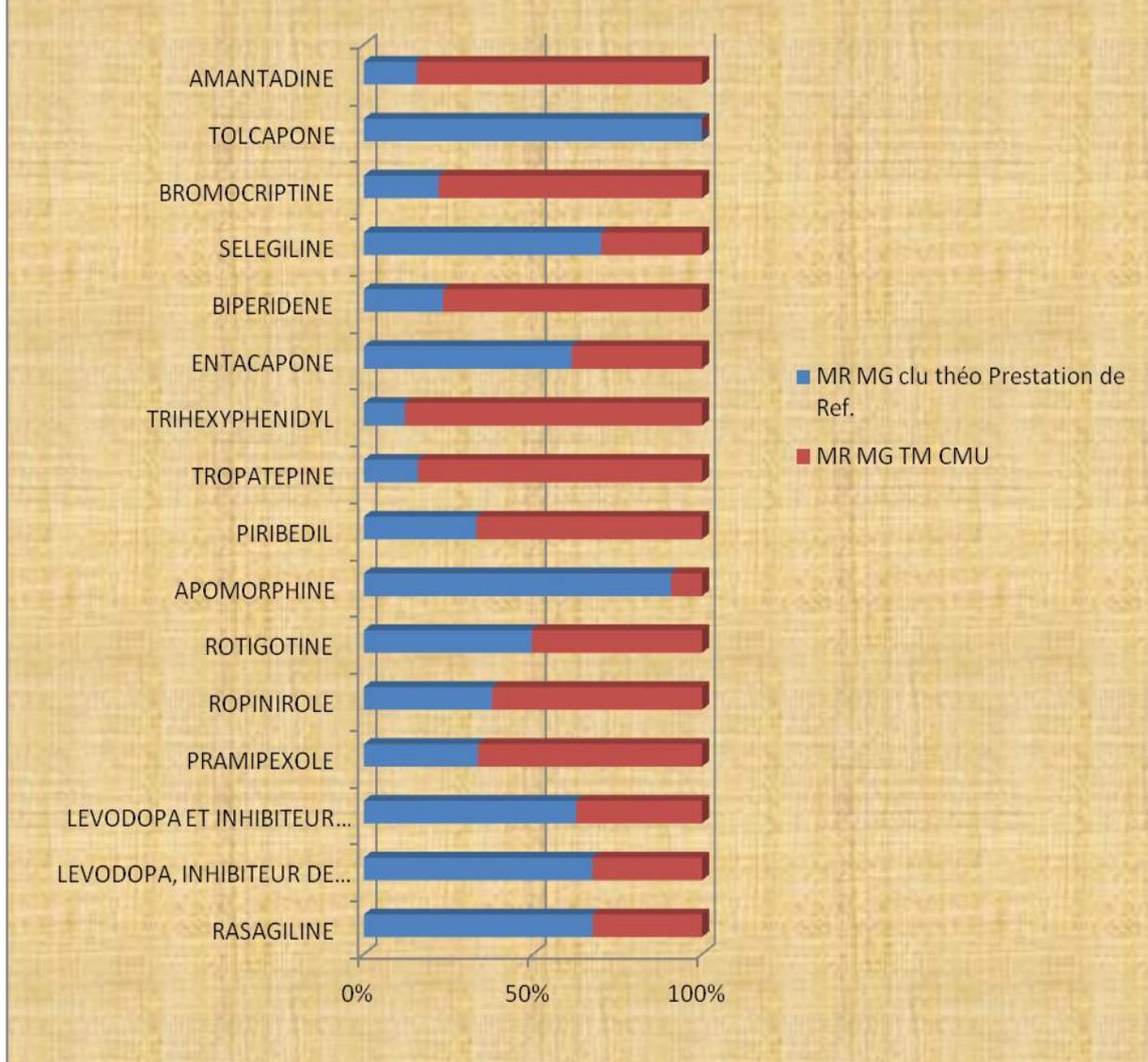
Répartitions des prescriptions d'antiparkinsonien en 2015



En calculant la répartition théorique que devrait avoir les CMU, si elles étaient identiques aux prestations de références, on obtient :

| Classe / Médicaments | MR MG CMU théo Prestation de Réf. | MR MG TM CMU |
|---|--------------------------------------|--------------|
| RASAGILINE | 32 175,36 € | 15 351,70 € |
| LEVODOPA, INHIBITEUR DE LA DECARBOXYLASE ET INHIBITEUR DE LA COMT | 27 431,40 € | 13 163,84 € |
| LEVODOPA ET INHIBITEUR DE LA DECARBOXYLASE | 21 587,20 € | 12 743,45 € |
| PRAMIPEXOLE | 13 692,01 € | 26 855,54 € |
| APOMORPHINE | 7 074,46 € | 11 551,32 € |
| ROTIGOTINE | 7 091,48 € | 7 178,59 € |
| ROPINIROLE | 7 330,54 € | 733,67 € |
| PIRIBEDIL | 6 191,35 € | 12 395,00 € |
| TROPATEPINE | 2 527,49 € | 13 211,84 € |
| TRIHEXYPHENIDYL | 1 787,21 € | 12 880,41 € |
| ENTACAPONE | 1 291,10 € | 806,35 € |
| BIPERIDENE | 428,95 € | 1 397,24 € |
| SELEGILINE | 357,93 € | 151,45 € |
| TOLCAPONE | 210,42 € | 736,97 € |
| BROMOCRIPTINE | 117,04 € | 0,00 € |
| AMANTADINE | 31,11 € | 167,67 € |

Prescription antiparkinsoniens CMU versus CU théorique prest réf



Dès à présent, on remarque une disparité de répartition de prescription entre les prestations de référence et les bénéficiaires de la CMU. Comme avec la Rasagiline où l'on observe 24.9% chez les non CMU contre 11.9% chez les CMU. De même avec le Lévodopa, inhibiteur de la décarboxylase et inhibiteur de la COMT (21.2% vs 10.2%) et le Lévodopa et inhibiteur de la décarboxylase (16.7% vs 9.9%). On observe nettement une différence pour

l'Apomorphine où l'on a seulement 0.6% chez les CMU alors qu'il y a 5.7% de remboursements chez les non CMU.

A contrario, on peut retrouver une plus grande proportion de prescription de la Tropatepine et du Trihexyphenidyl, avec 2% chez les non CMU contre 10.2% chez les CMU pour la Tropatepine et 1.4% vs 10% pour le Trihexyphenidyl. Mais également avec le Pramipexol avec 10.6% chez les non CMU face au 20.8% chez les CMU, ou le Piribedil : 4.8% vs 9.6%.

Quant aux autres antiparkinsoniens, cela semble comparable en proportion. En effet, avec le Rotigotine : 5.5% vs 5.6%(Base vs CMU), avec le Ropinirol : 5.5% vs 8.9%, avec l'Entacapone : 1% vs 0.6%, avec le Biperidene : 0.3% vs 1.1%, avec le Selegiline : 0.3% vs 0.1%, avec le Tolcapone : 0.1% vs 0%, avec le bromocriptine : 0.2% vs 0.6%, et enfin avec l'Amantadine: 0% vs 0.1%.

| Classe / Médicaments | MR MG | MR MG TM |
|---|--------------------|----------|
| | Prestation de Réf. | CMU |
| RASAGILINE | 24,9% | 11,9% |
| LEVODOPA, INHIBITEUR DE LA DECARBOXYLASE ET INHIBITEUR DE LA COMT | 21,2% | 10,2% |
| LEVODOPA ET INHIBITEUR DE LA DECARBOXYLASE | 16,7% | 9,9% |
| PRAMIPEXOLE | 10,6% | 20,8% |
| ROPINIROLE | 5,5% | 8,9% |
| ROTIGOTINE | 5,5% | 5,6% |
| APOMORPHINE | 5,7% | 0,6% |
| PIRIBEDIL | 4,8% | 9,6% |
| TROPATEPINE | 2,0% | 10,2% |
| TRIHXYPHENIDYL | 1,4% | 10,0% |
| ENTACAPONE | 1,0% | 0,6% |
| BIPERIDENE | 0,3% | 1,1% |
| SELEGILINE | 0,3% | 0,1% |
| BROMOCRIPTINE | 0,2% | 0,6% |
| TOLCAPONE | 0,1% | 0,0% |
| AMANTADINE | 0,0% | 0,1% |

IV. Discussion :

Ce travail présente une analyse rétrospective des données de l'ISPL concernant le remboursement des antiparkinsoniens dans les différentes prestations de santé.

Ainsi, nous n'avons pas effectué une évaluation de la Dose Définie Journalière (ou Defined Daily Dose) pour une analyse plus spécifique des données. Ce mode de raisonnement est celui adopté en international. Cette première étude s'intègre dans un travail de recherche plus global.

Avec cette analyse univariée, nous avons pu relever plusieurs éléments qui nous font remarquer une disparité de prescription entre la prestation de base et les patients sous CMU.

Le premier résultat flagrant se retrouve surtout au nombre de remboursements avec seulement 2.2% d'antiparkinsoniens prescrits par rapport à la théorie. Nous allons essayer de comprendre ces résultats. Plusieurs hypothèses sont ressorties de cette étude, en ce qui concerne la différence de remboursement observée chez les personnes sous CMU et celle calculée au prorata du nombre de patients sous CMU en 2015.

Tout d'abord, la première hypothèse serait une différence de population entre les patients sous CMU et les patients en prestation de référence. En effet, l'instauration de la CMU visait à permettre aux plus démunis d'accéder à des soins gratuits tout en les dispensant d'avancer les frais médicaux. Ces bénéficiaires forment effectivement une population particulière, d'origine sociale modeste où le chômage et l'inactivité sont fortement présents, et dont l'état de santé est moins bon que celui du reste de la population(1).

Les bénéficiaires de la CMU sont nettement plus jeunes, avec 40% qui ont moins de 20 ans, contre 25% chez les non bénéficiaires, 70% de moins de 40 ans contre 48.5%(11) et seulement 6% de 60 ans et plus (contre 26%)(2): le minimum vieillesse versé aux personnes âgées démunies (Allocation de Solidarité aux Personnes Agées : ASPA)(12) se situant au dessus du seuil de la CMU.

Ils forment une population féminine (58% contre 51% chez les non bénéficiaires)(13). Cette surreprésentation des femmes semble en partie liée au poids des familles monoparentales le plus souvent organisées autour des mères, qui représentent un quart des ménages bénéficiaires de la CMU. Ces adultes déclarent en effet plus souvent être divorcés ou séparés(15% contre 5%) ou célibataires (35% contre 20%) que les adultes non couverts

par la CMU. Les familles nombreuses sont également plus fréquentes parmi les ménages bénéficiaires de la CMU, 8% des ménages comptant 6 personnes ou plus (contre 2%).

Ces patients vivent essentiellement en milieu urbain, 75% appartenant à des unités urbaines de plus de 20 000 habitants (contre 53%).

Ils proviennent principalement de milieux ouvriers ou employés où le chômage et l'inactivité sont importants(13). En moyenne, il y a 34%(14) d'actifs pour la personne de référence des ménages bénéficiaires de la CMU contre 62% chez les prestations de références, et un taux de chômage supérieur (52% contre 8%)(13) ou personne au foyer (17% contre 3%). Comme le démontre l'étude sur la santé et l'instabilité professionnelle(15), les travailleurs titulaires d'emplois aidés par l'état et les chômeurs de longue durée présentent des risques particulièrement élevés de santé dégradée.

Enfin, seulement 9% des adultes bénéficiant de la CMU ont un niveau d'études supérieures contre 22%.

Il a été observé également qu'il existe plus souvent des maladies chroniques, à âge et sexe comparables, chez les bénéficiaires de la CMU que pour le reste de la population. En effet, il y a environ 1.8 fois plus d'ALD chez ces personnes(16). De plus, le taux de mortalité est plus élevé chez les personnes possédant la CMU, environ 3.36 pour 1000 versus 1.36 pour 1000(11) et de plus, elles déclarent plus de maladies que le reste de la population(2). Et plus particulièrement, on retrouve un taux de personnes déclarant avoir des troubles neurologiques plus importants chez les bénéficiaires de la CMU(10). Ceci ne coïncide pas avec nos résultats.

On note également deux fois plus de fumeurs parmi les bénéficiaires de la CMU, avec 46 % des plus de 16 ans qui fument contre 25% pour le reste de la population. Cette énorme différence de comportement persiste, voire s'amplifie, à âge et sexe comparables(13). Pour autant, le nombre moyen de cigarettes consommées dans la journée est similaire.

Il a été décrit également que le recours aux généralistes était plus fréquent chez les bénéficiaires de la CMU avec un recours de 84% auprès d'un médecin généraliste contre 81% pour les non bénéficiaires, l'écart étant significatif après standardisation sur l'âge et le sexe. A contrario, le recours au médecin spécialiste, toutes spécialités confondues, est en revanche moins fréquent : 38% versus 46% pour le reste de la population(11). On peut également évoquer, mise à part l'inégalité d'accès "primaire" auprès des spécialistes, la qualité des soins (accès "secondaire") qui varie selon l'appartenance sociale : des inégalités par "omission" surviennent du fait de l'inertie d'un système de santé qui méconnaît les inégalités et n'a aucun projet de rattrapages(17).

Maintenant que l'on a défini les critères particuliers des population de patients bénéficiant de la CMU, nous allons essayer d'expliquer, en fonction de chacun de ces critères, la raison de la différence de prescription en général des antiparkinsoniens mise en évidence dans notre étude.

En ce qui concerne les antiparkinsoniens, ces principales molécules sont données surtout pour la maladie de parkinson. En effet, les 3/4 des syndromes parkinsoniens sont dus à une maladie de parkinson, mais il existe aussi des syndromes parkinsoniens pour lesquels un traitement est instauré surtout dans le cadre des syndromes induits par les neuroleptiques. Ainsi, pour instaurer un traitement, il faut déjà initialement diagnostiquer ce syndrome. Cela ne va pas de soi car, dans certaines situations, cela peut conduire à ne pas le reconnaître ou à le porter par excès(6). En effet, plusieurs facteurs de confusion tels que le grand âge, la présence de troubles cognitifs, d'autres troubles moteurs d'origine orthopédique, rhumatologique ou neurologique, de dépression sévère, de tremblement essentiel. C'est pour cela que ce syndrome est souvent confirmé par un spécialiste, mais comme nous l'avons vu précédemment, les bénéficiaires de la CMU consultent plus les médecins généralistes que les spécialistes(11). Ainsi cela pourrait expliquer en partie l'absence de prescription d'antiparkinsoniens.

Une autre explication pourrait être donnée vis-à-vis de l'âge. Les études concordent toutes à dire que l'âge(3) est le principal facteur de risque de la maladie de parkinson. Au vu des raisons principales des prescriptions des antiparkinsoniens, nous allons nous focaliser principalement sur la maladie de parkinson. Elle est rare avant 50 ans et sa fréquence augmente avec le vieillissement. L'âge moyen du diagnostic se situe autour de 75-80 ans. Ainsi, comme nous l'avons dit précédemment, la population des patients sous CMU est plus jeune que la population générale. Donc nous pouvons expliquer en partie la baisse de prescription d'antiparkinsoniens chez cette population par rapport aux prestations de références. En effet, il n'y a que 17% de nouveaux patients(18) qui sont âgés de moins de 65 ans. L'âge moyen au début du traitement et des cas incidents est de 75 ans en 2015.

Le sexe est encore une autre raison aux données obtenues avec cette étude. On observe qu'il y a une faible proportion de prescription d'antiparkinsoniens chez les bénéficiaires de la CMU, ces derniers étant en majorité des femmes. Or, la maladie de parkinson est environ 1.5 fois plus fréquente chez les hommes(9). Cela pourrait donc encore être une des explications au manque de prescription d'antiparkinsoniens.

Autre explication, la démographie de la population. La distribution géographique de la maladie de parkinson est caractérisée par une certaine hétérogénéité spatiale. La maladie de parkinson a une association statistiquement significative avec la population agricole(3). Cela s'explique par l'utilisation des pesticides qui est d'autant plus importante que les superficies des parcelles sont importantes. Cette population agricole ne dépend pas de la CMU, mais de la MSA qui a été incluse dans nos prestations de référence. Ainsi, cela apporte un fort argument pour la différence significative de remboursement entre les deux groupes. En effet, une étude décrivant la survenue de la maladie de parkinson parmi la population agricole (c'est-à-dire affiliés à la MSA) observe une incidence plus élevée de la maladie parmi les agriculteurs, notamment les exploitants agricoles (+13%), en comparaison au reste de la population.

A cela, s'ajoute la zone démographique avec une augmentation de maladie de parkinson dans les zones rurales étant à proximité d'exploitations agricoles. En 2007, une étude a montré une augmentation de la prévalence de maladie de parkinson de 27% dans les cantons caractérisés par les densités les plus élevées en exploitations spécialisées en fruits de vergers et autres cultures permanentes. Mais aussi, en 2012, une étude a permis de mettre en évidence une incidence de la maladie de parkinson plus élevée (+11%) parmi les personnes résidant dans les cantons où la proportion de terres agricoles allouées à la viticulture est la plus forte comparée aux personnes habitant dans les cantons où cette proportion est la plus faible, y compris après exclusion des agriculteurs(19).

Bien d'autres étiologies peuvent être évoquées en lien avec l'agriculture, comme la pollution des eaux de puits et des eaux souterraines qui sont contaminées par les pesticides et ainsi induisent des maladies de parkinson. Tout ceci se retrouve principalement encore une fois dans les zones rurales, où l'on retrouve moins de bénéficiaires de la CMU.

Dans un autre registre, une molécule entraînant l'apparition des symptômes parkinsoniens serait similaire à celle de l'héroïne(20). Ainsi, Les toxicomanes seraient plus sujets à déclarer un syndrome parkinsonien que les non toxicomanes. En recherchant dans les données scientifiques, on remarque une plus forte prévalence de toxicomanes chez les patients sous CMU(21). En effet, il y a environ 2 à 3 fois plus d'usagers qui se présentent dans les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques chez les usagers de drogues (CAARUD). Ainsi cela irait à l'encontre de nos résultats qui retrouvent beaucoup moins de prescriptions totaux d'antiparkinsoniens. Cependant, cela pourrait expliquer le fait

qu'il y ait une disparité dans les différentes prescriptions tels que le Tropatepine ou le Trihexyphenidyl qui sont des anti parkinsoniens mais pouvant être instaurés dans le cadre de syndrome parkinsonien induit par des neuroleptiques. Ainsi nous approchons l'un des biais de notre étude, un biais d'information sur les raisons de prescriptions des molécules.

Nous avons trouvé d'autres raisons d'apparitions de maladie de parkinson comme une diète riche en gras ou contenant beaucoup de calories ou de fer, ou à la consommation de produits laitiers probablement en lien avec leur teneur en gras animal ou par la présence de pesticides. Mais également les traumatisés crâniens, et même une hypothèse de l'existence de personnalités plus susceptibles de développer la maladie de parkinson est aussi suggérée, comme les personnes introverties, conservatrices, passives, anxieuses ou négatives seraient plus souvent atteintes(20). Cependant ces caractéristiques pourraient représenter des symptômes très précoces de la maladie plutôt que des facteurs de risques. Et vu le manque de données que nous avons sur ces sujets-là, un autre biais de sélection, nous ne pouvons nous en servir dans notre étude.

Nous n'avons pas encore évoqué les facteurs protecteurs de la maladie de parkinson pouvant influencer la répartition dans nos deux populations. Il s'agit notamment du tabagisme, de la consommation en caféine et de l'utilisation d'une médication anti-inflammatoire.

Bien que la cigarette ait beaucoup d'effets néfastes, elle aurait la propriété d'être protectrice sur cette pathologie. Le risque serait effectivement diminué de moitié et l'effet protecteur serait proportionnel à l'intensité du tabagisme(20). La nicotine pourrait stimuler la production de dopamine, avoir un effet antioxydant ou affecter l'activité de l'oxydase B de monoamine(22). En sachant qu'il y a deux fois plus de fumeurs parmi les bénéficiaires de la CMU (46% chez les plus de 16 ans contre 25%)(10), cela serait encore un argument pour la différence de remboursement chez les patients CMU.

Tout comme le tabagisme, la consommation de café(20) s'est révélée protectrice. La caféine est sans doute la substance active puisque sa quantité est inversement proportionnelle au risque de développer la maladie de parkinson. Cependant, nous n'avons pas retrouvé de données sur la différence de consommation en caféine dans les deux populations.

Sur le même principe, la consommation d'antioxydants a aussi été étudiée puisqu'elle pourrait avoir un effet protecteur contre le stress oxydatif. De même, des études prospectives l'ont montré(22), la prise de médication anti-inflammatoire non stéroïdienne aurait un effet protecteur. Il existerait également une présomption de protection des hormones sexuelles féminines qui seraient protectrices expliquant ainsi que la fréquence soit moins importante chez ces dernières.

Nous savons que la maladie de parkinson atteint plus particulièrement les personnes âgées. Ces dernières ne sont que minoritairement représentées dans la population sous CMU. Cela s'explique par l'ASPA qui est au dessus du seuil de CMU. Ainsi, ces personnes se retrouvent souvent dans le domaine de l'ACS plutôt que la CMU. Pour cela, il serait intéressant de poursuivre cette étude afin de comprendre le manque de prescriptions chez les patients sous CMU, et se dire que la plupart de ces patients sont âgés et donc bénéficient plutôt de l'ACS(12) et ainsi diminue le nombre de prescriptions d'antiparkinsoniens chez les personnes bénéficiaires de la CMU.

Si l'on en reste aux chiffres, on sait qu'il y a 1.8 fois plus d'Affections Longue Durée (ALD) chez les patients bénéficiant de la CMU, en sachant que l'ALD n°16(23) est la maladie de parkinson et les syndromes parkinsoniens atypiques, nécessitant un traitement antiparkinsonien pendant au moins 6 mois, et accordé pour 10 ans, renouvelable. Cela pourrait également expliquer nos résultats, puisque pour le remboursement de ces médicaments, ils ne sont plus assurés par la CMU.

C'est pour cela que malgré toutes ces explications, au vu de la grande différence de remboursements d'antiparkinsoniens entre les chiffres théoriques et observés, la notion "d'omission" par le médecin ou d'inégalité de prise en charge pourrait expliquer les raisons de différences de prescriptions. En effet, comme nous avons pu l'évoquer précédemment, la qualité des soins peut être différente en fonction de l'appartenance aux groupes de prestations. Cela pourrait bien être une explication à nos résultats. Il faut savoir que les bénéficiaires de la CMU, malgré le nombre plus important de consultations en médecine générale, ont des consultations plus dédiées à des maladies particulières(11) alors que d'autres motifs de consultations apparaissent moins fréquentes. On pourrait se demander si le syndrome parkinsonien ne fait pas partie de ces motifs de consultations, oublié ou sous diagnostiqué du fait de la difficulté du diagnostic comme on a pu le voir. Mais pour vraiment imputer cela à nos résultats, nous manquons de données sur les diagnostics

pouvant être établis au cabinet, en sachant qu'avec leurs consultations à répétition, on pourrait très bien comprendre la minimisation des symptômes des patients.

Après avoir analysé les différentes raisons des différences entre les remboursements théoriques et les remboursements observés, nous allons détailler la répartition des antiparkinsoniens prescrits dans les deux groupes. Nous avons pu voir dans nos résultats que chaque molécule n'était pas prescrite dans la même proportion dans chacun des groupes de prestations. Pour les bénéficiaires de la CMU, nous observons une plus grande proportion de prescription de Pramipexol, de Piribedil, de Tropicane, de Trihexyphenidyl, de Biperidene, de Bromocriptine, de Ropinirole et d'Amantadine. Tandis que dans le groupe en prestation de référence, 4 principes actifs sont surtout prescrits : Rasagiline - Lévodopa, inhibiteur de la décarboxylase et inhibiteur de la COMT - Lévodopa et inhibiteur de la décarboxylase - Apomorphine. Les autres molécules n'ont pas assez de différences significatives pour pouvoir rechercher des explications. Ainsi, nous pouvons donner plusieurs explications à ces résultats.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, certains principes actifs sont donnés uniquement dans la maladie de parkinson et syndrome parkinsonien d'origine neurodégénérative, comme la Rasagiline(24), les Lévodopa avec ou sans inhibiteur de la COMT(25), l'Apomorphine(26), le Pramipexole(27), le Piribedil(28). Tandis que d'autres molécules ont d'autres indications à la prescription de ces médicaments, comme le Tropicane(29), le Trihexyphenidyl(30) ou le Biperidene(31) qui sont utilisés dans la maladie de parkinson mais aussi pour traiter les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques. De la même façon, le Bromocriptine(32) est également indiqué en endocrinologie dans les troubles de la prolactine ou du système génito-urinaire. Le Ropinirole(33) est indiqué dans le traitement symptomatique des jambes sans repos. Et l'Amantadine(34) est quant à lui indiqué dans la maladie de parkinson ou les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques ou encore indiqué pour la prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae.

Donc, pour comprendre la plus grande proportion de prescriptions, chez les bénéficiaires de la CMU, des traitements qui n'ont pas que la simple indication de maladie de parkinson et syndrome parkinsonien d'origine neurodégénérative, nous devrions

connaître les indications de prescriptions, mais cela fait partie du biais de notre étude.

Cependant, nous pouvons d'ores et déjà évoquer le fait que la plupart de ces traitements sont prescrits pour les syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques, en sachant que notre population de patients sous CMU est plus sujette aux neuroleptiques. Néanmoins, il y a deux molécules, le Pramipexole et le Piribedil, qui sont proportionnellement plus prescrites que chez les patients en prestations de référence, et qui n'ont pas d'autres indications de prescription. Il n'y a, a priori, pas de raison médicale à leur augmentation de proportion de prescription.

Mais si l'on regarde d'un point de vue financier, les différences de prix pourraient expliquer les raisons de prescriptions particulièrement et proportionnellement plus élevées dans la population en prestations de référence pour certaines molécules comme le Rasagiline ou l'Apomorphine. Ces dernières sont, en effet, proportionnellement plus chères que les autres molécules plus prescrites chez les bénéficiaires de la CMU, comme le Pramipexole ou le Piribedil. Ce critère ne reste qu'une hypothèse qui n'est bien sûr pas possible de vérifier dans le cadre de cette étude.

Toutes ces différences de prescriptions se retrouvent dans les tableaux qui comparent la proportion de CMU observée et de CMU théorique en fonction du nombre de patients (8.8% de la population), avec la même répartition de prescription des molécules antiparkinsoniennes.

V. Conclusion :

Depuis son instauration en 1999, La CMU a très nettement amélioré le recours aux soins des ses bénéficiaires en facilitant l'accessibilité financière aux soins. Ce dispositif est d'autant plus important que la population couverte présente une surmortalité et une surmorbidity.

Cependant, même s'ils consultent plus souvent le médecin généraliste, ils sont moins nombreux à recourir à un spécialiste quand bien même leur pathologie le nécessiterait. Les dépassements d'honoraires plus fréquemment pratiqués par les spécialistes expliquent en partie ce comportement.

Les résultats de cette étude rétrospective observationnelle réalisée en France en 2015 de la prescription des médicaments remboursés par l'assurance maladie en France confirment en effet une disparité de remboursement entre les prestations de références et les patients sous CMU, avec des besoins différents en thérapeutique dans cette population précaire.

Plusieurs hypothèses pouvant expliquer cela ont été évoquées comme la différence de population qui est une population plus jeune avec plus souvent des femmes monoparentales, et une population urbaine, tabagique. Mais aussi une population ouvrière ou employée avec un taux de chômage plus important et non agricole qui ces derniers sont affiliés à la MSA. Cette dernière a été admise dans notre étude avec les prestations de référence. Ainsi, toutes ces données ont été décrites comme des facteurs de prédisposition à l'apparition d'une maladie de parkinson.

En sachant que la maladie de parkinson est responsable des trois quarts des syndromes parkinsoniens, ces données nous permettent d'expliquer en partie la différence de prescription de ces antiparkinsoniens. Cela est d'autant plus important que ces antiparkinsoniens sont surtout prescrits pour les maladies de parkinson puisque la plupart des syndromes parkinsoniens, hors maladie de parkinson, ne réagissent pas aux traitements.

Néanmoins, plusieurs autres facteurs peuvent être contradictoires avec les résultats de notre étude.

Cette population sous CMU a une consommation plus importante de toxiques que la population générale. Et, comme nous l'avons évoqué, cela peut induire un syndrome parkinsonien par la suite par mimétisme moléculaire ou bien par la prise de neuroleptiques dans les suites de prise en charge. Ainsi, si l'on suit ce raisonnement, il devrait y avoir plus de syndromes parkinsoniens et donc plus d'antiparkinsoniens prescrits. Tout ceci peut peut-être expliquer la différence de proportion de prescription des antiparkinsoniens avec une plus forte consommation d'antiparkinsoniens qui sont indiqués dans les syndromes de parkinson induits par les neuroleptiques comme le Tropatepine ou le Trihexyphenidyl.

De plus, le manque de recours aux spécialistes peut être lié à une raison financière, mais peut également être dû à une "omission" des médecins généralistes d'adresser les patients bénéficiaires de la CMU, ou du manque de diagnostic chez ces patients. En effet, ces derniers consultant plus souvent, les médecins généralistes peuvent négliger en quelques sortes certains symptômes, du fait des consultations à répétition, et ainsi passer à coté du diagnostic.

Ajouté à cela, lorsque l'on regarde le prix de chaque molécule d'antiparkinsonien, on remarque que les molécules les plus chères ont été principalement remboursées dans la population de prestation de référence que chez les patients sous CMU. Nous pouvons nous interroger sur l'égalité de la prise en charge des patients en fonction de leur statut social. Surtout lorsque l'on regarde la différence de prescription du Pramipexole et du Piribedil qui iraient en faveur de l'hypothèse d'un défaut d'accès aux soins, au vu de leurs indications spécifiques.

Ainsi, si nous voulions approfondir notre recherche, nous devrions éviter les biais de sélection et d'informations que nous avons, en connaissant les indications de prescription des antiparkinsoniens, les caractéristiques par genre et par tranche d'âge. L'accès à des données comprenant le genre, l'âge, la Dose Définie Journalière (ou Defined Daily Dose) devrait aider à répondre plus précisément à nos constatations, et cela pourrait être l'objet d'une future étude.

VI. Bibliographie :

1. 2003 - L'impact de la CMU sur la consommation individuel.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er229.pdf>
2. Jess N. Les effets de la couverture maladie universelle complémentaire sur le recours aux soins. 2015;6.
3. Carcaillon-Bentata L. Épidémiologie de la maladie de Parkinson, données nationales / Epidemiology of Parkinson's disease, French national data. :43.
4. chiffres_cles_ed_2016_web.pdf [Internet]. [cité 4 août 2018]. Disponible sur: http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/chiffres_cles_ed_2016_web.pdf
5. ReferencesCMU61.pdf [Internet]. [cité 4 août 2018]. Disponible sur: <http://www.cmu.fr/fichier-utilisateur/fichiers/ReferencesCMU61.pdf>
6. Tison F. Démarche diagnostique et nosologie des syndromes parkinsoniens. Médecine thérapeutique. 10 mars 1997;3(3):187- 96.
7. Defebvre L. La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés. Médecine Nucléaire. 1 juin 2007;31(6):304- 13.
8. Fréquence de la maladie de Parkinson en France / 2018 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: <http://inv.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Frequence-de-la-maladie-de-Parkinson-en-France>
9. Fréquence de la maladie de Parkinson [Internet]. [cité 9 oct 2018]. Disponible sur: <https://dataviz.santepubliquefrance.fr/parkinson/>
10. Etat de santé des bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire en 2002. 2002;6.
11. Allonier C. Les bénéficiaires de la CMU-C déclarent plus de pathologies que le reste de la population. Résultats des enquêtes ESPS 2006-2008. :8.
12. ReferencesCMU62.pdf [Internet]. [cité 14 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.cmu.fr/fichier-utilisateur/fichiers/ReferencesCMU62.pdf>
13. 2002 - Etat de santé des bénéficiaires de la couverture m.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes76.pdf>
14. fiche18.pdf [Internet]. [cité 14 nov 2018]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche18.pdf>

15. Santé et instabilité professionnelle : résultats issus des centres d'examens de santé de l'assurance-maladie - PDF Free Download [Internet]. kundoc.com. [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <https://kundoc.com/pdf-sante-et-instabilite-professionnelle-resultats-issus-des-centres-dexamens-de-san.html>
16. Points_de_repere_n__8.pdf [Internet]. [cité 14 nov 2018]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n__8.pdf
17. Lombrail P. Inégalités de santé et d'accès secondaire aux soins. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. 1 févr 2007;55(1):23- 30.
18. Moisan F. FRÉQUENCE DE LA MALADIE DE PARKINSON EN FRANCE EN 2015 ET ÉVOLUTION JUSQU'EN 2030 / FREQUENCY OF PARKINSON'S DISEASE IN FRANCE IN 2015 AND TRENDS TO 2030. :13.
19. Zayed J, Ducic S, Campanella G, Panisset JC, André P, Masson H, et al. Facteurs environnementaux dans l'étiologie de la maladie de Parkinson. Canadian Journal of Neurological Sciences. août 1990;17(3):286- 91.
20. Blackburn D. HYPOTHÈSE D'UNE ÉTIOLOGIE ENVIRONNEMENTALE DE LA MALADIE DE PARKINSON : CONNAISSANCES ACTUELLES ET DONNÉES DISPONIBLES AU QUÉBEC. :102.
21. Cadet-Taïrou A. Résultats ENa-CAARUD 2010. 2010;6.
file:///C:/Users/Joshua/Zotero/storage/MRIQ8G2T/Cadet-Taïrou%20-%202010%20-%20Résultats%20ENa-CAARUD%202010.pdf
22. Lau LM de, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. The Lancet Neurology. 1 juin 2006;5(6):525- 35.
23. gp_parkinson_10818_001_008.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/gp_parkinson_10818_001_008.pdf
24. CT-13767_AZILECT_PIS_RI_Avis2_CT13767.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13767_AZILECT_PIS_RI_Avis2_CT13767.pdf
25. CT-14133_SINEMET_PIS_RI_Avis2_CT14133.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14133_SINEMET_PIS_RI_Avis2_CT14133.pdf
26. CT-15624_APOKINON_PIS_RI_Avis2_CT15624.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15624_APOKINON_PIS_RI_Avis2_CT15624.pdf
27. ct-3918_sifrol_.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3918_sifrol_.pdf

28. CT-16368_TRIVASTAL_PIS_RI_Avis2_CT16368.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16368_TRIVASTAL_PIS_RI_Avis2_CT16368.pdf
29. ct031826.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031826.pdf>
30. CT-15329_ARTANE_PIS_RI_Avis1_CT15329.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15329_ARTANE_PIS_RI_Avis1_CT15329.pdf
31. Lp A. chlorhydrate de bipéridène. :6. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15343_AKINETON_PIS_RI_Avis1_CT15343.pdf
32. CT-10946_PARLODEL_PIC_avis2_CT10946.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-10946_PARLODEL_PIC_avis2_CT10946.pdf
33. adartrel_-_ct-9292.pdf [Internet]. [cité 28 nov 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/adartrel_-_ct-9292.pdf
34. CT-11115_MANTADIX_avis1_CT11115.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-11115_MANTADIX_avis1_CT11115.pdf

VII. Annexes :

SERMENT D'HIPPOCRATE :

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !