AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2017

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 1er décembre 2017, sur un sujet dédié à :

INTERETS DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES D'ADOPTER UNE STRATEGIE DE DEVELOPPEMENT CENTREE SUR LE PATIENT : CAS DE LA MALADIE DE PARKINSON

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Charlotte GROSS

née le 29 septembre 1988

Membres du Jury

Président de thèse :	Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Professeur des Universités
Co-directeurs de thèse :	Christine CAPDEVILLE-ATKINSON Fanny NEIGER	Professeur des Universités Pharmacien
Juges :	Karine LAMIRAUD	Professeur d'Economie de la Santé – ESSEC Business School
	François DUPUIS	Maître de conférences
	Catherine OBRIOT	Déléguée départementale de l'association France Parkinson Moselle

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Béatrice FAIVRE
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Conseil de la Pédagogie
Président, Brigitte LEININGER-MULLER
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Président, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Président, Raphaël DUVAL

Responsables de la filière Officine	Caroline PERRIN-SARRADO Julien GRAFOULET
Responsables de la filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsables de la filière Hôpital	Béatrice DEMORE Marie SOCHA
Responsable Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable Pharma Plus ENSGSI	Igor CLAROT
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage	François DUPUIS
Responsable ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Jean-Claude BLOCK
Max HENRY
Alain MARSURA
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS	*Section CNU* *	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie, Biologie cellulaire*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Alexandre HARLE	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Loïc REPPEL ¤	*82*	*Biothérapie*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Reine EL OMAR ¤	*86*	*Physiologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU* *	*Discipline d'enseignement*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86/01*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Marianne PARENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Sabrina TOUCHET	*86*	*Pharmacochimie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	*86*	*Pharmacie clinique*
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

¤ *En attente de nomination*

** <u>Disciplines du Conseil National des Universités</u> :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Aux membres du jury,

Madame Christine Capdeville-Atkinson, pour m'avoir fait l'honneur de vous intéresser à ce sujet et d'accepter la présidence de cette thèse d'exercice, malgré les conditions de distance assez inhabituelles. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère et profonde gratitude.

Madame Fanny Neiger, pour me faire l'immense joie de juger mon travail. Pour m'avoir guidée lors de mon entrée dans le monde de l'industrie pharmaceutique, et pour être présente aujourd'hui à cette soutenance. Je te remercie infiniment.

Madame Karine Lamiraud, pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse et pour m'avoir permis de suivre vos enseignements à l'ESSEC. Grâce à vous, j'en suis sortie grandie et enrichie tant sur le plan professionnel que personnel. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Madame Catherine Obriot, pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Votre engagement au sein de l'Association France Parkinson est un exemple que nombre d'entre nous devrait suivre. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande admiration.

Monsieur François Dupuis, pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse et de m'avoir accordé du temps. Veuillez trouver ici l'expression de ma considération.

À toute ma famille,

Vous m'avez toujours soutenue et sans votre amour inconditionnel, je n'en serais pas là aujourd'hui.

En particulier, mes parents, mes sœurs, mes grands-parents et les pupis, vous avez toujours crus en moi et vous me suivez, quoi qu'il arrive, dans toutes mes aventures.

À Arthur, pour ta patience au quotidien, ta joie de vivre et ton amour.

À tous mes amis pour leurs richesses, leur amitié et sans qui la vie ne serait pas la même.

À tous, MERCI.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION 5

II. CONTEXTE 6

A. Mondial 6

1. Un marché mondial de 1 069 milliards de dollars 6
2. Une forte croissance portée par les pays développés 6
3. 2015 : une année record pour le business développement 7
4. Des pertes massives de brevets, des génériques en hausse 7
5. Durcissement des conditions d'accès et du maintien sur le marché[4] 8
6. Un renforcement de la pharmacovigilance en post-AMM[4] 8
7. Le développement des évaluations Health Technology Assesment (HTA) 8
8. Une population vieillissante 9
9. L'émergence du pouvoir des patients 9
10. L'ancien et le nouveau modèle des grands laboratoires pharmaceutiques 10

B. National 12

1. Une évolution du chiffre d'affaires France fortement contrainte 12
2. Le déficit de l'assurance maladie 14
3. Le contrat de performance 14
4. Les politiques de prévention et d'éducation pour la santé 16
5. Durcissement d'accès au marché 16
6. Une population qui vieillit, des Affections Longues Durées qui augmentent 17
7. Un climat de défiance : réputation des laboratoires pharmaceutiques 18

C. La maladie de Parkinson 20

1. Définition 20
2. Épidémiologie 20
3. Étiologies 21
4. Symptômes et diagnostic 21

5. Évolutions et complications 23
6. Traitements 23
7. Prise en charge 26
8. Les différents acteurs dans la maladie de Parkinson 27
a. Le patient 27
b. Les aidants 28
c. Les associations 28
d. Les professionnels de santé impliqués 29
e. L'industrie pharmaceutique....30
f. L'état et les organismes payeurs 30
III. LA MALADIE DE PARKINSON : COÛTS, ENJEUX ET ENGAGEMENTS 32
A. Impact de la maladie pour le patient 33
B. Impact de la maladie pour l'entourage....34
C. Les 10 besoins thérapeutiques prioritaires des patients 36
D. Impact économique de la maladie de Parkinson....38
E. Les enjeux de l'amélioration de l'observance pour les pathologies chroniques 39
F. Action des associations 40
G. Engagement de l'état 41
H. Engagement des laboratoires....42
1. Le programme AGIR-PARK....42
2. Le programme SODUPARK 43
3. Le Parkinson's Well-Being Map 44
IV. DISCUSSION.... 45
V. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES DANS LA MALADIE DE PARKINSON 47
VI. RECOMMANDATIONS 50
VII. CONCLUSION 51
VIII. BIBLIOGRAPHIE 52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les principaux marchés pharmaceutiques dans le monde en 2005 et 2015. 6

Tableau II : Projections des dépenses et croissances globales par région et type de spécialité en 2021. 8

Tableau III : Chiffre d'affaires des médicaments (en prix fabricant hors taxes et en millions d'euros). 13

Tableau IV : Solde du régime général et du Fonds de solidarité vieillesse de 2012 à 2017. .14

Tableau V : Groupes médicamenteux utilisés dans la prise en charge de la maladie de Parkinson et leurs principaux effets secondaires. 26

Tableau VI : Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson 30

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution du Chiffre d'affaires des médicaments *(en prix fabricant hors taxes et en milliards d'euros).* 13

Figure 2 : Analyse médicalisée des dépenses de santé de 2013.....18

Figure 3 : Le Parkinson's Well-Bein Map, ...44

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ALD : Affection Longue Durée

ANSM : Agence nationale de Sécurité du Médicament

CAPI : Contrats d'Amélioration des Pratiques Individuelles

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

EMA: European Medicines Agency

EPDA: European Parkinson's Disease Association

FDA: Food and Drug Administration

FFGP : Fédération Française des Groupements de Parkinsoniens

HTA : Health Technology Assesment

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONDAM : Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie

R&D : Recherche et Développement

TIC : Technologie de l'Information et de la Communication

I. INTRODUCTION

Le but de ma thèse est de prouver aux laboratoires pharmaceutiques que leur stratégie de développement doit être centrée sur le patient dans le cadre de la maladie de Parkinson.

Ce travail se limitera au cas de la maladie de Parkinson en France.

Aujourd'hui, les mutations démographiques, épidémiologiques et économiques entraînent des transformations du marché pharmaceutique obligeant les laboratoires à revoir leur stratégie de développement.

De plus, le patient est devenu un véritable acteur de sa santé. Mieux informé et plus exigeant, sa relation avec le médecin a évolué, ses besoins et ses comportements vis-à-vis du médicament et de l'industrie ont changé.

Ces changements générèrent d'immenses opportunités pour l'industrie pharmaceutique notamment dans le cadre des pathologies chroniques et en particulier pour la maladie de Parkinson.

Nous allons voir ensemble pourquoi et comment dans un environnement en pleine mutation, l'industrie pharmaceutique doit orienter sa stratégie de développement sur le patient.

Nous étudierons dans un premier temps, le contexte mondial et le contexte national afin de comprendre les changements face auxquels l'industrie pharmaceutique doit faire face, puis nous nous intéresserons au cas de la maladie de Parkinson et définirons ensemble les problèmes et les solutions que peuvent apporter les laboratoires pharmaceutiques.

Enfin, nous terminerons sur les intérêts d'adopter une stratégie centrée sur le patient et proposerons des recommandations pour les laboratoires pharmaceutiques engagés dans la maladie de Parkinson.

II. CONTEXTE

A. Mondial

1. Un marché mondial de 1 069 milliards de dollars

En 2015, le marché pharmaceutique mondial est évalué à environ 1 069 milliards de dollars de chiffre d'affaires, en croissance de 8.9% par rapport à 2014 (Tableau I). Le marché américain (États-Unis) reste le plus important avec 49% du marché mondial, loin devant les principaux marchés européens (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni et Espagne), qui réalisent 16% du marché mondial, le Japon (8%) et les pays émergents (Chine et Brésil), 10% de part de marché. La France est, en 2015, le deuxième marché européen derrière l'Allemagne.(1)

Tableau I : Les principaux marchés pharmaceutiques dans le monde en 2005 et 2015.

Source : IMS Health

LES PRINCIPAUX MARCHÉS PHARMACEUTIQUES DANS LE MONDE EN 2005 ET 2015

	En % du marché mondial en 2015	En % du marché mondial en 2005
États-Unis	46,3 %	44,6 %
Chine	8,4 %	nd
Japon	8,0 %	10,7 %
Allemagne	4,6 %	5,6 %
France	3,5 %	5,4 %
Italie	3,0 %	3,5 %
Royaume-Uni	2,7 %	3,3 %
Espagne	2,2 %	2,7 %
Canada	2,0 %	2,4 %
Brésil	1,9 %	nd

nd : non disponible

Source : IMS Health.

2. Une forte croissance portée par les pays développés

Le marché pharmaceutique mondial a encore de beaux jours devant lui. Selon l'étude Intelligence 360 2016 du cabinet IMS Health, les ventes devraient continuer à augmenter d'ici 2020 pour atteindre plus de 1 400 milliards de dollars. Cette forte croissance attendue tient principalement à la vague de lancement de produits innovants dans les pays développés. Entre 2016 et 2020, ce sont 225 nouvelles molécules qui sont attendues (contre 184 entre 2011 et 2015). Leurs ventes compenseront la perte de 190 milliards de chiffre d'affaires due aux pertes de brevets d'ici à 2020.

En effet, à la différence de la décennie passée, « l'essentiel de la croissance du marché proviendra d'Amérique du Nord, d'Europe et du Japon et seulement pour une faible part des pays émergents » a souligné le président d'IMS Health France, Vincent Bildstein. Non que ces marchés aient perdu de leur dynamisme mais ce sera une croissance essentiellement en volume. « Même s'ils restent attractifs, les marchés émergents ne sont plus l'eldorado de ces dernières années » a expliqué Vincent Bildstein.

En termes de classes thérapeutiques, excepté les maladies transmissibles, qui regroupent plusieurs pathologies (HIV, hépatite…) et qui pèseront 15% du marché mondial, c'est l'oncologie qui dominera la pharmacie mondiale en 2020, avec 11% du marché, suivie par le diabète (10%), du fait notamment de l'explosion de l'épidémie dans les pays émergents.(1)

3. 2015 : une année record pour le business développement

Les activités de business développement ont enregistré un net regain en 2015, année record en termes de nombre de fusions/acquisitions et d'accords de licence signés entre laboratoires. En particulier, les géants américains de la pharmacie Pfizer et Allergan se sont rapprochés, dans une fusion de 160 milliards de dollars, donnant naissance au numéro un mondial du secteur.

L'industrie pharmaceutique poursuit également son processus de spécialisation, sur des axes thérapeutiques, segments de marché ou types de produits jugés clés : les laboratoires développent des stratégies de niche, focalisées sur les domaines dans lesquels ils estiment pouvoir être les meilleurs.(1)

4. Des pertes massives de brevets, des génériques en hausse

« Le marché mondial demeure confronté aux pertes de brevets, avec environ 190 milliards de dollars de chiffre d'affaires impactés dans les cinq ans », estime Stéphane Sclison, Directeur de la stratégie d'IMS Health France.(2)

La montée en puissance des génériques, liée aux expirations de brevets et au renforcement des politiques de régulation des dépenses pharmaceutiques remboursables, dessine une segmentation des marchés pharmaceutiques mondiaux (Tableau II).

Elle s'explique aussi par leur fort taux de pénétration dans les pharmerging.(3)

Les gouvernements ne peuvent pas prendre en charge et les populations n'ont pas le pouvoir d'achat pour les médicaments de spécialité, trop chers. Cela signifie que les prix doivent s'adapter au pouvoir d'achat, plus modeste dans ces pays.

Les obstacles tels que le prix et l'accès au marché ne font pas des pharmerging des marchés intéressants pour les laboratoires pharmaceutiques pour le lancement d'un nouveau médicament. Ce sont alors les génériques, les Over The Counter (OTC) et les premiers soins qui s'y développent.

Tableau II : Projections des dépenses et croissances globales par région et type de spécialité en 2021.

Source : IMS Market Prognosis, Outlook for Global Medicines through 2021, décembre 2016

Spending 2021 US$	Original Brands	Non-Original Brands	Unbranded	Other Products	Total US$Bn
Global	56%	22%	12%	10%	$1,455–1,485Bn
Developed	69%	14%	12%	5%	$975–1,005Bn
Pharmerging	22%	42%	14%	22%	$315–345Bn
Rest of World	51%	27%	8%	14%	$130–160Bn

Les génériques représentent une large part du marché en termes de volume et de valeur.

5. Durcissement des conditions d'accès et du maintien sur le marché[4]

Les agences de santé se révèlent de plus en plus frileuses quant à la délivrance des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) (notamment la Food and Drug Administration) avec pour conséquence pour l'industrie pharmaceutique des homologations retardées, des retraits de produits en cours de développement ou d'enregistrement et des restrictions d'indications décidées par les autorités.

6. Un renforcement de la pharmacovigilance en post-AMM[4]

Les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de transmettre aux autorités sanitaires les déclarations immédiates d'effets indésirables. Les agences de santé ont alors les moyens d'engager des procédures pour faire retirer le produit considéré comme dangereux.

Toutefois, les laboratoires pharmaceutiques préfèrent retirer volontairement leurs produits ou en interrompre le développement ou l'enregistrement plutôt que d'écorner leur image dans l'opinion publique.

7. Le développement des évaluations Health Technology Assesment (HTA)

Ces évaluations tendent à fournir des recommandations pour le remboursement ou l'usage du médicament et poussent à la rationalisation de la dépense pharmaceutique.[5]

Les exigences et les attentes des autorités de santé sont différentes en fonction des pays, obligeant l'industrie pharmaceutique à apporter des réponses payeurs par payeurs.

8. Une population vieillissante

Selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé, entre 2000 et 2050, le pourcentage de la population mondiale âgée de plus de 60 ans doublera, passant d'environ 11% à 22%. Le nombre de personnes âgées de 60 ans et plus devrait passer de 605 millions à deux milliards pendant cette même période.(6)

9. L'émergence du pouvoir des patients

Au cours des dernières décennies, on a assisté à une croissance rapide de l'utilisation des Technologies de l'Information et de Communication (TIC) qui proposent un éventail de services aux patients. Ceux-ci s'appuient sur les dernières technologies internet qui incluent des sites tels que patientslikeme.com, qui permet aux patients de comparer leurs symptômes et leurs effets indésirables, medhelp.org, où des médecins travaillent ensemble, ainsi que des forums consacrés à certaines maladies, pour les patients qui ont des affections chroniques.

La prochaine étape, dans la révolution surnommée Santé 2.0, est la prolifération de dossiers médicaux électroniques et personnels. Microsoft et Google ont tous les deux lancé des services pour aider les personnes à créer et stocker leur propre dossier médical sur le World Wide Web. Mais il y a de nombreuses autres sociétés, plus petites, qui offrent des services similaires, y compris myPHR.com, medicalrecords247.org et ihealthrecord.org.(7)

L'utilisation des TIC participe à un mouvement d'évolution majeur de la relation entre le médecin, le malade et la maladie. Ils participent à l'émancipation et facilitent l'émergence de patients experts. L'expertise exprimée par les patients relève du quotidien, de l'expérience au jour le jour de la maladie et non spécifiquement de l'acquisition nouvelle d'un savoir scientifique. Le savoir acquis par le patient est expert en ce sens qu'il répond à une meilleure compréhension d'une condition, d'un problème, dans le cadre de vie du patient et non dans un cadre professionnel.

« La relation médecin-patient se caractérise par trois grandes phases qui suivent les évolutions de la société. Dans la première, celle du « patient », le savoir est détenu par le médecin seul qui a prêté le serment d'Hippocrate. La seconde phase correspond au « post patient », le malade s'interroge sur sa condition et les prescriptions médicales auxquelles il peut préférer des médecines alternatives. Aujourd'hui, le patient devient «néo-consommateur», il s'inscrit dans une démarche proactive et s'approprie les connaissances médicales.»(8)

C'est essentiellement le patient chronique qui devient expert, en franchissant un pas de plus dans l'information, la connaissance et la formation. Dans le cas d'une maladie chronique, la qualité de vie du patient sera « impactée » par le choix thérapeutique. En particulier, l'observance de ce choix sera d'autant plus grande que le patient aura participé à la décision.(9)

10. L'ancien et le nouveau modèle des grands laboratoires pharmaceutiques

Le modèle du blockbuster s'essouffle. Tout d'abord, l'industrie est entrée dans une phase de « crise » de l'innovation, les coûts de recherche et développement (R&D) augmentent de manière continue alors que le nombre d'AMM délivrées diminue, rendant le renouvellement des blockbusters délicat. De plus, il s'agit le plus souvent de « Me too »[1], autrement dit des améliorations par rapport à un produit déjà existant, représentant moins de risques de rejet d'AMM par les autorités, un accès au marché plus rapide et des coûts de R&D moins élevés pour les laboratoires.

La difficulté à innover est amplifiée par les agences du médicament qui deviennent plus sévères face aux effets secondaires, notamment suite à plusieurs affaires retentissantes (Affaire du Vioxx aux États-Unis ou l'affaire du Médiator en France)

Pour renouveler leur portefeuille produit, les laboratoires ont investi massivement dans les biotechnologies. En effet, la part des produits issus des biotechnologies a augmenté, mais leur nombre n'a pour l'instant pas été suffisant pour compenser la baisse de la productivité.(10)

Un autre problème est la concurrence des génériques et le contrôle plus strict des prix et remboursements par les États dû aux déficits publics.

Face à cette crise du modèle blockbuster, l'industrie pharmaceutique est à la recherche d'un nouveau souffle et de nouveaux relais de croissance. Elle a choisi de se rediversifier et de tenter de contrôler de nouveaux marchés, à savoir essentiellement les marchés des pays émergents, le marché des génériques, les biotechnologies et les médicaments orphelins.

Les marchés des génériques et émergents sont en croissance, il paraît donc logique que les laboratoires s'y intéressent. Qui plus est, en contrôlant le marché des génériques, on limite les effets de la concurrence avec les entreprises spécialistes des génériques.

---

[1] De façon générale, un « Me too » (moi aussi) est un produit conçu non pas en fonction des attentes des consommateurs, mais directement à partir des caractéristiques d'un produit concurrent, généralement leader sur son marché. Ici, le terme désigne un médicament censé être nouveau alors qu'il n'est qu'une amélioration à la marge de l'ancien.

Mais la vraie nouveauté est l'attention portée aux médicaments orphelins et à la « médecine personnalisée » : il s'agit de développer des produits issus des biotechnologies et de la génomique qui soient « personnalisés » selon le profil génétique des patients et dédiés à des maladies rares. Cette stratégie, outre qu'elle permet de se « racheter » une image, est potentiellement rentable. Les consultants parlent même d'un modèle de blockbuster de niche. En effet, bien que s'adressant à des marchés plus petits, comme ces produits sont liés à des maladies graves et sont moins facilement copiables par les génériqueurs, cela permet aux firmes d'imposer des prix très élevés pour chacune des niches.

En termes d'exemples, nous pouvons citer le rachat par Sanofi-Aventis de Genzyme, leader des médicaments orphelins ou le laboratoire Roche qui commence à développer des activités de diagnostic pour améliorer la sélection des patients en essais cliniques, et ainsi réduire les risques d'échecs et d'effets secondaires.

L'ancien modèle était donc axé sur des lancements de « Mee too » dans les pays développés sur le secteur des premiers soins et sur l'innovation dans des pathologies très répandues.

Aujourd'hui, les stratégies d'adaptation et de développement des laboratoires sont différentes :

A court terme : réduire les coûts, se focaliser sur les segments à forte valeur ajoutée, se développer dans les pays émergents, contrôler les génériques et se recentrer vers la médecine « de spécialité ».

A moyen et long terme : Réorganiser la R&D, intégrer les nouvelles technologies, collaborer avec les organismes payeurs.

B. National

1. Une évolution du chiffre d'affaires France fortement contrainte

Les lois de financement annuelles de la Sécurité sociale organisent l'équilibre entre les dépenses et les recettes de l'Assurance maladie autour de quatre grandes enveloppes (médecine ambulatoire, hôpitaux soumis à la tarification à l'activité, autres établissements de soins et établissements médico-sociaux). La mise en place, depuis 2004, de plans annuels de baisse des prix a eu une incidence forte sur la croissance du chiffre d'affaires du médicament remboursable.(11)

La régulation économique du médicament se fait dans un cadre conventionnel État/industrie. L'accord-cadre définit un cadre de soutien au progrès thérapeutique au service du patient, et donne une meilleure lisibilité à moyen terme à la politique du médicament. Ces dernières années, la multiplication des intervenants et la diversité des outils mis en place par les pouvoirs publics avec les baisses de prix, l'essor des génériques, les référentiels de bon usage, le durcissement des critères d'évaluation par la commission de la transparence et le début d'encadrement des prescriptions hospitalières, renforcent la maîtrise de la dépense, et par conséquent limitent la croissance du chiffre d'affaires (Tableau III).

Le chiffre d'affaires (exprimé en prix fabricant hors taxes) réalisé en France par les entreprises du médicament en 2015 est de 53,2 milliards d'euros, dont 25,4 milliards d'euros à l'exportation.

En 2015, le chiffre d'affaires en médicaments en ville s'est élevé à 20,2 milliards d'euros (en prix fabricant hors taxes), soit – 0,2% par rapport à 2014.

Le marché des médicaments remboursables a vu son chiffre d'affaires décroître de 0,9 % entre 2015 et 2014, les volumes enregistrant un recul de - 0,8 % (Figure 1). Le marché hospitalier a, quant à lui, très légèrement progressé de + 0,4 % par rapport à 2014, année au cours de laquelle le marché avait fortement augmenté suite à l'arrivée des nouveaux traitements de l'hépatite C. Au niveau des exportations de médicaments, celles-ci sont en croissance de + 1,5 %, soit un montant global de 25,4 milliards d'euros.

Tableau III : Chiffre d'affaires des médicaments (en prix fabricant hors taxes et en millions d'euros).

Source : LEEM d'après Gers et statistiques douanières, 2016

Année	CA remboursable Métropole	CA non remboursable Métropole	CA Officine Métropole	CA Officine DOM	CA Hôpital France entière	CA France entière	CA export(1)	Total CA (hors taxes)
1990	7 661	784	8 444	-	1 143	9 588	2 096	11 684
1995	10 420	1 052	11 472	-	1 877	13 348	4 029	17 378
2000	13 507	1 128	14 635	-	2 598	17 233	9 621	26 854
2005	18 134	1 304	19 438	-	4 384	23 822	16 747	40 569
2010	19 626	1 900	21 526	454	5 890	27 870	24 133	52 003
2011	19 682	1 919	21 601	471	5 900	27 972	22 030	50 002
2012	19 076	2 025	21 101	479	6 100	27 680	25 286	52 966
2013	18 642	1 961	20 603	463	6 200	27 266	26 299	53 565
2014	18 362	1 904	20 266	464	7 100	27 830	25 028	52 858
2015	**18 193**	**2 038**	**20 231**	**462**	**7 128**	**27 821**	**25 405**	**53 226**

(1) Y compris sérums et vaccins.

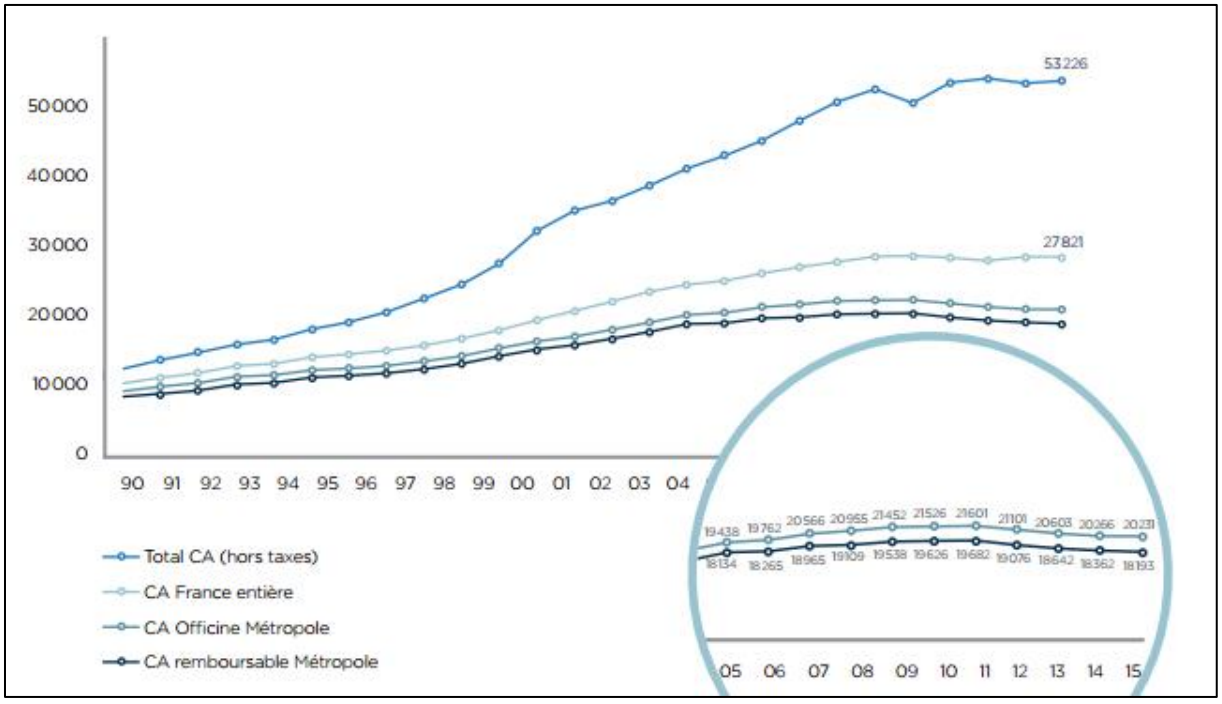


Figure 1 : Evolution du Chiffre d'affaires des médicaments *(en prix fabricant hors taxes et en milliards d'euros).*

Source : LEEM d'après Gers et statistiques douanières, 2016

2. Le déficit de l'assurance maladie

Le solde du régime général s'est élevé à -6,8 milliards d'euros en 2015 soit une amélioration de 2,9 milliards d'euros par rapport à 2014. Le déficit est désormais concentré sur la branche maladie (-5,8 milliards d'euros), qui représente à elle seule 85 % du déficit du régime général, et sur le Fonds de solidarité vieillesse (FSV, -3,9 milliards d'euros) (Tableau IV).

Tableau IV : Solde du régime général et du Fonds de solidarité vieillesse de 2012 à 2017.

Source : Les Comptes de la Sécurité Sociale, Rapport septembre 2016

	2012	2013	2014	2015	2016 (p)	2017 (t)
Maladie	-5,9	-6,8	-6,5	-5,8	-4,1	-8,3
Accidents du travail	-0,2	0,6	0,7	0,7	0,7	0,6
Retraite	-4,8	-3,1	-1,2	-0,3	1,1	2,7
Famille	-2,5	-3,2	-2,7	-1,5	-1,0	-1,3
Régime général	**-13,3**	**-12,5**	**-9,7**	**-6,8**	**-3,4**	**-6,3**
FSV	-4,1	-2,9	-3,5	-3,9	-3,8	-4,0
Vieillesse y compris FSV	-8,9	-6,0	-4,6	-4,2	-2,7	-1,3
Régime général + FSV	**-17,5**	**-15,4**	**-13,2**	**-10,8**	**-7,1**	**-10,3**

L'amélioration de la situation de la branche maladie traduit notamment une meilleure maîtrise des dépenses, la progression des dépenses de l'Assurance maladie ayant été limitée à 2 %.

Mais la Cour des Comptes émet des réserves.

« Après 13 ans de hausse ininterrompue, la dette sociale a commencé à refluer en 2015, pour s'établir à 156,4 milliards d'euros. Cependant, la partie de la dette financée à court terme, dont le remboursement n'est pas organisé, reste importante et pourrait atteindre jusqu'à 30 milliards d'euros à fin 2019.», explique la Commission des comptes.[12]

3. Le contrat de performance

Longtemps, les laboratoires pharmaceutiques décidaient de la valeur de leurs produits et en fixaient les prix en conséquence. Avec la hausse des coûts des systèmes de santé, les organismes payeurs, incluant les gouvernements et les assureurs privés, sont devenus les derniers arbitres en matière de valeur et de prix, de remboursement et de décision de prescription.

La mise sur le marché français d'un médicament est consécutive à une autorisation de mise sur le marché (AMM), délivrée par les autorités de santé après qu'elles se sont assurées de l'efficacité, de la sécurité et de la qualité du nouveau produit.

La fixation de son prix et le choix des modalités de son remboursement sont négociés dans le cadre d'une convention signée entre le laboratoire pharmaceutique et le Comité

économique des produits de santé (CEPS) après que celui-ci a reçu l'avis consultatif de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu.[13] Le taux de remboursement est fixé par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie.

En France, le pouvoir du « payeur » est ainsi partagé par trois acteurs : la Haute Autorité de santé, l'assurance maladie et l'État.

Ces trois acteurs ont de plus en plus conscience d'être exposés à des risques. L'un d'eux porte sur la valeur réelle du médicament en terme d'efficacité. Il se peut que la spécialité pharmaceutique n'entraîne pas, sur la population traitée, les mêmes effets bénéfiques que ceux qui avaient été mis en avant au moment de la demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables. L'efficacité et les risques ont toutes les chances d'être différents en pratique réelle de ce qu'ils étaient dans le cadre d'une recherche clinique et cela pour trois raisons : l'observance est toujours meilleure dans le cadre d'un essai qu'elle ne l'est dans la vie courante, les populations incluses ne sont pas représentatives de la population cible et les malades, recrutés sur la base de critères d'inclusion extrêmement restrictifs, reflètent mal la diversité des cas pris en charge en pratique médicale quotidienne. Le payeur risque donc de payer au « prix fort » des produits qui, en pratique quotidienne, se révèlent beaucoup moins performants qu'ils ne prétendaient l'être au moment de la négociation.

L'approche qui se développe aujourd'hui consiste précisément à acheter des résultats constatés (c'est-à-dire de la valeur) et à ne payer ainsi que les produits qui ont fait leurs preuves d'efficacité. Il s'agit du « contrat de paiement à la performance ». À travers ces nouvelles modalités, la fixation du prix impose un remboursement partiel ou total du laboratoire pharmaceutique au « payeur » en cas d'échec constaté sur des critères dûment précisés et contractuels.

Les laboratoires pharmaceutiques devront donc prouver que leurs médicaments fonctionnent réellement, apportent une forte valeur ajoutée et sont meilleurs que d'autres traitements existants.

Ils devront réfléchir au prix de leur produit plus tôt dans la phase de développement, et dans un deuxième temps, diminuer le risque de leur portefeuille commercial en cessant le développement des produits risquant de ne pas fournir de preuves d'efficacité en pratique réelle.

Pour faire face aux multiples enjeux du secteur de la santé, les laboratoires pharmaceutiques et les organismes payeurs doivent collaborer entre eux car la rémunération

de la performance et l'analyse comparative de l'efficacité les obligeront à travailler ensemble afin de réussir à améliorer les résultats de santé des patients, et à prouver leur rentabilité.

Regagner la confiance des organismes payeurs et de l'opinion publique est donc l'enjeu majeur de l'industrie pharmaceutique.

4. Les politiques de prévention et d'éducation pour la santé

En France, l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé est un établissement public administratif créé par la loi du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. C'est un acteur de santé publique chargé de mettre en œuvre les politiques de prévention et d'éducation pour la santé dans le cadre plus général des orientations de la politique de santé publique fixées par le gouvernement.

Ces politiques de santé publique ont pour objectif d'améliorer l'état de santé de la population en évitant l'apparition, le développement ou l'aggravation des maladies ou accidents et en favorisant les comportements individuels et collectifs pouvant contribuer à réduire le risque de maladie et d'accident.[14]

Afin d'aider la population à adopter des modes de vie et des comportements qui préservent et améliorent la santé, l'Institut conçoit et met en œuvre de nombreux dispositifs d'information et de communication de prévention sur les grandes priorités de santé publique.

La prévention en matière de santé repose à la fois sur la sensibilisation et l'implication de chaque individu, la formation de l'ensemble des professionnels concernés mais aussi la promotion des conditions de vie et de travail propices à un bon état de santé de la population.

Dans le contexte actuel, la prévention est porteuse de beaucoup d'espoirs en termes d'amélioration de la durée comme de la qualité de la vie mais aussi en termes de réduction des moyens alloués au soin.

5. Durcissement d'accès au marché

Un médicament ne peut être commercialisé que s'il a reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des autorités sanitaires françaises (Agence nationale de Sécurité du Médicament) ou européennes (European Medicines Agency). Cette autorisation est délivrée à la suite d'un processus strict d'études contrôlées, destinées à démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

Un médicament est admis au remboursement par décision ministérielle après avis d'une commission scientifique : la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé

(HAS), qui apprécie le SMR (Service Médical Rendu), et évalue l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu), c'est-à-dire le compare aux traitements déjà disponibles. Son prix est fixé par le comité économique des produits de santé (CEPS).[15]

Il y a une réévaluation systématique du médicament après sa commercialisation : L'ANSM dispose avec l'article 6 du projet de loi, de la possibilité de demander dès l'AMM, des études de sécurité ou d'efficacité. La non-communication de ces données pourra faire l'objet de sanctions administratives.[16]

L'article 7 prévoit la possibilité de suspendre ou modifier l'AMM d'un médicament si celui-ci est nocif ou présente une balance négative entre les bénéfices et les risques. L'ANSM peut demander aux laboratoires de transmettre des données montrant que les rapports bénéfices/risques restent favorables.

6. Une population qui vieillit, des Affections Longues Durées qui augmentent

En 2015, l'Assurance-maladie a recensé 10,1 millions de personnes affiliées au régime général de l'Assurance Maladie bénéficient du dispositif des affections de longue durée (ALD), soit 16,6% des assurés. Il s'agit des patients qui sont pris en charge à 100 % par la Sécurité sociale pour leur maladie, au titre du régime des affections de longue durée, en vigueur depuis 1945. Tous les ans, le nombre de maladies chroniques progresse. Elles représentent 62 % des remboursements de l'Assurance maladie.[17],[18] (Figure 2).

L'accroissement de reconnaissance des cas d'ALD est dû en partie à l'apparition de nouvelles pathologies ainsi qu'à l'amélioration des techniques de dépistage et au vieillissement de la population, la plupart des maladies touchant plus particulièrement les personnes âgées. L'âge moyen des patients en affection de longue durée est de 58 ans. Il dépasse 66 ans pour le diabète et les cancers, et 73 ans pour l'insuffisance cardiaque ou l'hypertension artérielle sévère. La maladie de Parkinson avance rapidement, touchant environ de 119 870 personnes dont l'âge moyen est de 76 ans.[17]

Toutes ces pathologies requièrent des traitements sur des périodes longues et sont souvent coûteux. Ces affections représentent les deux tiers des dépenses de santé remboursées et l'essentiel de leur augmentation ces dernières années.

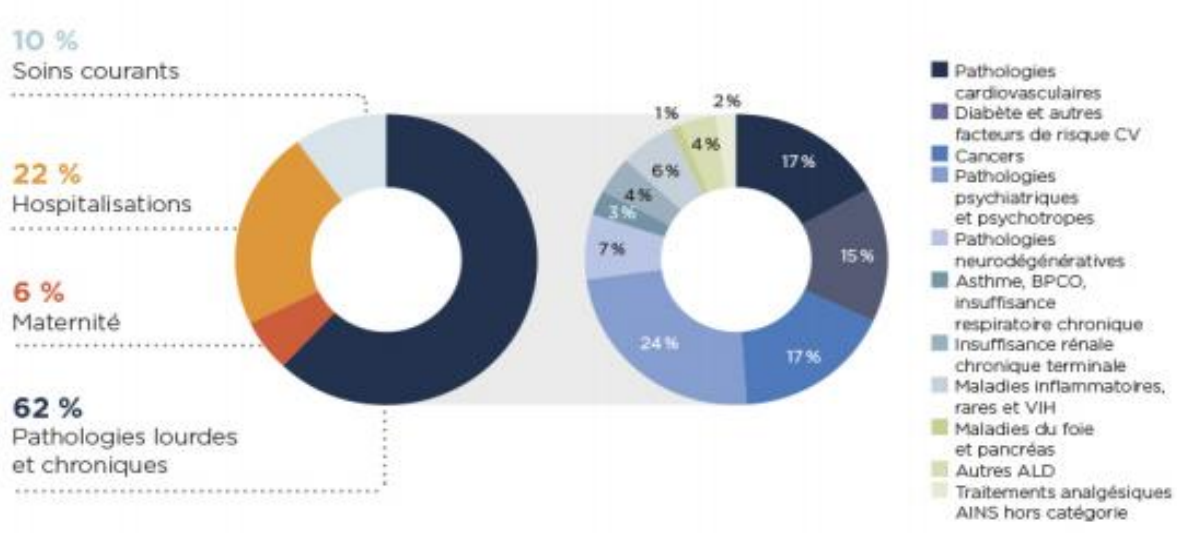


Figure 2 : Analyse médicalisée des dépenses de santé de 2013.

Source : Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'Assurance maladie au titre de 2016, juillet 2015

7. Un climat de défiance : réputation des laboratoires pharmaceutiques

Le développement de la réputation des laboratoires pharmaceutiques est susceptible d'améliorer l'efficience de leurs relations avec leurs parties prenantes et ainsi accroître leur performance financière.

Une étude menée en 2016 place le secteur pharmaceutique en 16ème position avec seulement 4 laboratoires apparaissant dans les 100 premières entreprises les mieux perçues.[19]

Les éléments négatifs le plus souvent reprochés à l'industrie pharmaceutique sont le manque de transparence, le coût excessif de certains médicaments et les niveaux de profits jugés indécents. L'amélioration de la réputation d'un laboratoire pharmaceutique, telle qu'elle est perçue par ses parties prenantes pourrait faciliter : [20]

- Le recrutement et la fidélisation des collaborateurs talentueux

- L'augmentation des ventes du fait d'une préférence et d'une confiance supérieure des médecins et des patients

- La création de partenariats stratégiques

- Les investissements résultant d'une meilleure notation par les analystes financiers

- Les interactions avec les pouvoirs publics dans la délicate question de la régulation économique

- La gestion des périodes de crises

Certaines études ont mis en évidence qu'une meilleure réputation pouvait entraîner la préférence et la fidélité des médecins à certaines marques de médicaments. Cette bonne réputation peut aussi engendrer de meilleures relations avec les pouvoirs publics, davantage d'opportunités de partenariats et une plus grande confiance des investisseurs et des consommateurs. Les laboratoires arrivant à développer une meilleure réputation que leurs concurrents peuvent ainsi espérer améliorer durablement leur performance financière, tant au niveau opérationnel qu'économique.

C. La maladie de Parkinson

1. Définition

Décrite pour la première fois en 1817 par un médecin anglais, James Parkinson, qui lui donna son nom, la maladie de Parkinson est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. (21)

Elle est liée à la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques d'une structure mésencéphalique impliquée dans la régulation de l'activité des noyaux gris centraux, la substantia nigra pars compacta, qui joue un rôle important dans le contrôle de la motricité. Cette perte neuronale est caractérisée par la présence d'inclusions neuronales typiques : les corps de Lewy.

Les corps de Lewy correspondent à des amas pathogènes formés par une protéine : l'α-synucléine. Naturellement présente chez les sujets sains, cette protéine est retrouvée au sein des amas pathogènes sous une forme "malade", présentant un problème de conformation qui favoriserait son agrégation anormale. Il a récemment été montré, chez l'animal, que l'α-synucléine "malade" porte l'information nécessaire et suffisante à déclencher la maladie.(21)

2. Épidémiologie

En France, la maladie de Parkinson se place au second rang des maladies neuro-dégénératives après la maladie d'Alzheimer et est la deuxième cause de handicap moteur après les accidents vasculaires.

En France la maladie de Parkinson touche environ 160 000 personnes[2], on recense 25 000 nouveaux cas par an.(22)

Les hommes sont un peu plus touchés que les femmes (55 hommes pour 45 femmes).

L'âge moyen de début des symptômes se situe entre 44 ans et 66 ans.

Le risque d'être atteint augmente avec l'âge mais 15% des parkinsoniens débutent leur maladie avant 40 ans (début précoce) voire avant 20 (juvénile).(23)

Le vieillissement de la population fait que la maladie a un poids économique grandissant.

[2] Donnée de l'Institut Nationale de Veille Sanitaire en 2012

3. Étiologies

Les causes précises de la maladie de Parkinson sont encore méconnues. Actuellement, les spécialistes penchent pour une origine multifactorielle de la maladie.

Une prédisposition héréditaire semble indiquée par l'existence de familles où la maladie de Parkinson est plus fréquente que dans l'ensemble de la population, en particulier pour les formes les plus précoces de la maladie.

Des études de liaison génétique, surtout dans des grandes familles atteintes de syndromes parkinsoniens, ont permis d'identifier au moins 13 loci et neuf gènes qui sont associés, soit à des formes autosomiques dominantes, soit à des formes autosomiques récessives de maladie de Parkinson. Cependant, l'ensemble des mutations dans ces gènes ne rend compte que de 5 % à 10 % des cas familiaux, la forme la plus commune étant les cas sporadiques. Néanmoins, même en l'absence d'une histoire familiale, une proportion non négligeable des cas dits « apparemment » sporadiques pourrait être due à des altérations dans les gènes identifiés.[24]

Des facteurs liés à l'environnement sont également suspectés, en particulier le rôle déclencheur d'une exposition répétée à certains métaux lourds (plomb, manganèse, cuivre) ou à certains pesticides et autres polluants. Le rôle d'une exposition prolongée à certains herbicides (en particulier chez des personnes présentant une prédisposition génétique) est de plus en plus communément admis : cette maladie est plus fréquente en milieu rural.

4. Symptômes et diagnostic

Le diagnostic est difficile car les symptômes sont d'apparition insidieuse et d'évolution intermittente.

Les trois principaux symptômes permettant d'établir un premier diagnostic sont des symptômes moteurs qui, au début de la maladie, sont généralement unilatéraux, mais deviennent bilatéraux lorsque la maladie progresse. On les appelle la triade parkinsonienne.[24]

Le premier est l'akinésie (difficulté d'initiation du mouvement) ou bradykinésie (lenteur du mouvement) ou hypokinésie (pauvreté du mouvement).

Il se traduit par :

- la réduction de l'expression du visage, du balancement des bras ou du clignement des yeux
- une difficulté dans les mouvements fins comme le boutonnage des vêtements, l'ouverture d'un bocal
- une écriture devenant petite, étroite et plate (micrographie)
- marche lente et hésitante ou des difficultés à se retourner dans son lit

Celui-ci s'accompagne d'un des signes suivants :

Une hypertonie musculaire (rigidité dite "extrapyramidale", touchant à la fois le rachis et les membres) avec le phénomène de la roue dentée.

Des tremblements (au repos, de manière régulière à 4 à 7 cycles par seconde), absents chez jusqu'à 30 % de personnes au début de la maladie et qui disparaissent lors du mouvement volontaire, peuvent apparaître sur le pouce et l'index, le poignet ou la jambe.

Une instabilité posturale peut se manifester, notamment chez la personne âgée.

Chez le sujet de moins de 40 ans, une dystonie focalisée de la main (crampe de l'écrivain) ou du pied (en varus équin ou en extension du gros orteil) peut être observée.

À côté de ces trois troubles majeurs, la maladie de Parkinson se manifeste par des symptômes non moteurs : douleurs, crampes, fourmillements, constipation, mictions urgentes, chute de tension à l'occasion d'une levée trop brusque (hypotension orthostatique), sueurs et salivations abondantes, anxiété, déprime, irritabilité, manies.

Le diagnostic de maladie de Parkinson repose essentiellement sur de nombreux arguments qui proviennent de l'entretien avec le patient et son entourage ainsi que sur les symptômes moteurs de la maladie.

Il est confirmé au bout de plusieurs années en l'absence de signes atypiques, devant une évolution lente et progressive ainsi qu'à une réponse à la dopathérapie.

Il doit être reconsidéré régulièrement, tous les 6 à 12 mois et plus fréquemment en cas de signes cliniques atypiques qui sont à rechercher systématiquement.

Il n'y a aucun examen paraclinique diagnostique de référence.

Le neurologue peut recourir à des examens complémentaires et en particulier au DATscan afin d'aider au diagnostic différentiel entre tremblement parkinsonien et tremblement essentiel.

5. Évolutions et complications

La maladie de Parkinson est dite neurodégénérative, ce qui signifie que les lésions s'étendent, le déficit en dopamine augmente progressivement, ce qui se traduit par une lente majoration des symptômes. Les traitements ne permettent pas la guérison mais seulement de retarder l'évolution de la maladie.

La progression de la maladie reste très variable d'un patient à un autre et de nombreux facteurs dont le stress, les émotions, le sommeil ou encore la motivation accentuent ou améliorent les symptômes. L'évolution de la maladie peut se décrire en trois phases directement dépendantes de l'efficacité des traitements médicamenteux traditionnels.[23]

- La phase de bon contrôle symptomatologique dite aussi "lune de miel" dure de 3 à 8 ans : les symptômes sont corrigés par le traitement et les conséquences sur la vie professionnelle et sociale sont atténuées.
- La phase de fluctuation d'efficacité du traitement avec notamment des complications motrices (akinésie, dyskinésie, trouble de l'équilibre...), qui affecte 60% des patients après 6 ans d'évolution.
- La phase de déclin avec apparition des troubles cognitifs : c'est la période la plus handicapante car le traitement perd toute efficacité. Dans 20 % des cas, la détérioration cognitive évolue vers un état démentiel.

La variabilité des symptômes est importante d'un moment à l'autre, d'une personne à l'autre ; ainsi 50 % des malades présentent une dépression au cours de la maladie, dans 20 à 30 % des troubles de la mémoire ou encore des troubles de l'attention et de l'humeur, une hypophonie (affaiblissement de la voix, difficulté à se faire entendre), etc.

6. Traitements

Le temps du diagnostic et de l'information au patient est très important et va permettre de déployer la stratégie thérapeutique ainsi que d'organiser la nouvelle vie avec la maladie.

Il n'existe pas de traitement curatif de la maladie.

Le but principal du traitement est d'atténuer les symptômes de la maladie pour permettre à la personne qui en est atteinte de mener une vie normale sur le plan personnel, social ou professionnel. Des suivis médicaux réguliers permettront de bien comprendre l'évolution de la maladie et de s'assurer que la médication demeure appropriée et que les effets secondaires sont contrôlés du mieux possible.

Les choix thérapeutiques sont essentiellement guidés par l'âge de début de la maladie de Parkinson et le degré de la gêne fonctionnelle.

Les principales classes thérapeutiques :[25]

- Dopaminergiques :

L-dopa + inhibiteur de la dopa-decarboxylase (MODOPAR® ; SINEMET® ; STALEVO®).

La L-dopa est le précurseur direct de la dopamine (transformation intracérébrale en dopamine par la dopa décarboxylase, DDC). Un inhibiteur périphérique de la DDC est toujours adjoint à la L-dopa afin de limiter sa dégradation périphérique.

C'est le médicament le plus puissant et le mieux toléré

- Agonistes dopaminergiques :

Pramipéxole, Ropinirole (REQUIP®), Rotigotine (NEUPRO®), Piribédil (TRIVASTAL®), Apomorphine (APOKINON®).

Ils agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques.

Ils ont une efficacité habituellement moindre que celle de la L-Dopa par contre ils retardent l'apparition des effets moteurs indésirables.

- Inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO-B) :

Rasagiline (AZILECT®), Sélégiline (DEPRENYL®, OTRASEL®).

Ils réduisent la dégradation centrale et périphérique de la L-dopa.

- Inhibiteurs de la Catéchol -O- Méthyl Transférase (ICOMT) :

Entacapone (COMTAN®), Tolcapone (TASMAR®)

Ceux sont des traitements adjuvants à la L-dopa.

Ils réduisent la dégradation périphérique de la L-dopa et améliore sa biodisponibilité et prolonge son effet.

- Amantadine (MANTADIX®)

Elle a un intérêt potentiel dans le traitement des dyskinésies mais son effet s'épuise avec le temps.

- Anticholinergiques :

Bipéridène (AKINETON LP®), Trihexiphénidyle (ARTANE®, PARKINANE®), Tropatépine (LEPTICURE®)

Peu utilisés du fait d'un rapport efficacité/effets indésirables défavorable : rétention d'urines, glaucome aigu, syndrome confusionnel. Ils peuvent être prescrits dans le traitement d'un

syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques. **Une nouvelle stratégie thérapeutique se pratique depuis quelques années** :

Le traitement chirurgical ou stimulation cérébrale profonde, consiste en une stimulation électrique à haute fréquence des neurones situés dans la zone responsable des symptômes moteurs. Cette opération permet de réduire l'akinésie, la rigidité et le tremblement, mais n'empêche pas l'évolution de la maladie.

C'est un traitement lourd qui n'est proposé qu'à 5 à 10% des patients, principalement ceux qui présentent une maladie de Parkinson invalidante.

Les effets indésirables :[26]

Selon la définition commune à l'OMS et à la Communauté Européenne, un effet indésirable est une « réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique ».

Les traitements médicamenteux utilisés dans la maladie de Parkinson peuvent induire diverses effets indésirables (Tableau V).

Tableau V : Groupes médicamenteux utilisés dans la prise en charge de la maladie de Parkinson et leurs principaux effets secondaires.

Source : Collège National de Pharmacologie Médicale. Antiparkinsoniens : les points essentiels, janvier 2016

Groupes médicamenteux	Effets indésirables		Remarques
	Précoces	Tardifs	
Lévodopa	Nausées Hypotension	Dyskinésies Dystonies Etat confusionnel Hallucinations	
Agonistes dopaminergiques	Nausées Hypotension Somnolence Endormissements subits	Dyskinésies Dystonies Etat confusionnel Hallucinations, Ergotisme	Peuvent causer des troubles particuliers du comportement : • le jeu pathologique l'hypersexualité • les achats compulsifs • les troubles du comportement alimentaire (hyperphagie) • l'hyperactivité
Inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO B)	Agitation, insomnie Hallucinations		
Inhibiteurs de la catécho-o-méthyltransférase (ICOMT)	Aggravation des effets secondaires dopaminergiques Douleurs abdominales Diarrhées		Efficace seulement si associé à la lévodopa Coloration des urines
Amantidine	Etat confusionnel, hallucinations Œdème périphérique		
Anticholinergiques	Etat confusionnel Sécheresse buccale Vision floue Rétention urinaire Nausées		

7. Prise en charge

La thérapeutique ne se limite pas aux médicaments. Ainsi une prise en charge en kinésithérapie et en orthophonie, la pratique d'un exercice physique régulier, une bonne stimulation intellectuelle et le maintien d'une activité sociale sont des éléments très importants et complémentaires de la prise en charge. [27]

Enfin, les sujets peuvent bénéficier de traitements complémentaires pour les troubles non moteurs, en particulier pour l'anxiété, la dépression, ou les troubles du sommeil.

La maladie de Parkinson est classée dans les « affections de longue durée ».

Affection de longue durée exonérante

« Une affection de longue durée « exonérante » est une maladie dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse pour laquelle vos soins sont exonérés du ticket modérateur. » [27]

La maladie de Parkinson fait partie des 30 maladies chroniques classées Affection Longue Durée par la Haute Autorité de la Santé. A ce titre, elle permet une **prise en charge à 100 % des soins et traitements liés à la maladie par la Sécurité Sociale.** Elle concerne tous les traitements, examens, soins (radiographie, bilan sanguin, ...) reçus dans le cadre de la maladie de Parkinson.

Un formulaire de prise en charge, le **protocole de soins**, est élaboré pour permettre au parkinsonien d'être bien informé des actes et prestations prises en charge à 100 %. Le protocole de soins permet également une meilleure circulation de l'information et une coordination entre le médecin traitant et les spécialistes.[28]

Le soutien des associations est très précieux et la prise en charge de l'entourage ne doit pas être négligée car le rôle de l'aidant est très important pour le patient.

8. Les différents acteurs dans la maladie de Parkinson

a. Le patient

Le soigné dit "patient", dérivé de sa racine latine patiens: "celui qui souffre", est une personne soumise à un examen médical, suivant un traitement ou subissant une intervention chirurgicale.[29]

Le patient est une personne à la recherche d'un meilleur état de santé et ceci par le biais de la médecine et donc des soignants qui l'entourent dans cet objectif. Mais qu'est-ce que la recherche d'un meilleur état de santé ?

D'après une définition universelle de la santé selon l'OMS: « la santé est un état complet de bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité.»[30]

Lorsque la maladie de Parkinson fait irruption dans la vie de quelqu'un, elle vient en modifier les plans. Avant toute chose, pour comprendre ce qui arrive et afin de maîtriser la situation, il est impératif de bien connaître la maladie de Parkinson.

Les personnes atteintes de la maladie, qui s'informent au sujet de leur état, qui comprennent bien ce qui leur arrive, gardent un bien meilleur contrôle sur leur vie. On note alors une diminution du nombre des visites médicales, un nombre réduit des journées d'hospitalisation,

une baisse de l'absentéisme au travail dû à la maladie. On remarque également un état général et une autonomie améliorés.

b. Les aidants

«Un aidant est une personne qui s'occupe d'une personne dépendante (âgée, malade ou handicapée).»[31]

Face aux maladies provoquant une perte progressive d'autonomie, un membre de l'entourage proche (conjoint, enfant) joue le rôle d'aidant principal. Ce rôle assumé naturellement par amour ne doit pas empêcher de rester attentif à ses propres besoins : les aidants se retrouvent fréquemment dans un état d'épuisement physique et psychologique, dangereux pour leur santé et nuisant à terme à l'efficacité de leur aide.[32]

c. Les associations

Les associations jouent un rôle fondamental dans la mesure où elles aiguillent, conseillent et rassemblent les patients atteints par la maladie de Parkinson.

Il existe quatre grandes associations qui peuvent venir en aide aux malades atteints de la maladie de Parkinson:

Association France Parkinson

Créée en 1984 et regroupant plus de 10 000 adhérents, l'association France Parkinson est la plus grande association de malades de Parkinson et de leurs proches.

http://www.franceparkinson.fr/

Les fédérations d'associations

Il existe des structures dont l'objet est, entre autres, de fédérer plusieurs associations pour avoir plus de poids. Ces fédérations sont locales ou nationales.

La fédération la plus importante est la Fédération française des groupements de Parkinsoniens (FFGP).

Créée par un parkinsonien en 1984, la FFGP est un rassemblement d'associations de malades atteints de la maladie de Parkinson, de conjoints et d'amis, dirigées et animées par eux, ne comportant que des bénévoles et les associations dénommées "groupements". Ces groupements sont entièrement autonomes.

http://parkinson-ffgp.net/

Les associations d'aidants

Consacrées aux proches des patients atteints de la maladie de Parkinson ou de toute autre affection.

La plus importante est L'association Française des Aidants qui fédère toutes les structures au niveau national.

Son objectif est de porter une parole sur la place des aidants dans la société et d'accompagner les aidants individuellement.

http://aidants.fr/

La European Parkinson's disease association

Cette association européenne connue sous le sigle EPDA est la représentante au niveau européen de 45 associations nationales de patients atteints par la maladie de Parkinson. À ce titre, elle se fait l'avocate des droits et des besoins de 1,2 million de malades.

Fondée en 1992 à Munich, l'association cherche entre autres à faire en sorte que le traitement de la maladie de Parkinson soit correctement mené dans tous les pays d'Europe.

Elle aide également la recherche scientifique qui œuvre dans le but de trouver un traitement.

http://www.epda.eu.com/

d. Les professionnels de santé impliqués

La prise en charge de la maladie de parkinson est majoritairement une prise en charge de proximité, en collaboration avec les établissements de santé, sociaux, médico-sociaux et réseaux de santé (Tableau VI).

Cette prise en charge est multi professionnelle et fournit une approche globale et à long terme de la maladie de Parkinson. L'objectif global est de permettre au patient d'atteindre et de maintenir le plus haut niveau possible d'autonomie fonctionnelle, quel que soit le stade d'évolution de la maladie.

Selon le « Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson» de la Haute Autorité de Santé de septembre 2016:

Tableau VI : Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson

Source : Haute Autorité de Santé, septembre 2016

SUIVI	Phase de début	Phase d'état	Phase avancée	Phase de déclin
Médecin généraliste	En l'absence de complications, consultation au minimum tous les 3 mois (fréquence adaptée aux besoins de la PcP, et au besoin de coordination des soins)			
Neurologue	En l'absence de complications, consultation au minimum tous les 6 mois (fréquence adaptée aux besoins de la PcP)		En cas de SCP : suivi conjoint par le neurologue référent (3-4 fois par an en dehors de complication, plus souvent en cas de problème) et par le centre spécialisé	Prise en charge neurologique organisée en réseau ville/hôpital de proximité/centre hospitalier universitaire
Masseur-kinésithérapeute	8 à 10 séances - 1 par semaine si éducation ou suivi* - groupées sur 1 mois si traitement d'un symptôme particulier À renouveler si besoin	Séries intensives de 15 à 20 séances 2 ou 3 fois par an pour les sujets jeunes et/ou actifs avec pratique gymnique personnelle Séances continues 2 fois par semaine pour autres PcP	Séances 3 puis 4 fois par semaine partagées progressivement entre le cabinet et le domicile de la PcP	Séances à domicile 3 fois par semaine habituellement Séance quotidienne à domicile si problème aigu (encombrement bronchique par exemple…)
Orthophoniste	Chaque cas est particulier. La progressivité et l'adaptation des soins de kinésithérapie et d'orthophonie sont calées sur l'évolution de la maladie. Possibilité d'intensifier sur un objectif précis mais également d'indiquer une fenêtre thérapeutique sans rompre le lien.			
	Rééducation de la micrographie - si demande explicite : 1 session de 4 semaines tous les 12 à 18 mois. Rééducation de la parole si troubles repérés, même légers : session de LSVT® sur un rythme intensif (4 séances d'une heure par semaine durant 4 semaines) tous les 12 à 18 mois	Session de rééducation de l'écriture 1 fois par an Rééducation de la parole : session LSVT tous les 8 à 14 mois Prise en charge des troubles de la déglutition	Rééducation systématique de la parole : session LSVT tous les 6 à 10 mois Prise en charge au cabinet puis à domicile selon l'évolution 3 ou 4 fois par semaine	Prise en charge à domicile, 2 ou 3 fois par semaine
Infirmière	En fonction des besoins tous les 6 mois puis tous les 3 mois	En fonction des besoins tous les 3 mois puis tous les mois puis 1 fois par semaine	En fonction des besoins jusqu'à 4 passages par jour	En fonction des besoins autant de passages que nécessaire
Psychologue	En fonction des besoins de la PcP et de sa famille (conjoint aidant +++)			
	Après l'annonce diagnostique	À la fin de la période d'équilibre	Lors de la perte d'autonomie	Lorsqu'une institutionnalisation est envisagée
Pharmacien	En fonction des besoins			
Assistant de service social	En fonction des besoins			

e. L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est l'une des industries les plus importantes économiquement au monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie.

Différents laboratoires pharmaceutiques et sociétés de biotechnologie ont décidé de s'engager et d'orienter leurs recherches dans la maladie de Parkinson.

C'est grâce à eux que différents traitements et services peuvent être proposés aux patients atteints par la maladie.

f. L'état et les organismes payeurs

La ministre des Affaires sociales et de la Santé prépare et met en œuvre la politique du gouvernement dans les domaines des affaires sociales, de la solidarité et de la cohésion sociale, de la santé publique et de l'organisation du système de soins.

Le comité économique des produits de santé (CEPS), organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie, est principalement chargé par la loi de fixer les prix des médicaments et les tarifs

des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'assurance maladie obligatoire.(33)

L'Assurance maladie, créée en 1945, est une des quatre entités de la Sécurité Sociale. Elle s'est construite sur trois principes fondamentaux : l'égalité d'accès aux soins, la qualité des soins et la solidarité. Elle permet à chacun de se faire soigner selon ses besoins, quels que soient son âge et son niveau de ressources. Aujourd'hui, elle garantit l'accès aux soins à près de 55 millions de personnes.(34)

Les mutuelles

L'Assurance maladie rembourse partiellement les dépenses de santé. Pour couvrir en partie ou en totalité les frais qui restent à charge du patient, il peut adhérer à une complémentaire santé.

Les mutuelles sont des personnes morales de droit privé à but non lucratif […] Elles mènent, notamment au moyen des cotisations versées par leurs membres, et dans l'intérêt de ces derniers et de leurs ayants droit, une action de prévoyance, de solidarité et d'entraide, dans les conditions prévues par leurs statuts, afin de contribuer au développement culturel, moral, intellectuel et physique de leurs membres et à l'amélioration de leurs conditions de vie.(35)

III. LA MALADIE DE PARKINSON : COÛTS, ENJEUX ET ENGAGEMENTS

Nous limiterons l'étude à la maladie de Parkinson en France

Articles et documents consultés :

- Données statistiques de l'assurance maladie : Dépenses annuelles moyennes (en euros) de l'Assurance maladie pour une personne en ALD selon la pathologie en fonction des principaux postes (2009). Se référer aux Annexes 1 et 2
- Le Plan national des Maladies Neuro-Dégénératives 2014 – 2019[36]
- Association France Parkinson : Extrait du LIVRE BLANC PARKINSON. Se référer à l'Annexe 3
- Programme AGIR-PARK du Laboratoire Teva[37]

Ce programme a pour but de contribuer à améliorer les moyens d'une prise en charge coordonnée des patients souffrant de la maladie de Parkinson.

- Programme SODUPARK (SOutien eDUcation PARKinson) du laboratoire GlaxoSmithKline[38]

Un programme de soutien spécifique destiné aux conjoints de patients atteints de la maladie de Parkinson.

- Le Parkinson's Well-Being Map™ du laboratoire UCB[39]

Enquêtes et Études consultées :

- Enquête « Parkinson et souffrances de vie »[40]

Cette enquête réalisée en ligne en février 2013 auprès d'un échantillon de 727 malades de Parkinson pour l'Association France Parkinson et le collectif associatif par le cabinet A+A permet de mieux connaitre l'impact de la maladie de Parkinson physiquement, psychologiquement et socialement.

- ETUDE COMPAS : Enquête sur l'impact de la maladie de Parkinson sur la vie du conjoint[41]

Du 5 décembre 2000 au 23 février 2001, le laboratoire Novartis Pharma, en partenariat avec l'Association France Parkinson, a réalisé, au niveau national, une enquête auprès des conjoints de patients atteints de la maladie de Parkinson.

- Enquête de la Fondation Parkinson's UK Parkinson : les 10 besoins thérapeutiques prioritaires des patients[42]

Où les traitements et la prise en charge de la maladie de Parkinson pèchent-t-ils, selon les patients ? Cette question sensible lors de pathologies chroniques trouve des réponses dans une enquête de la Fondation Parkinson's UK réalisée auprès de 600 personnes atteintes et parue dans le British Medical Journal (BMJ).

Ces 10 priorités montrent l'ampleur du défi persistant posé par cette maladie difficile à contrôler.

- Étude CRIP (Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique) et IMS Health France : Améliorer l'observance : Traiter mieux et moins cher[43]

Menée en France en 2012 sur 170 000 patients suivis durant un an dans six pathologies chroniques, l'étude IMS Health / CRIP apporte des éclairages nouveaux sur l'importance sanitaire et sur les conséquences économiques de la mauvaise observance.

A. Impact de la maladie pour le patient

Dans l'optique de sensibiliser les autorités de santé lors de la Journée mondiale de la maladie de Parkinson du 11 avril 2013 dont le slogan était «On n'en meurt pas, on en souffre à en mourir.», l'Association France Parkinson a réalisé, en ligne en février 2013, une enquête «Parkinson et souffrances de vie»[40] qui a permis de mieux connaitre l'impact de la maladie de Parkinson physiquement, psychologiquement et socialement.

Les résultats sont énumérés ci-dessous :

- Dès le début et malgré les traitements, les personnes ressentent de nombreux symptômes. **Un patient souffre en moyenne de 14,5 symptômes au début de la maladie et de plus de 20 après 10 ans d'évolution.** Le tremblement est souvent mis en avant mais, s'il concerne 64 % des patients, la lenteur du mouvement est présente chez 88 %, la sensation de raideur (85 %), les douleurs (73,5 %) la difficulté à initier un mouvement (57%) et les pertes d'équilibres (56%).
- **Les patients se plaignent aussi de symptômes cachés** comme la fatigue anormale ou excessive (83 %), des troubles du sommeil (74%), des problèmes urinaires (69 %), des désordres digestifs ou intestinaux (49 %), des troubles sexuels (40%). Chez 66 % des patients, la maladie entraîne des difficultés de concentration et chez 58% une anxiété excessive.
- **98% des malades prennent des médicaments et ils sont 26% à dépasser les 9 comprimés par jour spécifiques Parkinson, sans compter les autres médicaments**.

- Plus de 50 % souffrent de mouvements incontrôlés, 23% d'hallucinations visuelles et 17% ressentent un comportement excessif ou de dépendance (jeu, sexe…).
- **La maladie de Parkinson affecte aussi les personnes en âge de travailler**. Elle a été diagnostiquée en moyenne à 58 ans. Le diagnostic est posé environ 3 ans après les premiers symptômes.

→ En synthèse, la maladie de parkinson a des répercussions tant physiques, psychologiques que sociales. Mais ce qui gêne le plus les personnes touchées par Parkinson, c'est la difficulté à écrire, les blocages intempestifs, la fatigue très anormale, les troubles urinaires et sexuels, et l'anxiété excessive... Tout ce qui accroit le risque d'isolement dans la vie quotidienne et donne des **répercussions sociales et économiques importantes.**

Trop souvent réduite à son symptôme le plus visible qu'est le tremblement, la maladie de Parkinson est finalement assez mal connue du grand public. Celui-ci ignore notamment la douleur, la fatigue, la lenteur qui affectent la grande majorité des patients. Pour lever le voile sur ces aspects méconnus de la maladie, l'Association France Parkinson a mené une enquête auprès de 727 malades pour mieux cerner leur vécu au quotidien, connaître l'âge auquel est apparue la maladie, leur parcours de soins... Les résultats, présentés ci-dessus, témoignent de l'impact de la maladie, sur les plans physique, psychologique et social, et **soulignent l'urgence à mieux prendre en charge les patients**.

B. Impact de la maladie pour l'entourage

Afin de connaître les répercussions de la maladie de Parkinson sur l'entourage du patient, le laboratoire Novartis en partenariat avec l'Association France Parkinson a mené une étude, l'étude COMPAS, du 5 décembre 2000 au 23 février 2001.[41]

Elle fut coordonnée par le Docteur Marc Ziegler, neurologue à l'Hôpital Léopold-Bellan et Thierry Hergueta, psychologue à l'hôpital de la Salpêtrière et membre de la Fédération de Neurologie.

Les questionnaires étaient auto-administrés et ont été complétés par les conjoints des patients.

85 % des réponses proviennent des conjoints de membres de l'association France Parkinson.

Au total 1 041 conjoints qui ont participé à cette enquête nationale.

Les résultats sont les suivants :

Portrait des couples parkinsoniens

La population répondante est plutôt âgée et féminine : 50% des réponses proviennent de personnes de plus de 70 ans. 64% des répondants sont des femmes. Les conjoints ont un âge moyen de 58 ans au moment du diagnostic et les couples sont mariés depuis 42 ans en moyenne.

Le handicap et l'autonomie

Ce questionnaire a concerné des patients dont la durée d'évolution de la maladie, la durée de traitement et le handicap sont très variés. Globalement, l'ensemble des situations a été couvert par cette étude, qui révèle aussi bien des patients en début de maladie ("lune de miel") que des patients ayant une maladie très évoluée.

Ainsi, **les activités quotidiennes comme s'habiller ou faire sa toilette sont très sévèrement perturbées pour respectivement 24 % et 25 % des patients, 19 % ne sortent jamais seuls du domicile**.

14 % des patients ne prennent jamais leurs médicaments seuls car, aux troubles moteurs, s'ajoutent des troubles cognitifs. Le conjoint préfère alors prendre en charge lui-même la prise des traitements.

A noter que **65% font entre 4 et 10 chutes par mois**. **Ce problème est important car, outre le traumatisme physique et psychique, les chutes sont un motif d'hospitalisation très fréquent, car elles sont à l'origine de fractures.**

Le conjoint, pivot de la prise en charge du malade

Un conjoint sur quatre consacre plus de 10h par jour à la prise en charge du malade.

- 48% s'en occupent seuls et 34% se font aider par les enfants et petits-enfants.
- **52% limitent leurs sorties sans le patient et ne s'accordent pas plus de 2h par semaine hors du domicile.**
- 20% n'ont plus aucune activité sociale ou de loisirs. Le conjoint ne consacre que 5h par semaine à ses activités.
- 50% estiment partir moins souvent depuis le début de la maladie, soit en moyenne 14 jours de vacances par an.

L'incertitude sur l'évolution de la maladie, la crainte de tomber malade et de ne plus pouvoir assumer seul la maladie sont les principales préoccupations de l'aidant.

L'impact psychologique sur le conjoint

50% ressentent de l'impatience et de l'irritabilité envers la maladie. Les sentiments de tristesse (51%) et d'injustice (42%) sont les plus fréquemment cités.

Plus d'un conjoint sur dix parle spontanément de dépression: **52% déclarent prendre des somnifères, 46% des antidépresseurs et 42% des calmants.**

23% estiment que la maladie contribue à une dégradation des relations du couple et 47% font chambre à part ou installent des lits jumeaux.

Au total **54 % ont cherché ou vont rechercher un soutien psychologique**.

Les conjoints oscillent souvent entre deux positions extrêmes : le renoncement et la révolte. Ces deux positions sont à considérer lorsque l'on accompagne des patients et leurs conjoints. Il faut noter qu'il paraît **important de dépister précocement les sentiments d'exclusion et d'abandon des conjoints afin de prévenir les tendances à l'isolement et à la dépression.**

Les attentes en matière d'information

1. La demande d'information sur la recherche et les traitements à venir est importante et formulée par 66 % des conjoints.
2. Une information sur la maladie et son évolution est également un souhait formulé par 55 % des conjoints.
3. 41% demandent des petits "trucs" pour la vie quotidienne.

→ L'enquête COMPAS a permis de mettre au jour les difficultés et les attentes des conjoints de malades parkinsoniens. En particulier, cette enquête révèle que **les conjoints ont, d'une part un rôle déterminant dans la prise en charge des malades, et d'autre part, qu'ils présentent pour un grand nombre d'entre eux une réelle souffrance psychologique.**

C. Les 10 besoins thérapeutiques prioritaires des patients

Les vrais soucis du patient et de ses soignants n'étant pas forcément ceux visés par les chercheurs, la Fondation Parkinson'UK a tenté d'établir les 10 besoins prioritaires de terrain afin de guider ses prochains investissements de recherche et de soutien.

L'enquête de la Fondation Parkinson's UK a été réalisée au Royaume Uni auprès de 600 personnes atteintes de la maladie de Parkinson et est parue fin 2014 dans le British Medical Journal.[42]

Elle révèle les besoins non satisfaits des patients tant au niveau des traitements que de la prise en charge de la maladie.

L’objectif, est de définir les 10 besoins thérapeutiques prioritaires des patients.

L’enquête porte sur un échantillon large de patients en état de répondre lucidement, mais aussi de soignants, de proches et aidants et de personnels médico-sociaux.

Plus de 1 000 personnes ont répondu au questionnaire qui abordait 4 champs : les symptômes, la vie quotidienne, les traitements et les "autres considérations".

Ces 1 000 participants, dont 600 patients, ont généré 4 100 réponses correspondant à 2 632 sujets de recherche ; 96 "priorités" ont été soumises à une conférence de consensus : un premier tour de 475 participants, dont 342 patients, a établi la liste des 26 priorités, d'où ont été extraites les 10 premières par un second vote en consensus plus restreint.

Ces besoins majeurs des patients visent la **gestion des signes moteurs** (équilibre/chutes), **des signes généraux** (sommeil, troubles vésicaux), **des atteintes neuropsychologiques** (anxiété, troubles de la mémoire, démence), **des effets indésirables des médicaments** (dyskinésies), mais **aussi la prise en charge la mieux adaptée** aux différents profils de patients parkinsoniens :

1) Quels sont les traitements permettant de réduire l'instabilité posturale et les chutes ?

2) Quelles sont les approches permettant de réduire le stress et l'anxiété ?

3) Quels sont les traitements permettant de réduire les dyskinésies induites par les médicaments anti-parkinsoniens ?

4) Est-il possible d'individualiser différents groupes de patients selon le symptôme dominant, par exemple le tremblement ? Peut-on élaborer des traitements spécifiques à chacun d'eux ?

5) Quel est le meilleur traitement de la démence parkinsonienne ?

6) Quel est le meilleur traitement des troubles cognitifs modérés, tels que les troubles de la mémoire, la perte de concentration, l'indécision et le ralentissement psychique ?

7) Quelle est la meilleure façon de surveiller un patient qui répond au traitement anti-parkinsonien ?

8) Comment peut-on améliorer la qualité du sommeil des patients parkinsoniens ?

9) Comment améliorer la dextérité des patients parkisoniens (habileté manuelle et gestes fins) afin qu'ils puissent boutonner et déboutonner leurs vêtements, utiliser des claviers d'ordinateurs, de téléphone, débrancher des alarmes, etc.?

10) Quels sont les traitements permettant de réduire les troubles vésicaux (urgenturie, instabilité vésicale, incontinence) des patients parkinsoniens ?

→ Toutes les priorités, ou "questions sans réponse" sont éclairantes sur les attentes importantes des patients, mais malheureusement pas si surprenant : même si elle est souvent d'évolution lente et si les traitements sont efficaces au début, la maladie de Parkinson est difficile à traiter

D. Impact économique de la maladie de Parkinson

Les conséquences économiques de la maladie de Parkinson comprennent à la fois des coûts directs et indirects.

Les coûts directs sont encourus dans le cadre de la prise en charge de la pathologie et ils comprennent le coût des médicaments et des soins médicaux (par ex., consultations, admissions à l'hôpital, tests et analyses).

Les coûts indirects sont ceux qui découlent en conséquence de la pathologie, mais ne sont pas directement liés à sa prise en charge médicale. Dans le cadre de la maladie de Parkinson, ils comprennent la retraite anticipée ou la perte d'emploi pour la personne atteinte de la maladie de Parkinson et les coûts d'une résidence en institution ou de soins institutionnalisés, les coûts générés par les aidants.

Regardons les dépenses annuelles moyennes (en euros) de l'assurance maladie pour une personne atteinte de la maladie de Parkinson en fonction des principaux postes de dépense pour l'année 2009:

Ici, seuls les couts directs sont énoncés.

La maladie de Parkinson se place à la 41e place des plus grosses dépenses annuelles moyennes par patient en 2009 sur 104 pathologies prises en compte (pathologies concernant chacune plus de 10 000 personnes)

Ces dépenses s'élèvent à 6 808€ par an par patient. Cette somme prend en compte les soins de ville, les hospitalisations privées et les hospitalisations publiques.

Les soins de ville (Honoraires médicaux et dentaires, Auxilliaires médicaux, Pharmacie, Biologie, LPP, Transports, Autres soins de ville) s'élèvent à **3 872€, les hospitalisations privées** (Moyen court séjour, Psychiatrie, Autres (conventions internationales, établissements non conventionnés) et Soins de Suite et de Réadaptation) à **466€** et **les hospitalisations publiques (**(Moyen court séjour, Psychiatrie et Soins de Suite et de Réadaptation) à **2 470€.**

En 2009, on dénombrait 84 900 personnes affectées par la maladie de parkinson soit une dépense annuelle totale pour l'assurance maladie de 578 M€.

→ **Aujourd'hui, il y a entre 160 000 et 200 000 personnes atteintes par la maladie**. Si nous gardons les mêmes coûts annuels moyens par patient, **l'assurance maladie dépense entre 1 Md€ et 1,4 Md€ chaque année** et cela, sans compter les couts indirects générés par les patients et les aidants.

NB : Prix des traitements de la maladie de Parkinson, se reporter à l'ANNEXE 2

E. Les enjeux de l'amélioration de l'observance pour les pathologies chroniques

En 2012, une étude mondiale d'IMS Health révélait que plus de la moitié des économies potentielles de santé relève de l'observance, soit 269 milliards de dollars pour 186 pays.[43]

Ces données ont poussé IMS Health France et le CRIP (Cercle de Réflexion de l'Industrie Pharmaceutique) à collaborer pour réaliser une étude, centrée sur la France, qui présente des données robustes et des pistes de réflexion pour des actions concrètes, dans un contexte qui rejoint l'actualité de réduction des coûts de santé.

L'étude se concentre sur 6 pathologies chroniques, qui représentent le quart des dépenses de médicaments, qui comportent un risque à terme de complications graves : Hypertension Artérielle (HTA), Asthme, Diabète de Type 2, Ostéoporose, Insuffisance Cardiaque et Hypercholestérolémie.

L'observance de la stratégie médicamenteuse a été enregistrée de manière longitudinale pendant 12 mois en vie réelle, et ce de façon anonyme sur environ 170 000 patients en initiation de traitement, grâce au développement de l'outil Lifelink Treatment Dynamics® (LTD).

Un patient est considéré comme non observant dès lors qu'il suit son traitement à moins de 80 % que ce soit dans la durée ou en termes de dose.

L'étude fait apparaître que **le taux moyen de patients observants dans la population française est de l'ordre de 40%**. Ainsi seuls 13% des patients souffrant d'asthme sont observants, suivis par les insuffisants cardiaques (36%), les diabétiques de type 2 (37 %), les hypertendus (40 %), les patients souffrant d'hypercholestérolémie (44 %) ou d'ostéoporose (52%).

Ces disparités illustrent les différences de prise en charge thérapeutique entre ces maladies, de même que la complexité des facteurs qui expliquent la mauvaise **observance.**

L'amélioration de l'observance passe ainsi par la mise en place de solutions adaptées en fonction des pathologies et des typologies de patients.

Ainsi, dans l'Hypertension Artérielle, 60 patients sur 100 ne suivent pas leur traitement correctement, s'exposant ainsi notamment à un risque d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) pouvant entraîner des conséquences graves et handicapantes.

La non observance entraîne des coûts évitables très importants, liés aux complications. En additionnant l'ensemble des coûts liés aux complications évitables grâce à une bonne observance, l'**étude estime que le système de santé dépense chaque année, pour l'ensemble des 6 pathologies étudiées, 9,3 milliards d'euros.**

Ces chiffres cachent des malades insuffisamment suivis et éduqués à la connaissance de leur maladie et à l'adhésion leurs traitements.

→ **De multiples facteurs contribuent à la non adhésion au traitement médical.**

Certains sont liés à la méconnaissance de la pathologie : sous-estimation des risques et conséquences, absence de symptômes, chronicité de la maladie, dépression associée.

La mauvaise compréhension du traitement est également souvent en cause : mauvaise perception du rapport bénéfices/risques, complexité des prises, difficulté à prendre son traitement, toxicité, tolérance, effets secondaires (perçus ou réels), prix. **D'où, une non observance parfois volontaire.**

F. Action des associations

L'association France Parkinson a initié, en 2009, le livre blanc parkinson (ANNEXE 3) dont l'objectif est de convaincre de la nécessité de reconnaitre enfin Parkinson comme grande maladie (plus de 150 000 personnes touchées), justifiant d'actions spécifiques.

Il a été élaboré autour de grands chapitres thématiques, présentant le témoignage des patients et leurs attentes au niveau médical et social.

Il propose des actions concrètes exprimées par les personnes touchées par la maladie et les professionnels. Ce document, de plus de 250 pages, est la référence de tous les acteurs de Parkinson pour la mise en œuvre de solutions (formations, hébergement, etc.).

À l'occasion de la Journée mondiale de la maladie de Parkinson, le 11 avril 2014, l'Association France Parkinson, exprimait son mécontentement face à l'immobilisme des pouvoirs publics. L'association dénonçait un manque de moyens financiers et humains pour la recherche, ainsi qu'une prise en charge insuffisante de la maladie.

Un plan Parkinson 2011-2014 avait pourtant été mis en place et a abouti en 2012 à la désignation de 24 centres experts régionaux pour accueillir les malades. Mais depuis, plus rien n'avait été mis en œuvre.

«Après un plan Parkinson vécu comme un leurre, force est de constater l'échec des pouvoirs publics dans la prise en charge de la maladie. En dépit de cette situation alarmante, le plan sur les Maladies neurodégénératives (MND) qui devrait être lancé prochainement, ne semble pas tenir compte des spécificités propres à la maladie de Parkinson. Et la désillusion ne s'arrête pas là : le plan Recherche Parkinson, remis au gouvernement en juillet 2013 par la communauté scientifique, est resté lettre morte», expliquait l'association.[44]

→ Les associations ont longtemps peiné à se faire entendre par les pouvoirs publics et dénonçaient son « immobilisme » face à la maladie de Parkinson.

En 2014, l'État prenait enfin conscience du défi économique et sociétal que représentent les maladies neurodégénératives et annonçait le plan des maladies neuro-dégénératives 2014 – 2019.

G. Engagement de l'état

Le plan maladies neuro-dégénératives 2014-2019.[36]

Après trois plans dédiés à la maladie d'Alzheimer, première maladie neuro-dégénérative en France, le président de la République a décidé d'élargir le nouveau plan à l'ensemble des maladies neuro-dégénératives.

Ce plan, issu d'une large concertation avec les acteurs du secteur, comprend 3 grandes priorités :

- Améliorer le diagnostic et la prise en charge des malades
- Assurer la qualité de vie des malades et de leurs aidants
- Développer et coordonner la recherche

Il se compose de 4 axes stratégiques :

- Soigner et accompagner tout au long de la vie et sur l'ensemble du territoire
- Favoriser l'adaptation de la société aux enjeux des maladies neurodégénératives et atténuer les conséquences sur le quotidien
- Développer et coordonner la recherche sur les maladies neurodégénératives
- Faire de la gouvernance du plan un véritable outil d'innovation, de pilotage des politiques publiques et de la démocratie en santé

→ Compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie, de la gravité de l'impact de ces maladies sur la qualité de vie des personnes malades et de leurs aidants et des répercussions économiques liées à la non observance des maladies chroniques**, l'Etat se devait de réagir et tenter de trouver des solutions.**

Mais, les associations représentants les maladies neurodégénératives restent sceptiques :

« *La déception est très forte* », indique-t-on à France Alzheimer. *« Pas de calendrier, pas d'objectifs hiérarchisés, pas de moyens tracés* », constate pour sa part France Parkinson, en dénonçant la *« triste réalité d'un État qui souhaite surtout ne rien changer dans un contexte budgétaire dégradé* ».(45)

En novembre 2015, les différentes associations s'unissent pour écrire une lettre au président de la République afin d'exprimer leurs inquiétudes quant à la mise en œuvre du plan maladies neurodégénératives 2014-2019(46)

Réel engagement ou illusion ?

H. Engagement des laboratoires

1. Le programme AGIR-PARK

Le 11 avril 2012, le laboratoire Teva annonce, à l'occasion de la Journée Mondiale de la maladie de Parkinson, le lancement du programme AGIR-PARK : Agir en Groupes d'Initiatives Régionales dans la lutte contre la maladie de Parkinson.(37)

Le programme AGIR-PARK a pour but de contribuer à **améliorer les moyens d'une prise en charge coordonnée des patients souffrant de la maladie de Parkinson**.

Cette initiative s'inscrit ainsi dans les trois objectifs principaux du plan Parkinson lancé en juillet 2011 : l'amélioration de la compréhension des spécificités de la maladie, la structuration des soins et le développement d'actions pluridisciplinaires et l'augmentation des moyens pour faire évoluer la prise en charge de la maladie.

Plus précisément, les initiatives AGIR visent à aider les professionnels de santé à développer des projets de leur choix, qui répondent à des préoccupations régionales, autour de quatre axes majeurs incluant :

- L'amélioration des outils de prise en charge des patients
- La création d'outils de formation et d'information pour les professionnels permettant d'optimiser la prise en charge des patients, l'apport de moyens logistiques pour soutenir la recherche

- Le développement d'actions pluridisciplinaires permettant d'enrichir le dialogue avec tous les acteurs impliqués dans la prise en charge et le suivi des patients

→ **Dans un contexte où il devient de plus en plus évident que la prise en charge de la qualité de vie des patients a un impact positif sur les coûts de santé,** le laboratoire Teva illustre ici un modèle de partenariat qui améliore la coordination des soins et le rapprochement des professionnels de santé au service du patient.

2. Le programme SODUPARK

En juin 2006, le laboratoire GlaxoSmithKline annonce son implication dans la maladie de parkinson avec un programme de soutien des conjoints des patients atteints de la maladie, le programme SODUPARK (SOutien eDUcation PARKinson).[38]

Ce programme repose sur des techniques de thérapie cognitivo-comportementale.

Les principes de thérapie cognitivo-comportementale (TTC) appliqués aux conjoints sont donnés par un psychiatre comportementaliste rompu aux TTC accompagné d'un neurologue. Des outils pédagogiques spécifiques servent de support aux réunions : cartes magnétiques permettant d'exprimer et de visualiser les émotions, les pensées et les comportements, photos ou textes permettant des mises en situation … Ils permettent de stimuler l'expression des participants et de soutenir une animation interactive. L'apprentissage de techniques corporelles (manœuvres respiratoires) fait également partie du programme.

Les objectifs du programme de soutien sont multiples :

- Apporter au conjoint les connaissances et les compétences lui permettant de prendre en charge efficacement les problèmes posés par la gestion au quotidien de la maladie et son traitement.
- Lui enseigner différentes méthodes destinées à lui permettre d'affronter les situations relationnelles difficiles en rapport avec la maladie de son conjoint.
- Le soutenir moralement en l'aidant à investir certains projets personnels lui tenant à cœur.

→ Le laboratoire GSK répond avec ce programme aux appels de détresse des conjoints qui recherchent une aide extérieure. En leur proposant ce programme, **le laboratoire a compris le rôle essentiel du conjoint dans la prise en charge de la maladie de Parkinson à l'origine de difficultés et de souffrances spécifiques.**

3. Le Parkinson's Well-Being Map

Le laboratoire UCB a développé le «Parkinson's Well-Being Map™»[39] avec des médecins et des patients pour faciliter la description des difficultés rencontrées par le patient et faire ressortir ce qui le gêne le plus afin d'orienter sa prise en charge (Figure 3).

Le « Parkinson's Well-Being Map™ » a été réalisé pour aider le patient à reconnaître l'ensemble des signes qui les gênent : "moteurs" et "non moteurs", lui faire prendre conscience que des signes très variés sont liés à sa maladie et l'aider à les décrire et à signaler à son médecin le signe qui le gêne le plus actuellement.

En effet, les difficultés motrices sont variables d'un patient à l'autre. De plus, d'autres symptômes peuvent apparaître, appelés « symptômes non moteurs ». Ces signes sont nombreux et leur présence est très variable d'un patient à l'autre. Ils peuvent toucher plusieurs domaines : la digestion, le sommeil, l'anxiété, la douleur. Ils sont présents, parfois très gênants, mais souvent ils ne sont pas signalés par les patients qui ne les rattachent pas à la maladie.

→ L'objectif de cet outil est de permettre au patient de préparer sa prochaine consultation avec son médecin. Il participe à l'amélioration des échanges patient/médecin afin que la prise en charge du patient soit la plus adaptée possible en fonction des symptômes décrits.

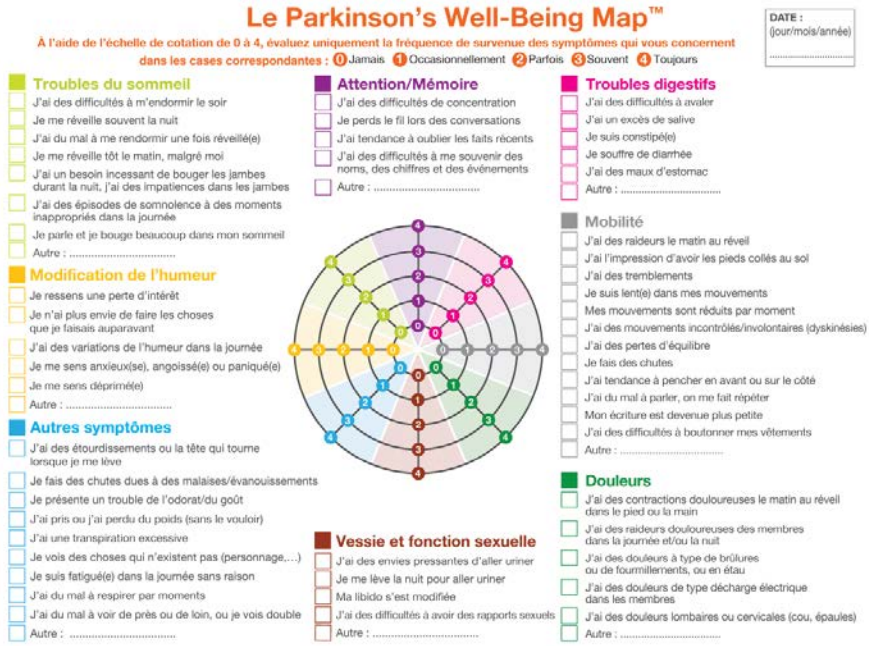


Figure 3 : Le Parkinson's Well-Bein Map,

Source : Laboratoire UCB

IV. DISCUSSION

9,3 milliards d'euros, une somme qui montre à quel point l'observance est non seulement un enjeu de santé publique mais également un impératif budgétaire. A l'heure où les comptes sociaux ne permettent plus de faire face aux priorités de santé, des programmes d'action ciblés et efficaces permettraient de réduire considérablement le déficit de l'assurance maladie, tout en améliorant la qualité et l'espérance de vie des millions de patients chroniques.

Stéphane Sclison[3] constate « qu'une minorité de patients bénéficie de la pleine efficacité du traitement. En améliorant l'observance, on améliore l'efficacité de traitement et dès lors, on peut aussi changer le regard sur le médicament : ne plus le réduire à un coût, mais l'envisager comme un facteur d'efficience ».

Certains laboratoires pharmaceutiques l'ont bien compris en initiant divers programmes d'accompagnement et d'outils. Pour qu'un patient soit observant, il doit avant tout être compris, impliqué et accompagné.

De plus, avec l'arrivée du contrat pour la performance, où pour accéder au marché et obtenir le remboursement d'un médicament, ce dernier doit prouver son efficacité dans la vie réelle, le laboratoire pharmaceutique à tout intérêt à ce que le patient soit observant.

Car qui dit patient non observant, dit échec thérapeutique et remise en cause de l'efficacité du traitement par les autorités et les professionnels de santé.

Aujourd'hui, il y a entre 160 000 et 200 000 personnes atteintes par la maladie de Parkinson. L'assurance maladie dépense entre 1 Md€ et 1,4 Md€ chaque année pour la prise en charge de cette pathologie et cela, sans compter les couts indirects générés par les patients et les aidants.

L'incidence et la prévalence de la maladie augmentent avec l'âge et l'on recense 25 000 nouveaux cas par an. La maladie a un poids économique grandissant !

Comme vu précédemment, une meilleure prise en charge du patient améliore sa qualité de vie et de fait son observance.

Dès lors, il s'agit, pour l'ensemble des acteurs de santé, d'identifier les difficultés et obstacles rencontrés par le patient, l'accompagner et l'impliquer dans le choix de la stratégie médicale et son suivi.

[3] Directeur de la stratégie d'IMS Health France

En contact régulier avec le patient, le pharmacien occupe une place centrale dans l'information sur le bon usage du médicament.

Le médecin peut, quant à lui, faciliter l'adhésion du patient au traitement, en prenant le temps de le lui expliquer et en précisant les effets secondaires.

Pour les organismes payeurs, l'effet attendu d'une bonne observance est de limiter les pertes financières liées à la non observance des traitements.

Leur contribution à déjà commencer par la mise en place d'une expérimentation visant à prendre en considération l'avis des patients dans le cadre de l'évaluation des produits de santé.

Depuis le 21 novembre 2016, la Haute autorité de santé a mis en ligne sur son site Internet une liste de produits pour lesquels la contribution des associations de patients est attendue. L'objectif est de profiter de l'avis des patients dans le cadre de l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux. Une action justifiée par le fait que « les patients disposent d'un savoir spécifique sur les maladies qui les touchent et les traitements existants », comme l'assure la HAS.(47)

Pour les industriels, l'enjeu est de rendre le médicament plus attractif en adaptant le nombre de prises par jour ou par mois et en réduisant les effets indésirables.

Ils doivent s'impliquer avec les différents acteurs pour aider à la mise en place d'actions d'optimisation de l'observance et d'adhérence au traitement, développer des services et des programmes pour le patient mais aussi pour l'aidant qui au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, joue un rôle pivot dans la prise en charge du malade.

L'industrie pharmaceutique se crée alors l'opportunité de regagner la confiance des organismes payeurs et des patients par une démarche proactive, d'améliorer ses revenus, son image et d'étendre son influence dans le domaine de la gestion de la santé.

V. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES DANS LA MALADIE DE PARKINSON

Si les causes de la maladie de Parkinson sont encore mal connues, **les avancées de la recherche ont permis une amélioration considérable des traitements, au cours des deux dernières décennies**. **Des pistes très prometteuses** sont ainsi aujourd'hui ouvertes.

Déjà expérimentée chez l'animal, une **thérapie génique** a fait l'objet d'un essai clinique chez quinze patients souffrant depuis au moins cinq ans d'une maladie de Parkinson et présentant les complications motrices classiquement observées avec le traitement médicamenteux. Coordonnée par le professeur Stéphane Palfi, chef du service de neuro-chirurgie de l'hôpital Henri-Mondor (Créteil, Assistance publique-hôpitaux de Paris), une équipe franco-britannique comprenant des chercheurs de l'Inserm et du CEA en publie les premiers résultats dans la revue The Lancet daté de vendredi 10 janvier 2014.(48)

Le principe : un vecteur viral (lentivirus d'origine équine, le ProSavin®) transportant 3 gènes de 3 enzymes permettant la synthèse de dopamine est injecté dans une petite région du cerveau, le striatum. Une fois au bon endroit, les gènes contenus dans le lentivirus peuvent s'exprimer et reprogrammer des cellules qui se mettent à fabriquer et à sécréter de la dopamine dans le milieu extracellulaire.

Les résultats montrent qu'une production de dopamine dans le striatum a pu être induite chez les quinze personnes et le suivi à long terme (quatre ans) a permis de montrer plusieurs concepts :

- Le lentivirus, l'outil nécessaire à cette transgénèse (transfert de gènes), est bien toléré
- L'administration chirurgicale est également bien tolérée
- La sécrétion de dopamine peut être visualisée, par imagerie, chez les patients qui ont eu la dose la plus forte. En injectant uniquement dans la partie motrice (la première atteinte dans la maladie de Parkinson), on a observé chez tous les patients un effet positif sur les symptômes moteurs avec un effet clinique dépendant de la dose. Plus la dose augmentait, plus l'effet était important. Trois niveaux de doses ont ainsi été testés (x1, x2, x5).(49)

Si ce traitement par thérapie génique ne permet pas d'enrayer la progression de la maladie, il permet de la ralentir et d'améliorer de façon significative le quotidien de patients atteints de la maladie de Parkinson, notamment en leur permettant un meilleur contrôle de leurs mouvements.

Le **vaccin thérapeutique contre la maladie de Parkinson** est également une piste prometteuse.

Les résultats préliminaires de la première immunothérapie dans la maladie de Parkinson ont été divulgués par la société de biotechnologie autrichienne Affiris, à l'origine du projet.

L'immunothérapie évaluée dans l'essai est nommée PD01A. Elle s'attaque à l'alpha-synucléine, une protéine impliquée dans la maladie via son accumulation néfaste dans les neurones. PD01A doit « éduquer le système immunitaire pour qu'il génère des anticorps dirigés contre l'alpha-synucléine », expliquait Affiris lors du lancement de l'essai, en 2012.(50)

Les résultats préliminaires montrent que les injections sous-cutanées de PD01A ont été bien tolérées et ont induit une réponse immunitaire. Cette réponse immunitaire a amélioré les symptômes dans un certain nombre de cas.(50)

Des améliorations significatives ont été observées sur les symptômes moteurs et non moteurs (notamment l'état cognitif et la qualité de vie) après 52 semaines de suivi.

Selon l'un des responsables de l'essai, il faudra encore au moins 6 ans pour que l'immunothérapie arrive au bout de son processus d'évaluation.

L'utilisation de chélateurs de fer constitue une approche en cours de développement. (51) Un chélateur de fer est une molécule capable de se fixer au fer pour former un complexe qui sera éliminé dans les urines. Or la substance noire des patients parkinsoniens présente une forte concentration en fer, associée à la formation de radicaux libres délétères pour les neurones.

En 2014, une équipe des services de pharmacologie médicale, de neurologie et pathologie du mouvement, et de neuroradiologie du Centre Hospitalier de Lille a communiqué les premiers résultats d'une étude pilote sur l'utilisation d'un chélateur du fer, la déféripronе (Ferriprox®, DFP), chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson (Devos et al. 2014 ; FAIR-PARK-I).

Les objectifs principaux de l'étude clinique FAIR PARK I ont été atteints. La déféripronе a été très bien tolérée et l'étude a montré des signes encourageants d'efficacité, notamment sur la diminution de symptômes moteurs et la progression de la maladie à 2 ans.

À la suite de ces premiers résultats positifs, des études cliniques plus approfondies sont nécessaires pour démontrer de manière certaine l'intérêt thérapeutique de la déféripRone.

Une nouvelle étude, déployée au niveau européen (FAIR-PARK-II), est actuellement en cours.

Le groupe biopharmaceutique belge UCB et la société américaine Neuropore ont annoncé avoir entamé une collaboration et signé un accord mondial afin de développer et de commercialiser des produits thérapeutiques visant à ralentir la progression de la maladie de Parkinson et des troubles apparentés.

NPT200-11, la nouvelle petite molécule de Neuropore, en fait partie. Cette molécule, qui agit sur l'alpha-synucléine pathogène, est actuellement au stade de développement clinique. Elle est entrée fin d'année 2016, dans l'étape de phase 1. Ce traitement a pour objectif de modifier l'évolution de la maladie de Parkinson.(52)

Intel s'associe avec la Michael J. Fox Foundation pour mieux suivre et analyser les malades souffrant de la maladie de Parkinson. Le projet consiste au **développement d'une application qui permettra aux patients d'enregistrer en permanence leur état de santé et de suivre leur traitement par le biais d'objets connectés** (bracelets, montres, smartphones, capteurs corporels…).(53)

La société 23andMe, en partie financée par Google, propose des **tests salivaires** qui permettent à chacun d'analyser son génome. Les résultats, qui prennent environ six à huit semaines, permettent non pas de diagnostiquer une maladie, mais de révéler des variantes génétiques de 43 maladies héréditaires, dont la mucoviscidose, la drépanocytose et l'un des 11 facteurs génétiques de risques pour le cancer du sein et la maladie de Parkinson.(54)

Google se met aux **cuillères anti-tremblements**. Cette cuillère intelligente réduirait de 75 % les effets des tremblements. Une invention qui pourrait améliorer le quotidien des patients atteints de la maladie de Parkinson.(55)

VI. RECOMMANDATIONS

La stratégie de développement des laboratoires pharmaceutiques doit être centrée sur le patient.

La recherche et le développement des produits de santé doivent refléter la réalité et les besoins réels, c'est-à-dire que le laboratoire doit développer les produits dont les « clients » ont besoin, la technologie dont ils ont besoin etc. Et cela en instaurant un dialogue continu avec toutes les parties prenantes : patients, aidants, associations de patients, professionnels de santé, organismes payeurs pour comprendre leurs besoins non satisfaits.

→ Cela implique l'intervention de chacun d'eux de plus en plus tôt dans le processus de recherche et développement du médicament pour orienter de dernier vers leurs attentes.

Développer de nouveaux services pour favoriser l'observance et le bon usage des médicaments. Les programmes d'accompagnements du patient tendent à devenir un élément indissociable des produits ciblant les pathologies chroniques. Ils constituent des arguments supplémentaires pour l'obtention de l'AMM et les négociations sur le prix et le remboursement.

→ Proposer un « package » de santé incluant produit et services associés.

Les objets connectés prennent de plus en plus d'importance dans l'amélioration de la santé de tous, en particulier dans la collecte et le traitement des données de façon massive à l'aide du Big Data et des capteurs intégrés dans de plus en plus d'objets reliés à Internet.

Nous pouvons le voir dans les perspectives thérapeutiques de la maladie de Parkinson, les géants du Big Data comme Intel et Google investissent dans la santé. De même que des petites entreprises hyper spécialisées dans les technologies innovantes comme Global Kinetics Corporation.

→ L'industrie pharmaceutique doit développer des partenariats avec les entreprises spécialistes du Big Data et des objets connectés et définir une véritable stratégie destinée à accompagner la digitalisation du parcours patient.

Thérapie génique, vaccin, test salivaires… Aujourd'hui, on cherche des solutions pour prévenir ou traiter la cause et non uniquement les symptômes.

→ Il ne faut surtout pas négliger les produits issus des biotechnologies et de la génomique !

VII. CONCLUSION

Comme nous avons pu le voir tout au long de ce travail, le contexte politique, économique, réglementaire, épidémiologie, démographique est en pleine mutation.

Tous ces changements représentent de nouvelles opportunités pour les laboratoires pharmaceutiques pour regagner la confiance des patients, des professionnels de santé, des autorités de santé et surtout des organismes payeurs ainsi que pour redorer leur image et augmenter ses revenus.

De belles opportunités, oui, mais à condition de changer leur stratégie.

Le modèle du blockbuster est révolu. Aujourd'hui, pour accéder au marché et obtenir le remboursement d'un médicament, ce dernier doit prouver sa valeur.

La clé pour y parvenir : le patient

Les laboratoires pharmaceutiques n'ont pas d'autre choix que de placer le patient au centre de toutes les étapes du cycle du médicament :

1. Au centre de la recherche pour comprendre la maladie à travers l'expérience du patient et définir les besoins non satisfaits.
2. Au cœur du développement pour garantir la qualité et l'adhérence du patient au futur traitement.
3. Au cœur du marketing, pour développer des outils qui facilitent le dialogue médecin/patient, l'observance du patient et « l'expérience » patient.

Une stratégie de développement orientée sur le patient garantie pour le laboratoire pharmaceutique :

- Un médicament efficient par une meilleure compréhension de la maladie (*disease expérience*), des essais cliniques plus pertinents (meilleure évaluation du potentiel du médicament), une formulation et un mode d'administration plus adaptés et une meilleure adhérence au traitement par le patient.
- Un développement plus rapide par la réduction des délais d'accès au marché (développement du médicament et procédures pour obtenir l'AMM et le remboursement plus courts).
- Une amélioration de son image vis à vis des organismes payeurs (confiance retrouvée) et du public.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. IMS HEALTH. Résultats de l'étude Intelligence 360, 2016. Disponible sur : http://static.latribune.fr/560934/ims.pdf [Consulté le 10/11/2016].

2. Guide Pharma Santé. Les chiffres clés du marché du médicament. Disponible sur : http://www.guidepharmasante.fr/chiffres-cles/les-chiffres-cles-du-marche-du-medicament [Consulté le 10/11/2016]

3. Quintiles IMS Institute. Outlook for Global Medicines through 2021, 2016. Disponible sur: https://morningconsult.com/wp-content/uploads/2016/12/QuintilesIMS-Institute-Global-Outlook-FINAL.pdf [Consulté le 20/01/2017]

4. Eurostaf. Industrie pharmaceutique : les nouvelles stratégies de services autour du médicament. Disponible sur: http://extranet.lesechos-etudes.fr. [Consulté le 10/11/2016]

5. World Health Organization. Health technology assessment. Disponible sur: http://www.who.int/medical_devices/assessment/en/ [Consulté le 25/01/2017]

6. Organisation Mondiale de la Santé. Faits marquants sur le vieillissement. Disponible sur: http://www.who.int/ageing/about/facts/fr/ [Consulté le 25/01/2017]

7. Rauline N. Apple, Google, Microsoft, IBM... tous ont montré leur intérêt pour l'e-santé, 2014. Disponible sur: http://www.lesechos.fr/tech-medias/hightech/0203895956427-les-geants-du-numerique-avancent-encore-en-ordre-disperse-1058454.php#Xtor=AD-6000 [Consulté le 27/01/2017]

8. Healthcare Information and Management Systems Society. World of Health IT 2014 : Patient empowerment, la relation patient-médecin à l'ère du 2.0. Disponible sur: http://www.dsih.fr/article/964/wohit-2014-patient-empowerment-la-relation-patient-medecin-a-l-ere-du-2-0.html [Consulté le 27/01/2017]

9. BATIFOULIER P, BIENCOURT O, DOMIN J, GADREAU M. La politique économique de santé et l'émergence d'un consommateur de soins : la construction d'un marché, 2006. Disponible sur: http://economix.fr/docs/94/version_finale_JEFS.pdf [Consulté le 27/01/2017]

10. Économie politique de la santé. Un exemple exemplaire - La santé et ses industries, 2015. Disponible sur: https://regulation.revues.org/11143#tocto2n7 [Consulté le 02/02/2017]

11. LEEM. Les entreprises du médicament en France. Bilan économique, 2016 . Disponible sur: http://www.leem.org/article/marche-interieur-1 [Consulté le 02/02/2017]

12. Cour des comptes. La sécurité sociale, 2016. Disponible sur: https://www.ccomptes.fr/Actualites/A-la-une/La-securite-sociale#f [Consulté le 03/02/2017]

13. Ministère des Solidarités et de la Santé. La fixation des prix et du taux de remboursement, 2016. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement [Consulté le 15/02/2017]

14. Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. Disponible sur: http://www.inpes.sante.fr [Consulté le 15/02/2017]

15. LEEM. Cadre réglementaire, 2016. Disponible sur: http://www.leem.org/article/cadre-reglementaire-0 [Consulté le 15/02/2017]

16. ROBINET.A. Rapport fait au nom de la commission des affaires sociales sur le projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, 2011. Disponible sur: http://www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/rapports/r3725.pdf [Consulté le 15/02/2017]

17. Assurance Maladie. Prévalence des ALD en 2015. Disponible sur: http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2015.php [Consulté le 14/03/2017]

18. LEMORTON.C. Rapport législatif. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2016 : Assurance maladie. Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/l15-134-2/l15-134-22.html [Consulté le 14/03/2017]

19. Reputation Institute. 2016 - Global RepTrak™ 100 The World's Most Reputable Companies, 2016. Disponible sur: https://www.rankingthebrands.com/PDF/Global%20RepTrak%20100%20Report%202016,%20Reputation%20Institute.pdf [Consulté le 12/10/2016]

20. Penny J-M. La réputation d'entreprise Un nouvel enjeu stratégique, Pharmaceutiques; 2008. Disponible sur: http://www.pharmaceutiques.com/phq/mag/pdf/phq160_94_industrie.pdf [Consulté le 12/10/2016]

21. INSERM. Maladie de parkinson, Inserm 2015. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/parkinson-maladie [Consulté le 16/02/2017].

22. Institut de Veille Sanitaire - Santé publique France. La maladie de Parkinson, 2016. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-neurodegeneratives/La-maladie-de-Parkinson [Consulté le 16/02/2017]

23. Institut des Neurosciences Cliniques de Rennes. La maladie de Parkinson en 2015. Disponible sur: http://incr.fr/maladies/13-maladie-de-parkinson/12-la-maladie-de-parkinson-en-2012 [Consulté le 16/02/2017].

24. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins 2016 - Maladie de Parkinson, 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf [Consulté le16/02/2017]

25. Collège National de Pharmacologie Médicale. Antiparkinsoniens : les points essentiels. Disponible sur : https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiparkinsoniens-les-points-essentiels [Consulté le 20/02/2017]

26. Faculté de médecine Pierre et marie curie. Anti-parkinsoniens. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.15.2.html [Consulté le16/02/2017]

27. Assurance maladie. Qu'est ce qu'une affection de longue durée (ALD) ?, 2017. Disponible sur: http://www.ameli.fr/assures/droits-et-demarches/par-situation-medicale/vous-souffrez-d-une-affection-de-longue-duree/qu-est-ce-qu-une-affection-de-longue-duree-ald.php [Consulté le 20/02/2017]

28. Mutuelle.fr. Affection Longue Durée (ALD) : quels remboursements ?. Disponible sur: http://mutuelle.fr/infos/securite-sociale/remboursement-reste-a-charge/affection-longue-duree/ [Consulté le 20/02/2017]

29. Larousse. Définition "patient", 2017. Disponible sur: http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/patient/58655?q=patient+patiente#58298 [Consulté le 20/02/2017]

30. Organisation Mondiale de la Santé. La définition de la santé de l'OMS, 1946. Disponible sur: http://www.who.int/about/mission/fr/ [Consulté le 20/02/2017]

31. Larousse. Définition "aidant" . Disponible sur: http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/aidant/10910266 [Consulté le 20/02/2017]

32. Institut régional d'information et de prévention de la sénescence. La maladie de Parkinson. Disponible sur: http://www.irips.org/UPLOAD/rubrique/pages/818/818_rubrique.php [Consulté le 20/02/2017]

33. Ministère des Solidarités et de la Santé. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr [Consulté le 21/02/2017]

34. Assurance maladie. L'assurance Maladie. Disponible sur: http://www.ameli.fr [Consulté le 21/02/2017]

35. Legifrance. Article L111-1. Disponible sur: http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006074067&idArticle=LEGIARTI000006792038 [Consulté le 21/02/2017]

36. Ministère des Solidarités et de la Santé. Plan Maladies Neuro-Dégénératives 2014-2019, 2014. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_maladies_neuro_degeneratives_def.pdf [Consulté le 21/02/2017]

37. Laboratoire TEVA. Teva s'engage contre la maladie de Parkinson. Disponible sur: http://www.teva-laboratoires.com/actualite/teva-sengage-contre-la-maladie-de-parkinson/ [Consulté le 23/02/2017]

38. Laboratoire GlaxoSmithKline. « Le patient et le conjoint face à la maladie de Parkinson » Pour une prise en charge globale, 2006. Disponible sur: https://gsk.fr/gsk/mediasgp/2006/juin14_parkinson.pdf [Consulté le 23/02/2017]

39. Laboratoire UCB. Le Parkinson's Well-Being Map, 2013. Disponible sur: http://www.ucb-france.fr/well-being-map [Consulté le 01/03/2017]

40. Cabinet A+A. Etude Parkinson et souffrances de vie, 2013. Disponible sur: http://www.franceparkinson.fr/association/missions-et-actions/sensibiliser-opinion-interpeller-medias/enquetes/ [Consulté le 01/03/2017]

41. Laboratoire Novartis. ETUDE COMPAS : Enquête sur l'impact de la maladie sur le conjoint de patient parkinsonien, 2001. Disponible sur: http://www.proximologie.com/globalassets/proximologie2/pdf/etudes/depliant-compas-hd.pdf [Consulté le 01/03/2017]

42. Deane KHO, Flaherty H, Daley DJ, Pascoe R, Penhale B, Clarke CE, et al. Priority setting partnership to identify the top 10 research priorities for the management of Parkinson's disease. BMJ Open, 2014. Disponible sur: http://bmjopen.bmj.com/content/4/12/e006434.full [Consulté le 01/03/2017]

43. IMS Health, CRIP. Améliorer l'observance : Traiter mieux et moins cher, 2014. Disponible sur: http://lecrip.org/wp-content/uploads/2014/11/BrochureObservance-imprim1.pdf [Consulté le 01/03/2017]

44. Archimède.L . L'association France Parkinson qui célèbre ses 30 ans d'existence appelle à sortir de l' immobilisme. Le quotidien du médecin. 2014. Disponible sur: http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2014/04/11/lassociation-france-parkinson-qui-celebre-ses-30-ans-dexistence-appelle-sortir-de-l-immobilisme_699996 Consulté le 01/03/2017]

45. Journal La croix. Les associations sont déçues par le plan contre les maladies neurodégénératives, 2014. Disponible sur: http://www.la-croix.com/Actualite/France/Les-associations-sont-decues-par-le-plan-contre-les-maladies-neurodegeneratives-2014-11-18-1266158 [Consulté le 01/03/2017]

46. Association France Parkinson. Lettre ouverte au président de la République, 2015. Disponible sur: http://www.franceparkinson.fr/wp-content/uploads/2016/10/LETTRE-OUVERTE-Pr%C3%A9sident-13.11.15.pdf [Consulté le 01/03/2017]

47. Haute Autorité de Santé. Les avis sur les médicaments, 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr//portail/jcms/r_1500918/fr/les-avis-sur-les-medicaments [Consulté le 26/03/2017]

48. INSERM. Maladie de Parkinson une avancée capitale grâce à la thérapie génique, 2014. Disponible sur: http://www.inserm.fr/espace-journalistes/maladie-de-parkinson-une-avancee-capitale-grace-a-la-therapie-genique [Consulté le 03/03/2017]

49. Palfi S, Gurruchaga JM, Ralph GS, Lepetit H, Lavisse S, Buttery PC, et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. The Lancet. 2014 Mar;383(9923):1138–46. Disponible sur: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361361939X [Consulté le 03/03/2017]

50. AFFIRIS. Boost Vaccination Data Encourage Continued Development of AFFiRiS Therapeutic Parkinson´s Disease Vaccine against Alpha-Synuclein. Disponible sur: http://www.affiris.com/news/boost-vaccination-data-encourage-continued-development-of-affiris-therapeutic-parkinsons-disease-vaccine-against-alpha-synuclein/ [Consulté le 03/03/2017]

51. FAIR PARK II. Conservative iron chelation as a disease modifying strategy in Parkinson's disease : a multicentric, parallel-group, placebo-controlled,randomised clinical trial of deferiprone. Disponible sur: http://fairpark2.eu/index.php [Consulté le 03/03/2017]

52. Laboratoire UCB. Neuropore et UCB entament une collaboration et signent un accord mondial, 2015. Disponible sur:

http://www.ucb.com/_up/ucb_com_presscenter/documents/UCB_Neuropore_FR.pdf [Consulté le 04/03/2017]

53. Intel : Using Wearable Technology to Advance Parkinson's Research. Disponible sur: http://www.intel.com/content/www/us/en/big-data/wearable-technology-parkinsons-research.html [Consulté le 04/03/2017]

54. Schmitt A. Cancer, Parkinson... Google lance son test de dépistage en Angleterre. L'Obs. Disponible sur: http://tempsreel.nouvelobs.com/vu-sur-le-web/20141202.OBS6729/cancer-parkinson-google-lance-son-test-de-depistage-en-angleterre.html [Consulté le 04/03/2017]

55. Loumé L. Maladie de Parkinson : Google se met aux cuillères anti-tremblements. Disponible sur: http://www.sciencesetavenir.fr/sante/20140911.OBS8900/maladie-de-parkinson-google-se-met-aux-cuilleres-anti-tremblements.html [Consulté le 04/03/2017]

ANNEXE 1 : Dépenses annuelles moyennes (en euros) de l'assurance maladie pour une personne en ALD selon la pathologie en fonction des principaux postes
Année 2009
(pathologies concernant chacune plus de 10 000 personnes)

Code CIM7	Nom de la pathologie	Nombre de personnes affectées	Dépenses annuelles moyennes*								Dépenses annuelles moyennes*									Total**
			Soins de ville								Hospitalisation privée					Hospitalisation publique				
			Honoraires	Auxil-	Phar-	Biologie	LPP	Trans-	Autres	Total	Moyen	Psy-	Autres (conv	SSR	Total	Moyen	Psy-	SSR	Total	
C92	Leucémie myéloïde	13 836	462	305	10 431	269	211	543	11	12 232	312	NS	NS	71	395	12 487	72	247	12 806	25 433
C90	Myélome multiple et tumeurs malignes à plasmocytes	16 493	666	507	5 697	359	287	804	11	8 331	933	NS	31	177	1 147	10 686	48	465	11 199	20 677
N18	Insuffisance rénale chronique	75 127	838	428	2 648	428	203	2 230	49	6 824	5 563	NS	52	76	5 696	5 728	90	223	6 041	18 561
C25	Tumeur maligne du pancréas	13 038	1 120	752	2 217	394	558	666	16	5 723	2 159	NS	47	172	2 383	8 443	26	410	8 879	16 985
F20	Schizophrénie	123 386	449	285	1 313	51	65	236	15	2 414	70	402	NS	44	519	636	12 982	117	13 735	16 668
C71	Tumeur maligne de l'encéphale	13 669	700	616	2 632	162	272	988	NS	5 376	874	10	15	301	1 200	7 912	175	946	9 033	15 609
C15	Tumeur maligne de l'osophage	11 460	1 414	759	1 498	234	812	808	NS	5 530	1 773	10	33	171	1 987	7 038	91	453	7 582	15 099
C34	Tumeur maligne des bronches et du poumon	69 459	1 246	423	2 304	237	389	639	19	5 257	1 575	NS	27	166	1 776	7 291	95	402	7 788	14 821
F84	Troubles envahissants du développement	29 907	207	302	345	20	79	1 204	136	2 293	49	141	NS	19	209	349	10 864	85	11 298	13 800
G82	Paraplégie et tétraplégie	30 935	396	2 184	781	92	2 706	966	17	7 142	387	11	NS	404	807	2 671	335	2 256	5 262	13 211
B20	Immunodéficience humaine virale [VIH], à l'origine de maladies infectieuses et parasitaires	21 126	319	141	9 172	164	138	149	NS	10 087	130	26	NS	57	218	1 830	274	346	2 450	12 755
F29	Psychose non organique, sans précision	54 758	454	331	1 065	57	88	253	27	2 275	107	280	NS	58	451	764	8 552	213	9 529	12 255
C83	Lymphome diffus non hodgkinien	15 104	682	287	1 753	234	172	411	10	3 549	708	NS	17	105	836	7 355	94	278	7 727	12 112
B24	Immunodéficience humaine virale [VIH], sans précision	47 341	318	99	8 507	168	112	114	NS	9 322	128	20	NS	36	190	1 611	259	147	2 017	11 529
D68	Autres anomalies de la coagulation	13 740	379	188	7 752	117	127	100	13	8 676	213	NS	NS	46	267	2 231	125	129	2 485	11 428
F10	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'	33 548	480	345	645	75	122	265	NS	1 940	205	394	NS	203	810	2 217	5 321	653	8 191	10 941
F28	Autres troubles psychotiques non organiques	23 369	468	399	1 038	63	95	218	17	2 298	132	223	NS	57	413	849	6 987	220	8 056	10 767
C91	Leucémie lymphoïde	28 586	490	273	1 707	213	197	342	NS	3 231	382	NS	11	69	469	6 731	78	255	7 064	10 764
G35	Sclérose en plaques	64 423	524	1 140	4 098	112	626	494	14	7 008	330	16	NS	123	471	2 423	154	699	3 276	10 755
Z21	Infection asymptomatique par le virus de l'immunodéficien	16 506	318	99	7 903	154	98	104	NS	8 679	97	16	NS	24	142	1 414	280	114	1 808	10 629
C56	Tumeur maligne de l'ovaire	25 227	898	406	1 449	282	263	423	10	3 731	1 569	NS	23	153	1 753	4 641	87	331	5 059	10 543
C20	Tumeur maligne du rectum	41 763	1 078	494	927	226	683	460	NS	3 876	1 762	NS	24	116	1 905	4 215	56	350	4 621	10 402
F22	Troubles délirants persistants	41 572	452	346	1 053	58	87	185	NS	2 190	112	223	NS	58	395	774	6 763	209	7 746	10 331
C85	Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisé	16 969	669	296	1 517	219	175	372	NS	3 257	650	NS	12	81	749	5 941	58	288	6 287	10 293
C16	Tumeur maligne de l'estomac	20 806	909	534	1 664	234	395	347	10	4 093	1 311	NS	22	132	1 469	4 330	55	337	4 722	10 284
C82	Lymphome folliculaire [nodulaire] non hodgkinien	14 794	685	258	1 467	219	150	351	14	3 144	699	10	27	94	830	5 955	66	226	6 247	10 221
C19	Tumeur maligne de la jonction recto-sigmoïdienne	11 126	921	420	861	227	360	335	NS	3 133	1 856	NS	24	83	1 966	4 170	41	305	4 516	9 615
C32	Tumeur maligne du larynx	21 873	811	539	901	125	664	529	11	3 580	909	NS	10	109	1 034	4 099	76	352	4 527	9 141
F60	Troubles spécifiques de la personnalité	190 441	579	303	895	72	110	241	17	2 217	147	321	NS	83	557	962	4 736	228	5 926	8 700
D43	Tumeur de l'encéphale et du système nerveux central à évolution imprévisible ou inconnue	10 828	562	460	1 519	104	235	571	12	3 463	351	19	NS	151	522	3 635	281	744	4 660	8 645
C18	Tumeur maligne du côlon	121 862	820	405	876	211	288	274	NS	2 883	1 484	NS	20	103	1 612	3 608	67	303	3 978	8 473
I61	Hémorragie intracérébrale	16 017	401	1 005	738	78	319	469	14	3 024	248	16	18	391	673	2 803	211	1 691	4 705	8 402
F31	Trouble affectif bipolaire	100 311	654	316	957	89	102	163	13	2 294	170	371	11	73	625	876	4 259	201	5 336	8 255
K70	Maladie alcoolique du foie	37 761	421	388	870	142	206	261	NS	2 294	326	28	NS	103	466	3 966	588	536	5 090	7 850
C64	Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet	43 051	789	261	1 903	188	164	320	12	3 637	901	NS	15	80	1 003	2 755	68	238	3 061	7 701
G62	Autres polynévrites	10 069	435	687	843	90	308	310	11	2 684	295	25	NS	150	475	3 324	433	625	4 382	7 541
G81	Hémiplégie	75 628	407	1 539	863	93	443	528	13	3 886	277	NS	NS	295	586	1 740	193	1 136	3 069	7 541
G71	Affections musculaires primitives	10 028	369	1 322	564	62	1 397	618	10	4 342	252	NS	NS	85	347	1 899	55	812	2 766	7 455
J96	Insuffisance respiratoire, non classée ailleurs	134 996	515	533	1 408	111	994	201	14	3 776	362	NS	11	153	534	2 405	105	422	2 932	7 242
E10	Diabète sucré insulino-dépendant	245 360	465	991	1 323	130	1 051	275	NS	4 244	475	NS	NS	79	568	1 963	173	280	2 416	7 228
G20	Maladie de Parkinson	84 900	488	1 345	1 287	85	396	256	15	3 872	294	12	NS	155	466	1 722	173	575	2 470	6 808

ANNEXE 2 : Traitements de la maladie de Parkinson sur le marché français Année 2015

Liste des médicaments mise à jour: Lundi 05 Janvier 2015	Laboratoire	Statut	Prix (€)
Antiparkinsoniens : lévodopa (L-dopa)			
MODOPAR	Roche	P	3,35 - 10,42
SINEMET	**MSD**	**P**	**3,45 - 12,82**
CARBIDOPA LÉVODOPA TEVA Générique	Teva	G	3,11 - 8,91
STALEVO	Novartis	P	91,96 - 104,90
Antiparkinsoniens : agonistes de la dopamine			
REQUIP	**GlaxoSmithKline**	**P**	**2,28 - 27,01**
ROPINIROLE ACCORD Générique	Accord	G	2,28 - 18,42
ROPINIROLE ACTAVIS Générique	Actavis	G	2,28 - 18,42
ROPINIROLE ARROW Générique	Arrow	G	Prix libre (NR) - 18,42
ROPINIROLE EG Générique	EG	G	2,28 - 27,01
ROPINIROLE KRKA Générique	KRKA	G	7,25 - 27,01
ROPINIROLE MYLAN Générique	Mylan	G	2,28 - 18,42
ROPINIROLE SANDOZ Générique	Sandoz	G	5,41 - 27,01
ROPINIROLE TEVA Générique	Teva	G	2,28 - 27,01
ROPINIROLE ZENTIVA Générique	Zentiva	G	7,25 - 27,01
SIFROL	**Boehringer Ingelheim**	**P**	**3,50 - 72,34**
PRAMIPEXOLE BIOGARAN Générique	Biogaran	G	5,62 - 71,24
PRAMIPEXOLE EG Générique	EG	G	5,62 - 71,24
PRAMIPEXOLE MYLAN Générique	Mylan	G	5,62 - 71,24
PRAMIPEXOLE SANDOZ Générique	Sandoz	G	5,62 - 71,24
PRAMIPEXOLE TEVA Générique	Teva	G	5,62 - 71,24
PRAMIPEXOLE ZENTIVA Générique	Zentiva	G	5,62 - 71,24
PRAMIPEXOLE ZYDUS Générique	Zydus	G	5,62 - 71,24
OPRYMEA Générique	KRKA	G	5,43 - 34,23
TRIVASTAL comprimé	Servier	P	1,64 - 9,31
Antiparkinsoniens : agonistes de la dopamine dérivés de l'ergot de seigle			
PARLODEL	**Meda**	**P**	**3,86 - 11,30**
BROMOCRIPTINE ZENTIVA Générique	Zentiva	G	3,86 - 11,30
Antiparkinsoniens : autres agonistes de la dopamine (apomorphine)			
APOKINON	Aguettant	P	28,73 - 115,46
Antiparkinsoniens : autres agonistes de la dopamine (rotigotine)			
NEUPRO	UCB	P	13,96 - 125,12
Antiparkinsoniens : inhibiteurs de la COMT			
COMTAN	**Novartis**	**P**	**40,89 - 65,63**
ENTACAPONE MYLAN Générique	Mylan	G	24,78 - 38,78
TASMAR	Meda	P	125,71
Antiparkinsoniens : inhibiteurs de la MAO-B (IMAO B)			
AZILECT	Lundbeck	P	99,02
DÉPRÉNYL	**Centre Spécialités Pharmaceutiques**	**P**	**18,55**
SÉLÉGILINE MYLAN Générique	Mylan	G	10,93
OTRASEL	Teva	P	33,13
Antiparkinsoniens : amantadine			
MANTADIX	Bristol-Myers Squibb	P	4,72
Antiparkinsoniens : anticholinergiques			
AKINETON LP	DB Pharma	P	3,12
ARTANE	Sanofi-Aventis	P	1,78 - 5,03
LEPTICUR	Sanofi-Aventis	P	3,89 - 3,91
PARKINANE LP	Eisai	P	1,78
Stimulation Cérébrale Profonde			
Dispositif de Stimulation Cérabrale Profonde	Medtronic		50 000

P : Princep G: Générique

Les princeps surlignés en gras sont suivis par la liste de leurs génériques

Les prix mentionnés ne tiennent pas compte des « honoraires de dispensation » du pharmacien.

ANNEXE 3: EXTRAIT DU LIVRE BLANC PARKINSON, avril 2010

LES PRIORITÉS EN AVRIL 2010 DU LIVRE BLANC PARKINSON

I. SORTIR DE L'OMBRE

1. Demander aux pouvoirs publics une enquête pour identifier le nombre de personnes touchées et leurs caractéristiques.
2. Donner aux associations Parkinson les moyens de mieux prendre en compte la détresse des malades (visibilité, accès à des locaux, financement des mises en place de formations experts).
3. Organiser des campagnes d'information et d'image sur la réalité de la maladie et des malades avec un financement des pouvoirs publics.

II. SOIGNER PLUS EFFICACEMENT ET METTRE FIN AUX INÉGALITÉS

4. Assurer le droit pour tous à un diagnostic précoce et certain par un neurologue.
5. Mettre en œuvre un dispositif d'annonce en deux temps : du neurologue au patient accompagné d'un proche s'il le souhaite, puis vers les autres acteurs médicaux, paramédicaux et sociaux.
6. Faciliter la prise en charge en Ald dès le diagnostic (ou après 6 mois de traitement) par le neurologue et avec tacite reconduction*.
7. Structurer le système de soins Parkinson avec :
- la création de réseaux territoriaux assurant le suivi coordonné des malades, la formation continue des professionnels.
- des pôles de référence régionaux pour la prise en charge de cas difficiles comme les jeunes, les opérations, la recherche.
8. Développer la prise en charge pluridisciplinaire avec des professionnels formés à la maladie de Parkinson, la possibilité de rééducations spécifiques collectives (kiné, ortho). Prévoir leur mode de rémunération.
9. Mettre en place un numéro vert pour les professionnels.
10. En urgence établir des recommandations Has sur les prescriptions médicamenteuses et leur interaction. Alerter sur les effets secondaires des médicaments.

** obtenue par décret le 19 janvier 2011*

III. AIDER A VIVRE AVEC LA MALADIE

11. Mettre en œuvre les dispositions de la loi Hpst sur l'éducation thérapeutique et développer des actions concrètes.
- avec des expérimentations d'infirmières coordonnatrices Parkinson (voir Toulouse)
- la formation de patients experts Parkinson avec la Cnam (extension du programme Sophia du diabète).
12. Donner aux aidants une place mieux reconnue : partenariat thérapeutique avec le médecin, instauration d'un suivi médical et psychologique, formation et valorisation de son action.
13. Aider les jeunes parkinsoniens soit la moitié des personnes diagnostiquées à se maintenir dans l'emploi (formation du médecin MDPH et du travail).
14. Leur permettre d'accéder à la retraite anticipée : dans le secteur privé, rendre le texte pour les handicapés applicable à Parkinson, dans la fonction publique ouvrir droit au congé longue durée.
15. Définir et instituer un label pour les structures d'hébergement et d'accueil temporaires ainsi que les structures d'aide à domicile en prévoyant des formations des personnels. Demander aux Ars d'évaluer les besoins.
16. Expérimenter le guichet unique (dans 3 Maia, guichet Parkinson).

IV. RENFORCER LA RECHERCHE

17. Créer un Gis (Groupement d'intérêt scientifique) réunissant en réseau l'ensemble des équipes travaillant en France, en y associant les associations de malades.
18. Créer un observatoire pour favoriser le recueil de données épidémiologiques grâce à un échange de données entre Cnam et institutions.
19. Mobiliser les équipes sur une étude de cohorte et postuler à son financement par le grand emprunt.
20. Mettre en œuvre la directive européenne instituant comme priorité la maladie de Parkinson au sein des maladies neurodégénératives.

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 1er décembre 2017

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Charlotte GROSS

Sujet : Intérêts des laboratoires pharmaceutiques d'adopter une stratégie de développement centrée sur le patient : cas de la maladie de Parkinson

Jury :

Président : Mme Christine CAPDEVILLE-ATKINSON, Professeur des universités, Pharmacien
Directeur : Mme Fanny NEIGER, Pharmacien
Juges : Mme Karine LAMIRAUD, Professeur d'économie
Mme Catherine OBRIOT, Déléguée départementale de l'association France Parkinson Moselle
Mr François DUPUIS, Maître de Conférence

Vu,
Nancy, le 6/11/2017

Le Président du Jury Directeur de Thèse

M. CAPDEVILLE-ATKINSON M. F. NEIGER

Vu et approuvé,
Nancy, le 13.11.2017

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,
Nancy, le 22 NOV. 2017

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10120

N° d'identification :

TITRE

Intérêts des laboratoires pharmaceutiques d'adopter une stratégie de développement centrée sur le patient : Cas de la maladie de Parkinson

Thèse soutenue le 1er décembre 2017

Par Charlotte GROSS

RESUME :

Avant, la stratégie était de trouver un produit, de construire une marque et d'entrer sur le marché avec un blockbuster.
Aujourd'hui, le contexte de l'industrie pharmaceutique a changé.
Il faut répondre à la question « qui va payer ? ».
Les « payeurs » : Etat, sécurité sociale et même le patient exigent des comptes.
Le renforcement des contraintes pesant sur l'industrie pharmaceutique impose aux laboratoires un changement radical de la stratégie de développement :

- les exigences croissantes des organismes payeurs et des autorités de santé dans l'accès au marché ainsi que dans la prise en charge des traitements
- la remise en cause des fondamentaux avec les pertes de brevets et l'essor de produits de spécialité
- l'observance des traitements insuffisante et particulièrement dans les maladies chroniques
- le renforcement du poids des patients et de leur représentation

Le contrat de performance est aujourd'hui effectif. Les laboratoires pharmaceutiques n'ont plus le choix, pour accéder au marché et obtenir le remboursement de leurs médicaments, ils doivent prouver leur rentabilité et leur efficacité dans la vie réelle. Or cela devient périlleux dans un contexte où les patients atteints de pathologies chroniques ne sont pas ou très peu observants.
Nous l'avons vu au cours de ce travail, pour qu'un patient soit observant, il doit avant tout être compris, accompagné et soutenu. L'amélioration de l'observance est un enjeu de santé publique et constitue une opportunité pour l'industrie pharmaceutique pour d'une part répondre aux demandes des autorités et des organismes payeurs et d'autre part, redorer son image auprès du public.
Il est plus que jamais temps de mettre le patient au centre des stratégies, plutôt que de passer du temps à essayer de convaincre tous les acteurs.

MOTS CLES : Maladie de Parkinson, Contrat de performance, Stratégie, Industrie Pharmaceutique

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Christine Capdeville-Atkinson Professeur des Universités Fanny Neiger Pharmacien		**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ☒ **Thème** ☐

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**