

**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

ANNEE : 2016

THESE N° : 15

**IMPACT BUDGETAIRE DE L'INTRODUCTION DU RITUXIMAB APRES
ECHEC DU METHOTREXATE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : HÔPITAL EL AYACHI**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle Génévienne Adjo AFANTCHAO

Née le 02 Novembre 1992 à Lomé (TOGO)

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

MOTS CLES : Impact budgétaire - Rituximab – Méthotrexate - Polyarthrite rhumatoïde –
Biothérapie.

JURY

Mme Najia HAJJAJ – HASSOUNI
Professeur de Rhumatologie

Président

Mr Samir AHID
Professeur de Pharmacologie

Rapporteur

Mr Yahia CHERRAH
Professeur de Pharmacologie

Mme Bouchra AMINE
Professeur de Rhumatologie

Juges

Mme Hanan RKAIN
Professeur de Rhumatologie



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	: Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes :</i>	Professeur Mohammed AHALLAT
<i>Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération :</i>	Professeur Taoufiq DAKKA
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie :</i>	Professeur Jamal TAOUFIK
<i>Secrétaire Général</i>	: Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET

PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih :	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* :	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif :	Chirurgie Thoracique
---------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI :	Rhumatologie
---------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz :	Médecine Interne- <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi :	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif :	Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima :	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes :	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa :	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali :	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria :	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh Traumatologie :	Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah :	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan :	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed :	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib :	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida :	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed :	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNANOUI Mohamed :	Médecine Interne - <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali* :	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane :	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda :	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid :	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed* :	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha :	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima :	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas :	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia :	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim :	Anesthésie Réanimation – <i>Doyen de la</i>
FMPO	
Pr. BAYAHIA Rabéa :	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader :	Chirurgie Générale
Pr. BENABDELLAH Chahrazad :	Hématologie
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif :	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia :	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina :	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid :	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi :	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia :	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar :	Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed :
Pr. SOULAYMANI Rachida :
PV
Pr. TAOUFIK Jamal :

Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed :
Pr. BENSOUADA Adil :
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib :
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza :
Pr. CHRAIBI Chafiq :
Pr. DAOUDI Rajae :
Pr. DEHAYNI Mohamed* :
Pr. EL OUAHABI Abdessamad :
Pr. FELLAT Rokaya :
Pr. GHAFIR Driss* :
Pr. JIDDANE Mohamed :
Pr. TAGHY Ahmed :
Pr. ZOUHDI Mimoun :

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine :
Pr. BEN RAIS Nozha :
Pr. CAOUI Malika :
Pr. CHRAIBI Abdelmjid :
Pr. EL AMRANI Sabah :
Pr. EL AOUAD Rajae :
Pr. EL BARDOUNI Ahmed:
Pr. EL HASSANI My Rachid :
Pr. ERROUGANI Abdelkader :
Pr. ESSAKALI Malika :
Pr. ETTAYEBI Fouad :
Pr. HADRI Larbi* :
Pr. HASSAM Badredine :
Pr. IFRINE Lahssan :
Pr. JELTHI Ahmed :
Pr. MAHFOUD Mustapha :
Pr. MOUDENE Ahmed* :

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale - Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie- Inspecteur

du SS

Pr. RHRAB Brahim :
Pr. SENOUCI Karima :

Gynécologie Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed* :
Pr. ABDELHAK M'barek :

Urologie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. BELAIDI Halima :	Neurologie
Pr. BRAHMI Rida Slimane :	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BENTAHILA Abdelali :	Pédiatrie
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali :	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BERRADA Mohamed Saleh :	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAMI Ilham :	Radiologie
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae :	Ophtalmologie
Pr. EL ABBADI Najia :	Neurochirurgie
Pr. HANINE Ahmed* :	Radiologie
Pr. JALIL Abdelouahed :	Chirurgie Générale
Pr. LAKHDAR Amina :	Gynécologie-Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha :	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane :	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed :	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz :	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir :	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHAARI Jilali* :	Médecine Interne
Pr. DIMOU M'barek* :	Anesthésie Réanimation- <u>Dir. HMIM</u>
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine* :	Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes :	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila :	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HDA Abdelhamid* :	Cardiologie- <u>Dir. ERSM</u>
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed :	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia :	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz :	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali :	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya* :	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid :	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim :	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan :	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed :	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek* :	Radiologie
Pr. MOHAMMADI Mohamed :	Médecine Interne
Pr. OUADGHIRI Mohamed :	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima :	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi* :	Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan :	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN SLIMANE Lounis :	Urologie
Pr. BIROUK Nazha :	Neurologie

Pr. CHAOUIR Souad* :	Radiologie
Pr. ERREIMI Naima :	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia :	Cardiologie
Pr. HAIMEUR Charki* :	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Nouredine :	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif :	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid :	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ :	Pédiatrie
Pr. OUAHABI Hamid* :	Neurologie
Pr. TAOUFIQ Jallal :	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia :	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA :	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI :	Neurologie- <i><u>Doyen Abulcassis</u></i>
Pr. BOUGTAB Abdesslam :	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan :	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima :	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid * :	Traumatologie Orthopédie
Pr. BENKIRANE Majid* :	Hématologie
Pr. KHATOURI ALI* :	Cardiologie
Pr. LABRAIMI Ahmed* :	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed* :	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan :	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd :	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine :	Pneumo-ptisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer :	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub :	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha :	Pneumo-ptisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim* :	Neurochirurgie
Pr. ISMAILI Hassane* :	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* :	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae :	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida :	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia :	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed :	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra :	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said :	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed :	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma :	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine :	Pédiatrie

Pr. EL KHADER Khalid :	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* :	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan :	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid* :	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou :	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed* :	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat :	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae :	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed* :	Stomatologie Et Chirurgie MaxilloFaciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi* :	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH* :	ORL
-----------------------	-----

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil :	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham* :	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria :	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna :	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda :	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane :	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae :	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami :	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed* :	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi :	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane* :	Radiologie
Pr. CHAT Latifa :	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha* :	Chirurgie Générale
Pr. DRISSE Sidi Mourad* :	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed :	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid :	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik :	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL MOUSSAIF Hamid :	Ophtalmologie
Pr. EL OUNANI Mohamed :	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Saïd :	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi* :	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek :	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad :	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane* :	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar :	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim :	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma* :	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil :	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed* :	Hématologie Clinique

Pr. MOHSINE Raouf :	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine :	Urologie
Pr. SABBAH Farid :	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser :	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia :	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* :	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed * :	Urologie
Pr. AMRI Rachida :	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz* :	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef * :	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* :	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila :	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia :	Gastro-Entérologie
Pr. BICHTA Mohamed Zakariya* :	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim * :	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra :	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair :	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed * :	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar* :	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai :	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia :	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali :	Urologie
Pr. JAAFAR Abdelouhab* :	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina :	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina :	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid* :	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* :	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* :	Cardiologie
Pr. NAITLHO Abdelhamid* :	Médecine Interne
Pr. OUIJILAL Abdelilah :	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid * :	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed :	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* :	Pneumophtisiologie
Pr. RHOU Hakima :	Néphrologie
Pr. SIAH Samir * :	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal :	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz* :	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan :	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam :	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas :	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed* :	Gastro-Entérologie

Pr. BOUGHALEM Mohamed* :	Anesthésie Réanimation
Pr. BOULAADAS Malik :	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed* :	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem* :	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia :	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal* :	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI :	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed :	Pédiatrie
Pr. EL YOUNASSI Badreddine* :	Cardiologie
Pr. HACHI Hafid :	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima :	Pédiatrie
Pr. KHABOUZE Samira :	Gynécologie Obstétrique
Pr. KHARMAZ Mohamed :	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEZREK Mohammed* :	Urologie
Pr. MOUGHIL Said Chirurgie :	Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre* :	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah* :	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad :	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila :	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah :	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine* :	Chirurgie Générale
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid :	Microbiologie
Pr. ALLALI Fadoua :	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah :	Ophtalmologie
Pr. AZIZ Nouredine* :	Radiologie
Pr. BAHIRI Rachid :	Rhumatologie
Pr. BARKAT Amina :	Pédiatrie
Pr. BENHALIMA Hanane :	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Pr. BENYASS Aatif :	Cardiologie
Pr. BERNOUSSI Abdelghani :	Ophtalmologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed :	Ophtalmologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim* :	Biophysique
Pr. EL HAMZAOUI Sakina* :	Microbiologie
Pr. HAJJI Leila :	Cardiologie (<i>mise en disponibilité</i>)
Pr. HESSISSEN Leila :	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed* :	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed :	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed :	Parasitologie
Pr. NIAMANE Radouane* :	Rhumatologie
Pr. RAGALA Abdelhak :	Gynécologie Obstétrique
Pr. SBIHI Souad :	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia :	Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed :

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen* :

Rhumatologie

Pr. AKJOUJ Said* :

Radiologie

Pr. BELMEKKI Abdelkader* :

Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika :

O.R.L

Pr. BIYI Abdelhamid* :

Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine :

Chirurgie - Pédiatrique

Pr. BOULAHYA Abdellatif* :

Chirurgie Cardio – Vasculaire

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas :

Gynécologie Obstétrique

Pr. DOGHMI Nawal :

Cardiologie

Pr. ESSAMRI Wafaa :

Gastro-entérologie

Pr. FELLAT Ibtissam :

Cardiologie

Pr. FAROUDY Mamoun :

Anesthésie Réanimation

Pr. GHADOUANE Mohammed* :

Urologie

Pr. HARMOUCHE Hicham :

Médecine Interne

Pr. HANAFI Sidi Mohamed* :

Anesthésie Réanimation

Pr. IDRIS LAHLOU Amine* :

Microbiologie

Pr. JROUNDI Laila :

Radiologie

Pr. KARMOUNI Tariq :

Urologie

Pr. KILI Amina :

Pédiatrie

Pr. KISRA Hassan :

Psychiatrie

Pr. KISRA Mounir :

Chirurgie – Pédiatrique

Pr. LAATIRIS Abdelkader* :

Pharmacie Galénique

Pr. LMIMOUNI Badreddine* :

Parasitologie

Pr. MANSOURI Hamid* :

Radiothérapie

Pr. OUANASS Abderrazzak :

Psychiatrie

Pr. SAFI Soumaya* :

Endocrinologie

Pr. SEKKAT Fatima Zahra :

Psychiatrie

Pr. SOUALHI Mouna :

Pneumo – Phtisiologie

Pr. TELLAL Saida* :

Biochimie

Pr. ZAHRAOUI Rachida :

Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid :

Réanimation médicale

Pr. ACHACHI Leila :

Pneumo phtisiologie

Pr. ACHOUR Abdessamad* :

Chirurgie générale

Pr. AIT HOUSSA Mahdi* :

Chirurgie cardio vasculaire

Pr. AMHAJJI Larbi* :

Traumatologie orthopédie

Pr. AMMAR Haddou* :

ORL

Pr. AOUI Sarra :

Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed* :

Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine* :

Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid* :	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine :	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual* :	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader* :	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed :	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid :	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima :	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid :	Neurochirurgie
Pr. GHARIB Noureddine :	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid* :	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed* :	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia :	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb :	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar* :	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussein* :	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel :	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed* :	Radiologie
Pr. MARC Karima :	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab :	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane* :	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha* :	Médecine préventive santé publique-
hygiène	
Pr. MRANI Saad* :	Virologie
Pr. OUZZIF Ezzohra* :	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef* :	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib* :	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame :	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine* :	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan* :	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa* :	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira :	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq* :	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour* :	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain :	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia :	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN : Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed* : Anesthésie Réanimation

Pr TAHIRI My El Hassan* : Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali* : Médecine interne

Pr. AGADR Aomar* : Pédiatrie

Pr. AIT ALI Abdelmounaim* :	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia :	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali* :	Neurochirurgie
Pr. ALLALI Nazik :	Radiologie
Pr. AMAHZOUNE Brahim* :	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. AMINE Bouchra :	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir :	Neurochirurgie
Pr. AZENDOUR Hicham* :	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen* :	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes :	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae* :	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed* :	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed* :	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha* :	Traumatologie orthopédique
Pr. CHAKOUR Mohammed* :	Hématologie biologique
Pr. CHTATA Hassan Toufik* :	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. DOGHMI Kamal* :	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar :	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha* :	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid* :	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid :	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna* :	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal :	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem :	Pédiatrie
Pr. KADI Said* :	Traumatologie orthopédique
Pr. KARBOUBI Lamyia :	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi* :	Microbiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal* :	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen :	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. MESKINI Toufik :	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha* :	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal :	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade :	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa :	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani* :	Pneumo-phtisiologie
Pr. ZOUHAIR Said* :	Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha :	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq* :	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz :	Physiologie
Pr. BOUAITY Brahim* :	ORL
Pr. CHADLI Mariama* :	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed* :	Médecine aéronautique

Pr. DAMI Abdellah* :	Biochimie chimie
Pr. DARBI Abdellatif* :	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar :	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima :	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser* :	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir :	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem :	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram :	Gastro entérologie
Pr. LAMALMI Najat :	Anatomie pathologique
Pr. LEZREK Mounir ;	Ophtalmologie
Pr. MALIH Mohamed* :	Pédiatrie
Pr. MOSADIK Ahlam :	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir* :	Chirurgie générale
Pr. NAZIH Mouna* :	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad :	Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed :	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil* :	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAIZI Mohamed* :	Psychiatrie
Pr. BENCHEBBA Drissi* :	Traumatologie Orthopédique
Pr. DRISSI Mohamed* :	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna :	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek* :	Médecine Interne
Pr. EL OUAZZANI Hanane* :	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir :	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed :	Anatomie pathologique
Pr. MEHSSANI Jamal* :	Psychiatrie
Pr. RAISSOUNI Maha* :	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir :	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina :	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila :	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad :	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi :	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane :	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain :	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila :	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad :	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed* :	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSEFFAJ Nadia :	Immunologie
Pr. BENSGHIR Mustapha* :	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed* :	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha :	Chimie Analytique

Pr. BOUABID Ahmed Salim* :	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba :	Anatomie
Pr. CHAIB Ali* :	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek :	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha* :	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali :	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa :	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare :	Neurochirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae :	Médecine nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad :	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid* :	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria :	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma :	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir :	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae :	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane* :	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila :	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim :	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb :	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade :	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb :	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind :	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima :	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed* :	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida :	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra :	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra :	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl :	Neurochirurgie
Pr. MRABTI Hind :	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid :	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda Chirurgie :	Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed* :	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes :	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham :	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia :	Neurologie
Pr. REDA Karim* :	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa :	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan :	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira :	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa :	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua* :	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna :	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde :	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan* :	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham :	Chirurgie Pédiatrique

Pr. ZINE Ali* :

Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim* :

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Pr. GHOUNDALE Omar* :

Urologie

Pr. ZYANI Mohammad* :

Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia :

Physiologie

Pr. ALAMI OUHABI Naima :

Biochimie

Pr. ALAOUI KATIM :

Pharmacologie

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma :

Histologie-Embryologie

Pr. ANSAR M'hammed :

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Pr. BOUHOUCHE Ahmed :

Génétique Humaine

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz :

Applications Pharmaceutiques

Pr. BOURJOUANE Mohamed :

Microbiologie

Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia :

Biochimie

Pr. DAKKA Taoufiq :

Physiologie

Pr. DRAOUI Mustapha :

Chimie Analytique

Pr. EL GUESSABI Lahcen :

Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader :

Zootéchnie

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes :

Pharmacologie

Pr. HAMZAOUI Laila :

Biophysique

Pr. HMAMOUCI Mohamed :

Chimie Organique

Pr. IBRAHIMI Azeddine :

Biotechnologie

Pr. KHANFRI Jamal Eddine :

Biologie

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med :

Chimie Organique

Pr. REDHA Ahlam :

Biochimie

Pr. TOUATI Driss :

Pharmacognosie

Pr. ZAHIDI Ahmed :

Pharmacologie

Pr. ZELLOU Amina :

Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

Dédicaces



A

Mes chers parents, mes deux sœurs et mon frère,

Malgré la distance et les années, j'ai ressenti votre présence et votre soutien inconditionnel à chaque instant sur ce parcours. Il n'est pas facile de vivre loin des siens mais un soutien comme celui que vous m'avez accordé permet d'avancer malgré les difficultés. Dans les rires comme dans les pleurs, vous avez été présents. Votre amour m'a permis d'y croire. Je vous en remercie.

A

Cet Ami et Coéquipier qu'il m'a été donné de rencontrer,

Certes, ton optimisme me déconcerte quelques fois, mais il est évident qu'il m'a permis de rester sereine quand je n'en avais plus la force. Merci pour tout.

A

Tous les amis que le Maroc m'a permis de rencontrer,

Venant de plusieurs pays, Togo, Bénin, Ghana, Côte d'Ivoire, Ethiopie, Mali, Niger, Burkina-Faso, Cap-Vert, Sao-Tomé, Guinée Bissau, Guinée équatoriale, Angola, Guinée, Cameroun, Sénégal, Maroc, RDC, Congo, Centrafrique, Zambie, Madagascar, Philippines, France,...

Chacun de vous a apporté un plus à ma personne. Et je vous remercie pour tous les bons moments passés à vos côtés.

Remerciements





*« Au Roi d'éternité, incorruptible, invisible, le seul Dieu,
soient honneur et gloire à tout jamais »*

A mon Maître et Président du Jury,

Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI,

Professeur de Rhumatologie,

Chef du Service de Rhumatologie de l'Hôpital El Ayachi-Salé, CHU Rabat-Salé,

Ancien Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat,

Honorable maître, vous nous faites un très grand honneur et un réel plaisir en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Nous avons été séduits par votre rigueur pour le travail bien fait. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A mon Maître et Directeur de Thèse,

Professeur Samir AHID,

Professeur de Pharmacologie,

Responsable de la Pharmacie de l'Hôpital El Ayachi-Salé, CHU Rabat-Salé,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse abordant un sujet très passionnant. Je vous remercie pour votre précieux encadrement. Malgré les nombreuses difficultés rencontrées lors de la réalisation de ce travail, vous avez toujours fait preuve de sympathie et de bienveillance tout en insistant sur la rigueur et le travail bien fait. Recevez cher maître, mes sincères remerciements et l'expression de ma profonde gratitude.

A mon Maître et Juge,

Professeur Yahia CHERRAH,

Professeur de Pharmacologie,

Chef du Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat,

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. La qualité de votre enseignement et votre sens intellectuel font de vous un maître exemplaire. Je vous remercie et vous prie d'accepter l'assurance de mon profond respect.

A mon Maître et Juge,

Professeur Bouchra AMINE,

Professeur de Rhumatologie,

Service de Rhumatologie de l'Hôpital El Ayachi-Salé, CHU Rabat-Salé,

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Je vous en remercie et vous prie d'accepter l'assurance de mon profond respect.

A mon Maître et Juge,

Professeur Hanan RKAIN,

Professeur de Rhumatologie,

Hôpital El Ayachi-Salé, CHU Rabat-Salé,

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse pour laquelle votre aide nous a été plus que précieuse. Je vous prie d'accepter l'assurance de mon profond respect.

Nos remerciements vont également à tous ceux qui nous ont apporté leur aide dans la réalisation de ce travail,

Au **Docteur Laila Benbrahim** et,

Au **Docteur Bahia Benchekroun** qui ont malgré leurs emplois du temps très chargés apporté leur aide précieuse pour la réalisation de ce travail,

A **Mr Afiri** et tout le personnel des Bureaux d'Admission et de Facturation de l'Hôpital El Ayachi et du Centre Hospitalier Ibn Sina pour leur amabilité et leur disponibilité,

A **Mme Malika** du service des archives de l'Hôpital El Ayachi pour sa grande gentillesse,

A **Mme Naima Zakki** de la pharmacie de l'Hôpital El Ayachi,

A tout le personnel de l'Hôpital El Ayachi pour leur amabilité,

Et bien sûr, à ma collègue **Yousra** pour son aide précieuse pour la traduction en arabe.

TABLE DES MATIERES

➤ <i>Table des abréviations</i>	<i>i</i>
➤ <i>Table des figures</i>	<i>iv</i>
➤ <i>Liste des tableaux</i>	<i>v</i>
➤ <i>Table des annexes</i>	<i>vi</i>
INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE	4
CHAPITRE I : L'ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE	5
I. DEFINITION ET OBJET D'UNE ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE.....	5
II. HISTORIQUE	7
III. INTERETS, AVANTAGES ET LIMITES DE L'ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE	8
IV. CADRE REGLEMENTAIRE DE L'ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE	9
V. METHODOLOGIE GENERALE D'UNE ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE.....	12
VI. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE D'ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE.....	15
VI-1) LES RECOMMANDATIONS POUR LE CADRE ANALYTIQUE	15
6-1-1) Les caractéristiques du système de soins de santé.....	16
6-1-2) La perspective	17
6-1-3) L'utilisation et le coût des interventions actuelles et nouvelles	17
6-1-3-1) La population cible	17
6-1-3-2) Les interventions actuelles	18
6-1-3-3) L'absorption de la nouvelle intervention et les effets du marché	19
6-1-3-4) Les utilisations « hors AMM » de la nouvelle intervention	20
6-1-3-5) Le coût des combinaisons d'interventions actuelles et nouvelles	20
6-1-4) L'impact sur d'autres coûts	21
6-1-4-1) Les coûts liés à l'état de santé	21
6-1-4-2) Les coûts indirects.....	22
6-1-5) L'horizon temporel	22
6-1-6) Les variations liées au temps et l'escompte	23
6-1-7) Le choix du cadre de calcul.....	23
6-1-8) L'analyse de sensibilité.....	24
6-1-9) La validation.....	25
VI-2) LES RECOMMANDATIONS POUR LES SOURCES DE DONNEES.....	25
6-2-1) La taille et les caractéristiques de la population cible	27
6-2-2) La combinaison d'interventions avec et sans la nouvelle intervention	29
6-2-3) Le coût des combinaisons actuelle et nouvelle d'interventions	31
6-2-4) L'utilisation et le coût des autres services de soins liés à l'état de santé.....	32
6-2-5) Les intervalles de confiance et les valeurs alternatives pour l'analyse de sensibilité.....	33

VII. CONCLUSION	33
CHAPITRE II: LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	35
I. DEFINITION.....	35
II.SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE	36
III. PHYSIOPATHOLOGIE	37
IV.CLINIQUE ET EVOLUTION DE LA MALADIE.....	40
V.EVALUATION INITIALE, FACTEURS PRONOSTIQUES ET DE SEVERITE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	42
V-1) EVALUATION INITIALE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	42
V-2) SUIVI DE L'EVOLUTION DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	43
VI.TRAITEMENTS.....	46
VI-1) LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES	46
6-1-1) Antalgiques	46
6-1-2) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	46
6-1-3) Corticoïdes	46
VI-2) LES TRAITEMENTS DE FOND	47
6-2-1) Les traitements de fond classiques (csDMARDs)	48
a/ Le méthotrexate (MTX)	48
b/Le léflunomide	50
c/La sulfasalazine	50
d/Les antipaludéens de synthèse (APS).....	51
e/Les sels d'or	51
6-2-2) Les biothérapies (bDMARDs).....	52
6-2-2-1) Les inhibiteurs du TNF α	53
6-2-2-2) Inhibiteur du récepteur de l'interleukine-1.....	53
6-2-2-3) Abatacept	53
6-2-2-4) Tocilizumab	54
6-2-2-5) Rituximab.....	54
a/Définition	54
b/Mécanisme d'action	54
c/Le rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde	54
VI-3) INTRODUCTION ET ADAPTATION DU TRAITEMENT DE FOND	59
VII. IMPACT ECONOMIQUE DE LA PATHOLOGIE.....	62
VIII. CONCLUSION	64

PARTIE PRATIQUE	65
MODELE DE L'ETUDE ET METHODES UTILISEES	66
OBJECTIF DE L'ETUDE	67
I. POPULATION CIBLE.....	67
II. COMBINAISONS D'INTERVENTIONS.....	68
III. HORIZON TEMPOREL.....	71
IV. PERSPECTIVE	71
V. DESCRIPTION DU CADRE ANALYTIQUE.....	71
VI. DONNEES D'ENTREE	72
VII. SOURCES DE DONNEES	75
VIII. COLLECTE DES DONNEES	75
IX. ANALYSE DES DONNEES.....	76
X. ANALYSE DE SENSIBILITE	77
RESULTATS	78
DISCUSSION	88
CONCLUSION	95
RESUMES	97
ANNEXES	101
REFERENCES	116

TABLE DES ABREVIATIONS

- ACCP ou anti-CCP:** Anticorps anti-protéines citrullinées
- ACE:** Analyse coût-efficacité
- ACR:** American College of Rheumatology
- AIB:** Analyse d'Impact Budgétaire
- AINS:** Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- ALC:** Affection Longue et Coûteuse
- ALD:** Affections de Longue Durée
- ALAT:** Alanine aminotransférase
- AMO :** Assurance Maladie Obligatoire
- ANAM:** Agence Nationale d'Assurance Maladie
- Anti-TNF α :** Anti-Tumour Necrosis Factor
- APS:** Antipaludéen de synthèse
- ASAT:** Aspartate aminotransférase
- bDMARD:** biological Disease-Modifying AntiRheumatic Drug
- BK:** Bacille de Koch
- CDAI:** Clinical Disease Activity Index
- CDC:** Complement Dependent Cytotoxicity
- CEFPS :** Commission d'Evaluation Economique et Financière des Produits de Santé
- CES :** Collège des Economistes de la Santé
- CHIS:** Centre Hospitalier Ibn Sina
- CNOPS:** Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale
- CNSS:** Caisse Nationale de Sécurité Sociale
- CRP:** Protéine C-réactive
- csDMARD:** Conventional Synthetic Disease-Modifying AntiRheumatic Drug
- DANCER:** Dose-ranging Assessment: iNternational Clinical Evaluation of Rituximab in rheumatoid arthritis
- DAS:** Disease Activity Score
- DEEA:** Direction des Etudes Economiques et Actuarielles

DM: Dispositif Médical

DMARD: Disease-Modifying AntiRheumatic Drug

DMO: Densité Minérale Osseuse

ECBU: Examen cytbactériologique des urines

ECG: Electrocardiogramme

EE: Evaluation Economique

EPP: Electrophorèse des Protéines Plasmatiques

EULAR: European League Against Rheumatism

FDA: Food and Drug Administration

FR: Facteur Rhumatoïde

HAS: Haute Autorité de Santé

IDR: Intradermoréaction à la tuberculine

ISPOR: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research

IV: Intraveineux

LDA: Low Disease Acticity

MAD: Dirham Marocain

MTX: Méthotrexate

NFS: Numération Formule Sanguine

NFSpl: Numération Formule Sanguine + Numération des plaquettes

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PBR: Prix base de remboursement

PR: Polyarthrite Rhumatoïde

RAMED: Régime d'Assistance Médicale

REFLEX: Randomised Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in RA

RTX: Rituximab

SDAI: Simple Disease Activity Index

sDMARD: synthetic Disease-Modifying AntiRheumatic Drug

SGOT: Transaminase Glutamino-oxalacétique

SGPT: Transaminase Glutamique pyruvique

SMR : Société Marocaine de Rhumatologie

TDM: Tomodensitométrie thoracique

TLR: Toll-Like Receptor

TR: Taux de remboursement

tsDMARD: targeted synthetic Disease-Modifying AntiRheumatic Drug

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

VO: Voie Orale

VS: Vitesse de Sédimentation

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma générique d'une Analyse d'Impact Budgétaire nérique d'une Analyse d'Impact Budgétaire	14
Figure 2 : Comparaison entre une articulation normale et une articulation atteinte de la polyarthrite rhumatoïde.....	36
Figure 3 : Les différentes étapes de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde	39
Figure 4 : Migration cellulaire dans la polyarthrite rhumatoïde.....	40
Figure 5 : Déformations survenant lors d'une polyarthrite rhumatoïde évoluée.....	42
Figure 6 : Etapes suivies dans le diagnostic et la prise en charge initiale de la Polyarthrite Rhumatoïde	45
Figure 7 : Introduction et adaptation du traitement de fond lors de la polyarthrite rhumatoïde (adaptation des recommandations de l'EULAR 2013.....	61
Figure 8 : Répartition de la population selon le régime d'assurance maladie	79

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification de la Polyarthrite Rhumatoïde selon le DAS ₂₈ et les scores CDAI, SDAI .	44
Tableau II : Traitements classiques (csDMARDs) dans la polyarthrite rhumatoïde	52
Tableau III : Biothérapies utilisées comme traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde	58
Tableau IV : Types de coûts engagés lors de la prise en charge d'une maladie chronique	63
Tableau V : Bilans pré-thérapeutiques lors de l'instauration du traitement par le méthotrexate et par le rituximab.	69
Tableau VI : Bilans de suivi du traitement par le méthotrexate et par le rituximab.	70
Tableau VII : Valeurs monétaires des données d'entrée : Stratégie A.	73
Tableau VIII : Valeurs monétaires des données d'entrée : Stratégie B.	74
Tableau IX : Détails sur les patients reçus sur la période du 15/07/14 au 15/07/15	79
Tableau X : Coût annuel du traitement avec la stratégie A.....	80
Tableau XI : Coût annuel des hospitalisations et consultations avec la stratégie A.	80
Tableau XII : Coût annuel des bilans pré-thérapeutiques avec la stratégie A.	81
Tableau XIII : Coût annuel des bilans de suivi avec la stratégie A.	81
Tableau XIV : Coût annuel des bilans supplémentaires avec la stratégie A.....	82
Tableau XV : Coût annuel des traitements avec la stratégie B.	83
Tableau XVI : Coût annuel des hospitalisations et consultations avec la stratégie B.....	83
Tableau XVII : Coût annuel des bilans pré-thérapeutiques avec la stratégie B.....	84
Tableau XVIII : Coût annuel des bilans de suivi avec la stratégie B.	85
Tableau XIX : Coût annuel des bilans supplémentaires avec la stratégie B.	85
Tableau XX : Récapitulatif des coûts annuels avec la stratégie A.....	86
Tableau XXI : Récapitulatif des coûts annuels avec la stratégie B.....	86
Tableau XXIII : Coût global annuel avec la stratégie B* (Prix minimum du RTX).....	87
Tableau XXIV : Comparaison des résultats avec ceux d'études précédentes.....	92

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Classification de la Polyarthrite Rhumatoïde	102
ANNEXE 2 : Disease Activity Score (DAS).....	103
ANNEXE 3 : Simplified Disease Activity Index (SDAI) et Clinical Disease Activity Index (CDAI)	105
ANNEXE 4 : Health Assessment Questionnaire (HAQ).....	106
ANNEXE 5 : Traitements médicamenteux de la Polyarthrite Rhumatoïde.....	107
ANNEXE 6 : Recommandations l'EULAR pour la prise de la Polyarthrite Rhumatoïde (2013)	109
ANNEXE 7 : Algorithme décisionnel pour la prise en charge médicamenteuse de la Polyarthrite Rhumatoïde (EULAR 2013)	111
ANNEXE 8 : Bilans radiologiques et biologiques effectués pour la Polyarthrite Rhumatoïde.....	112
ANNEXE 9 : Recommandations sur le rapport décrivant le modèle de l'étude et les méthodes utilisées pour l'AIB	114
ANNEXE 10 : Tarification des actes, hospitalisations et consultations.	115

INTRODUCTION

Les études pharmaco-économiques ont pour objectif de relier le coût de différentes interventions à leurs résultats médicaux. Les analyses pharmaco-économiques mises au point depuis plusieurs années déjà ont servi à une prise de décision judicieuse en matière de santé.

Cependant, les décideurs nationaux ou locaux en matière de santé ont également besoin de connaître l'impact qu'aura un nouveau traitement ou une nouvelle intervention sur leur budget annuel et sur la santé de leurs populations de patients. Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé et d'innovations thérapeutiques coûteuses, il est plus que nécessaire d'évaluer cet impact. Ceci est d'autant plus important lorsqu'il s'agit de la prise en charge de maladies chroniques faisant appel à de molécules innovantes. Tel est le cas de la polyarthrite rhumatoïde.

Pour répondre à ce besoin, l'analyse d'impact budgétaire (AIB) réunit des informations concernant l'impact d'un nouveau traitement sur les patients pris individuellement et les combine aux informations sur le nombre et le type de patients dans la population de patients pour évaluer l'impact du nouveau traitement sur les budgets annuels et les résultats de santé qui en résultent.¹ Il s'agit donc d'une aide à la décision non négligeable qui, associée à une analyse coût-efficacité, devient presque incontournable pour les décideurs en matière de santé.

La polyarthrite rhumatoïde a eu comme traitement de fond, pendant plusieurs années, des traitements dits classiques dont les prix sont relativement abordables tant pour les patients que pour les régimes d'assurance maladie. Le méthotrexate qui fait partie de cette classe de médicaments est considéré comme le traitement de fond de première ligne de la polyarthrite rhumatoïde. Cependant depuis quelques années, on a assisté à l'avènement de nouvelles molécules innovantes, les biothérapies, dont l'efficacité est certes meilleure et même spectaculaire en comparaison aux traitements classiques mais dont les prix sont souvent onéreux.

Selon la feuille de route 2014-2018 de l'Agence Nationale d'Assurance Maladie (ANAM), en prenant en compte l'ensemble des régimes en vigueur au Maroc, (AMO-

CNOPS, AMO-CNSS, RAMED, AMO-114 Privé et Public, autre régimes), la population totale couverte est d'environ 17,5 millions, soit 53% de la population marocaine en 2013. Pour la CNOPS et la CNSS, les dépenses en Affections de Longue Durée (ALD) dont fait partie la polyarthrite rhumatoïde évolutive grave et Affections Longues et Coûteuses (ALC) représentaient 50% des dépenses globales des deux caisses. Elles représentaient 31% des dépenses du Régime d'Assistance Médicale (RAMED). Il est donc évident que la prise en charge de ces pathologies pèse énormément sur le budget des différents acteurs et décideurs en matière de soins de santé.

Comme dans plusieurs autres pays, les établissements hospitaliers au Maroc disposent d'un budget de santé qu'il leur faut gérer de façon optimale afin de garantir aux populations l'accès à des soins de qualité. C'est donc le cas de l'Hôpital El Ayachi, référence nationale dans la prise en charge des maladies rhumatismales dont la polyarthrite rhumatoïde. Le coût de la prise en charge des formes sévères de cette maladie est directement lié aux prix des thérapeutiques utilisées, qu'il s'agisse d'un traitement classique comme le méthotrexate ou d'une biothérapie comme le rituximab. S'y ajoutent d'autres coûts directement supportés par l'établissement de santé notamment pour ce qui est des patients bénéficiant du Régime d'Assurance Maladie.

Notre étude s'inscrit donc dans une démarche d'évaluation de l'impact budgétaire qu'a l'introduction du rituximab dans la prise en charge des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde sévère dans le cas d'échec du traitement classique. Il s'agit d'une analyse d'impact budgétaire de l'effet de cette stratégie thérapeutique sur le budget de l'hôpital, analyse qui devra permettre d'acquérir une vision claire sur l'aspect économique de l'utilisation de ces traitements.

Nous aborderons dans la partie théorique un premier chapitre définissant ce qu'est l'analyse d'impact budgétaire, son importance ainsi que les recommandations internationales de sa mise en œuvre, puis un second chapitre rappellera ce qu'est la polyarthrite rhumatoïde, ses traitements ainsi que son impact économique en général. Ensuite, nous détaillerons dans la partie pratique la méthodologie, les résultats et la discussion de notre étude.



PARTIE
THEORIQUE

CHAPITRE I : L'ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE

I. DEFINITION ET OBJET D'UNE ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE

En 2012, le groupe de travail de *l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)* a travaillé sur une mise à jour des principes de bonnes pratiques pour la réalisation des analyses d'impact budgétaire publiés en 2007.^{2,3} Le rapport de ce groupe de travail, publié en 2014, représente la référence internationale la plus récente dans le domaine. Il fournit d'importants éléments sur la définition et l'objet des Analyses d'Impact Budgétaire.

Selon ce rapport, « les Analyses d'Impact Budgétaire (AIB) sont une partie essentielle de l'évaluation économique (EE) globale d'une stratégie de santé. Elles abordent les changements attendus dans les dépenses d'un système de santé après l'adoption d'une nouvelle intervention ».

Le *Collège des Economistes de la Santé (CES)* fournit la définition suivante aux AIB :

« L'objet de l'Analyse d'Impact Budgétaire est d'estimer l'incidence financière, sur le budget d'un acteur du système de santé, de l'introduction, du retrait ou de la modification de stratégies médicales liées à une innovation technique ou à une modification réglementaire. »⁴

Une *revue de la littérature internationale* mettant l'accent sur la méthodologie des AIB a quant à elle permis de proposer la définition suivante :

« L'AIB devrait être définie comme une Evaluation Economique menée:

(1) Selon le point de vue des payeurs;

- (2) avec un horizon temporel court (≤ 3 années) et dans un cadre clairement défini;
- (3) où les résultats sont exprimés en différences de coûts non escomptés entre le nouveau scénario (comprenant la nouvelle technologie) et le scénario actuel ou de référence;
- (4) en tenant compte des compromis possibles (en matière de ressources de soins de santé) induits par l'efficacité de la nouvelle technologie ;
- (5) et en examinant les résultats au moyen d'une analyse de sensibilité tenant compte de l'incertitude entourant l'évolution future du marché (comme l'analyse de scénarios), et facile à comprendre par les payeurs (comme l'analyse des extrêmes) ». ⁵

L'AIB est donc principalement un outil de simulation permettant d'évaluer l'effet budgétaire de différentes hypothèses d'usage d'une intervention médicale ou d'utilisation de ressources ou encore de tarification.

C'est une analyse limitée aux coûts devant être perçue comme un outil d'analyse complémentaire destiné à aider à la prise de décision en matière d'utilisation, de financement, de remboursement d'un bien ou d'un service médical. ⁴

Les décideurs en termes de remboursement exigent de plus en plus la réalisation de ces analyses ainsi que les analyses coût-efficacité (ACE) avant qu'une décision de remboursement soit prise.

Les informations fournies par l'AIB complètent celles récoltées avec l'ACE. Travaillant avec des budgets serrés, les contribuables sont confrontés à des décisions difficiles lors de l'évaluation de nouvelles technologies coûteuses. L'ACE de la nouvelle technologie peut fixer des priorités en matière de dépenses, mais les décisions de couverture nécessitent une estimation des dépenses résultantes et des potentielles compensations de coût. Les décideurs ont donc besoin des deux outils afin de prédire avec précision l'impact clinique et

financier des décisions de couvertures et gérer la santé de leurs populations.⁶ L'AIB peut également être utilisée pour la planification du budget ou des ressources.

Les utilisateurs des AIB comprennent ceux qui gèrent et planifient les budgets de soins de santé, tels que les administrateurs de programmes de soins de santé nationaux ou régionaux, les administrateurs de régimes d'assurance de santé privés, et des organismes de prestation de soins de santé, ou les employeurs qui paient directement pour les soins de santé. Chacun d'eux a besoin d'informations clairement présentées sur l'impact budgétaire de l'adoption et la diffusion de nouvelles stratégies de soins de santé. Ils peuvent cependant avoir des exigences particulières différentes pour ce qui est des horizons temporels et des catégories de coûts qui les intéressent.²

L'AIB répond donc principalement à une question :

« Quel effort financier un acteur devra-t-il consentir pour mettre cette innovation à disposition? »

II. HISTORIQUE

Dans le but d'apporter aux décideurs un outil en matière d'évaluation de l'incidence qu'aura sur leur budget l'adoption d'une nouvelle intervention, Mauskopf publiait en 1998 un cadre analytique pour l'AIB.⁷ D'autres auteurs ont publié des articles décrivant les méthodes à utiliser pour l'AIB.^{5,8-11} À partir des années 1990, la plupart des régions du monde, dont l'Australie, l'Amérique du Nord (le Canada et les États-Unis), l'Europe (l'Angleterre et le Pays de Galles, l'Espagne, la Belgique, la France, la Hongrie, l'Italie et la Pologne), l'Amérique du Sud (le Brésil et la Colombie), l'Asie (la Corée du Sud, Taiwan et la Thaïlande) et le Moyen-Orient (Israël) ont inclus l'insertion d'une AIB dans le dossier à fournir pour appuyer le remboursement d'un traitement.

Vu que la démarche de l'AIB se doit d'être scientifiquement rigoureuse afin de répondre à un certain nombre de questions précises et pertinentes, de nombreux pays comme la France,

les Etats-Unis, le Canada, l'Angleterre, l'Australie, la Belgique et la Pologne ont, au fil des années, établi des guidelines à partir d'une recherche de consensus méthodologique entre les différentes parties prenantes.^{2-4,12-16}

III. INTERETS, AVANTAGES ET LIMITES DE L'ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE

L'AIB présente plusieurs intérêts. Elle permet:

- Au payeur de :
 - vérifier sa capacité de financement
 - ou de prévoir et de planifier les moyens de financement nécessaires.

- De synthétiser les connaissances disponibles à un moment donné et pour un payeur donné, sur :
 - l'état d'une pathologie,
 - ses traitements usuels,
 - les effets d'une modification de ces derniers.⁴

❖ AVANTAGES DES ANALYSES D'IMPACT BUDGETAIRE

Les Analyses d'Impact Budgétaire présentent un certain nombre d'avantages par rapport aux autres types d'études économiques d'aide à la décision.

Elles sont en effet :

- plus concrètes,
- moins spéculatives,
- et s'inscrivent dans le contexte institutionnel de l'innovation.

De plus, il est généralement possible de réaliser une AIB sans procéder à un sondage direct au niveau des patients.

❖ **LIMITES**

L'AIB comporte aussi quelques limites :

- Certains avantages d'une innovation ne peuvent être facilement monétisés : cas de la réputation.
- Elle ne permet pas d'évaluer les changements en termes de qualité de vie des patients.
- Les coûts de la mise en place d'une innovation peuvent varier d'un site à un autre. Les résultats d'une AIB ne sont donc pas automatiquement transposables d'un site à un autre.

L'Analyse d'Impact Budgétaire reste donc un outil indispensable à la prise de décision en matière d'innovations médicales. Elle comporte des avantages mais aussi quelques limites.

IV. CADRE REGLEMENTAIRE DE L'ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE

Il est important de définir un cadre réglementaire encadrant la réalisation des analyses d'impact budgétaire. Elles trouvent tout leur intérêt dans la prise de décision concernant le remboursement de nouveaux médicaments. C'est la raison pour laquelle les organes décisionnels impliqués s'efforcent de définir les aspects réglementaires de l'AIB en tenant compte du contexte de leur pays.

❖ **MAROC**

Dans le cas du Maroc, il existe au sein de l'Agence Nationale d'Assurance Maladie (ANAM), une *Commission d'Evaluation Economique et Financière des Produits de Santé (CEFPS)* créée suite à la décision n°82 du Conseil d'Administration de l'Agence. Elle est régie par le règlement intérieur validé par Mr le Ministre de la Santé suite à la décision n°83 du Conseil d'Administration de l'ANAM.

La CEFPS est composée de :

- Un Président : Le Directeur Général de l'ANAM ou son représentant ;
- Un représentant de la CNSS ;

- Un représentant de la CNOPS ;
- Un représentant du Ministère de la Santé ;
- Des représentants des Industriels pharmaceutiques ;
- Un représentant de l'Association Marocaine des Professionnels des Dispositifs Médicaux.

Le secrétariat administratif de la CEFPS est assuré par la Direction des Etudes Economiques et Actuarielles (DEEA) de l'ANAM.

Cette commission statue sur l'ensemble des demandes qui lui sont officiellement adressées par l'ANAM et qui entrent dans le cadre des missions ci-après:

- ✓ L'analyse de l'impact économique et financier des médicaments ayant eu un Service Médical Rendu favorable par la commission de la transparence;
- ✓ L'analyse de l'impact économique et financier en termes de gains des médicaments à retirer de la liste des spécialités remboursables après réévaluation de leur Service Médical Rendu par la commission de la transparence;
- ✓ La proposition des dispositifs médicaux (DM) à usage individuel à admettre ou à retirer de la liste des DM admis au remboursement au titre de l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO), après une évaluation médico-technique ;
- ✓ La proposition du tarif de remboursement des dispositifs médicaux enregistrés.

L'objectif principal de l'évaluation économique et financière des produits de santé (volet médicaments) est d'estimer les incidences financières sur le budget des Organismes Gestionnaires de l'AMO, suite à l'introduction ou au retrait des médicaments de la liste des médicaments remboursables.

Les demandes d'analyse de l'impact économique et financier des produits de santé adressées par le Directeur Général de l'Agence à la CEFPS sont traitées par cette dernière dans un délai ne dépassant pas quatre-vingt-dix jours (90 j) à compter de la date de la saisie de la CEFPS par l'Agence.

Le Président de la CEFPS peut faire appel à un ou plusieurs experts externes, en raison de leur compétence dans le domaine. L'expert externe établit un rapport écrit qu'il transmet au Président.

L'évaluation de l'impact résultant de l'introduction d'un médicament X à la liste des médicaments remboursables par l'AMO se base *théoriquement* sur le modèle d'évaluation suivant :

$$\text{Impact éventuel du médicament X (en montant)} = \text{PBRX} * \text{TRX} * \text{Volume cible X}$$

Avec :

PBRX : Prix base de remboursement du médicament X;

TRX : Taux de remboursement du médicament X;

Volume cible X : volume de prescription prévisionnel au titre de l'AMO.

- Le TR du médicament diffère selon l'organisme gestionnaire, le cadre d'utilisation du médicament (Affection de Longue Durée ou non), le secteur de soins (privé ou public), le type de soins (ambulatoire ou hospitalisation).
- Le volume cible du médicament prend en compte l'ensemble des déterminants suivants : la taille de la population nationale et la taille de la population cible, le volume de prescription associé au médicament au niveau national, le taux d'utilisation du médicament (pourcentage de vente) dans respectivement le secteur hospitalier et ambulatoire, le changement de comportement des professionnels de santé et des assurés induit par le remboursement du médicament.

En *pratique*, la méthode utilisée actuellement par la CEFPS est le calcul de coût direct du produit (coût journalier) avec une étude d'impact de ce coût sur le budget des organismes gestionnaires.

❖ FRANCE

En France, c'est le *Collège des Economistes de la Santé (CES)* qui depuis plusieurs années se charge de la normalisation des pratiques d'évaluation économique des stratégies de

santé. Ce collège réunit un groupe de travail tripartite formé d'experts de l'Administration, de l'Université et de la recherche et de l'Industrie pour produire des guidelines d'évaluation économique dont le *Guide méthodologique pour la mise en place d'une Analyse d'Impact Budgétaire* (Juillet 2008).⁴

❖ AUSTRALIE

En Australie, cette tâche est assurée par la *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*. Il s'agit d'un organe d'experts indépendants nommés par le gouvernement australien. Les membres comprennent des médecins, des professionnels de la santé, des économistes de la santé et des représentants des consommateurs. Le principal rôle de cette commission est de recommander l'inscription des nouveaux médicaments sur la liste des médicaments remboursables. Aucun nouveau médicament ne peut y être inscrit sans un avis favorable de la commission.¹⁴

Comme indiqué précédemment dans la partie *II. Historique* de ce chapitre, de nombreux autres pays tels que l'Angleterre, la Pologne et le Canada ont également établi des guidelines à partir d'une recherche de consensus méthodologique entre les différentes parties prenantes. La *Food and Drug Administration (FDA)* adopte quant à elle les recommandations émanant du rapport du groupe de travail de *l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*.

V. METHODOLOGIE GENERALE D'UNE ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE

Déterminer l'impact budgétaire de l'adoption d'une innovation en matière de santé requiert généralement une comparaison des coûts avant et après introduction de l'innovation. Cette démarche doit être scientifiquement rigoureuse et présenter les caractéristiques suivantes: la représentativité, la comparabilité et la crédibilité.

Plusieurs facteurs interviennent dans le calcul. Les principaux sont les suivants (**Voir Figure 1**) :

- La taille de la population cible déterminée à partir de la population totale, de la prévalence et de l'incidence de la pathologie dans le périmètre géographique du payeur et des restrictions à l'accès au traitement (et/ou au remboursement) définies par le payeur ;
- La taille de la population rejointe (part de la population cible diagnostiquée et traitée) ;
- Les schémas de traitement effectivement utilisés avant et après l'introduction de l'innovation ;
- Les coûts unitaires de chaque ressource utilisée dans le cadre des stratégies (consultation, diagnostic, médicament, etc.).

Au-delà de son coût propre, une innovation peut modifier la taille de la population cible (extension d'une indication), celle de la population rejointe (meilleure tolérance, facilité d'administration), les schémas diagnostiques et thérapeutiques (analyses et examens complémentaires, co-prescription, hospitalisation), ainsi que les coûts unitaires (majorations tarifaires).

Pour les AIB comme d'ailleurs pour les EE, une description de la pathologie, de ses traitements et des résultats des traitements, constitue une part essentielle de l'analyse.⁴

Afin d'encadrer, harmoniser et optimiser les AIB, les guides nationaux et internationaux comportent des recommandations qui aident à la compréhension de ce type d'analyse et à leur réalisation en vue d'obtenir des résultats fiables et utiles.

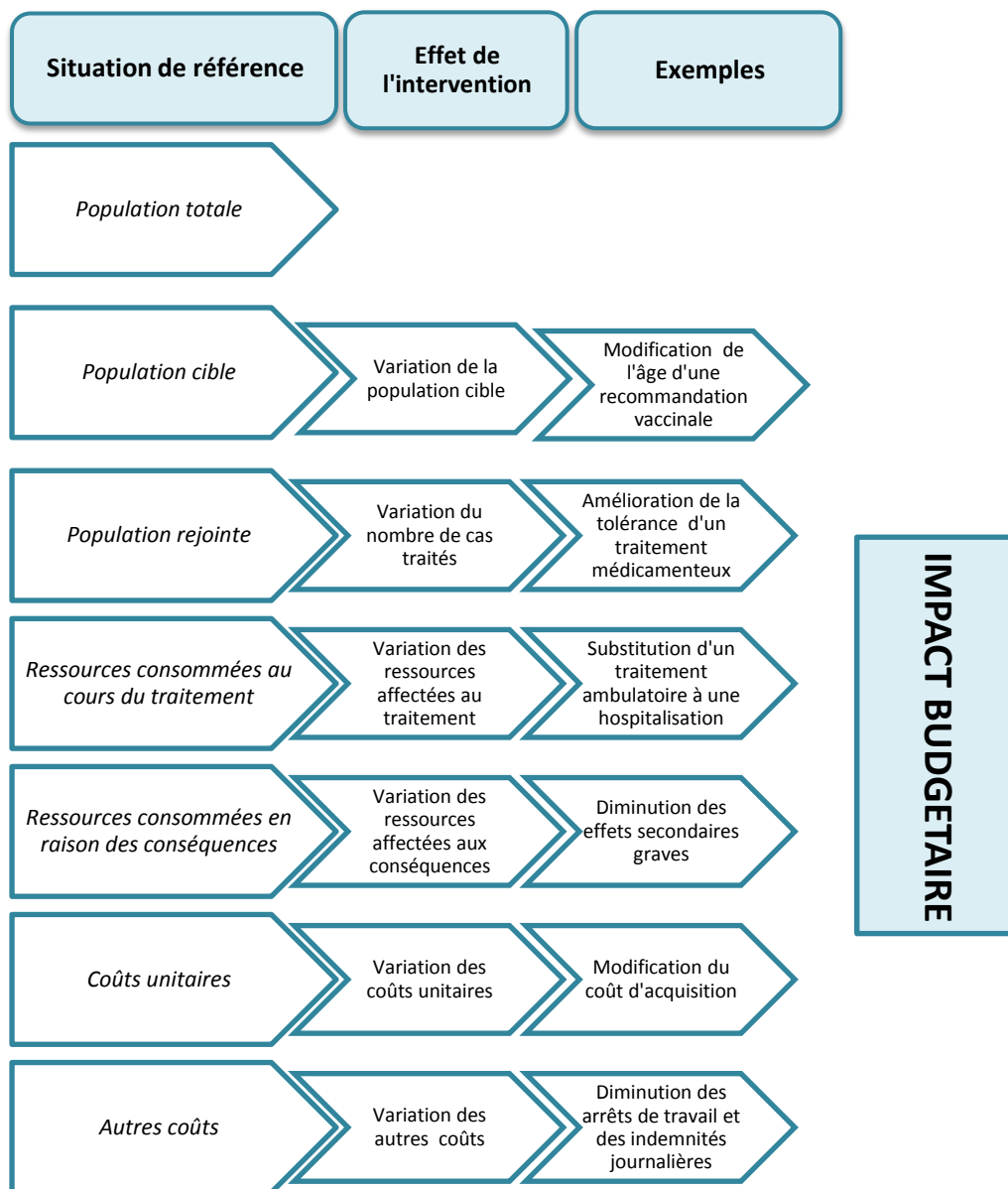


Figure 1 : Schéma générique d'une Analyse d'Impact Budgétaire

VI. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE D'ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE

Comme nous l'avons énoncé précédemment, le rapport du groupe de travail de l'ISPOR, publié en 2014,² représente la référence internationale la plus récente dans le domaine. Nous nous inspirerons donc des recommandations émanant de ce rapport.

VI-1) LES RECOMMANDATIONS POUR LE CADRE ANALYTIQUE

Une AIB est un moyen de synthétiser les connaissances disponibles au moment d'une prise de décision de couverture ou d'inscription au formulaire afin d'estimer les conséquences financières probables d'une technologie médicale pour un système de soins de santé. Compte tenu de la nature très locale des plans de santé et des divers points de vue des décideurs, une AIB ne peut fournir une estimation unique applicable à tous les décideurs. Au lieu de cela, le but d'une AIB est de fournir un cadre informatique valable, un «modèle», qui permet aux utilisateurs d'appliquer les valeurs d'entrée et de voir les estimations financières pertinentes liées à leur situation. Ainsi, le résultat de l'AIB devrait refléter des scénarios comprenant des hypothèses spécifiques et des entrées de données intéressantes pour le décideur en question.

Une bonne conception du cadre analytique est une étape cruciale dans l'AIB. La conception doit prendre en compte les éléments pertinents du système de soins de santé à traiter, les scénarios de couverture envisagés, les estimations de l'absorption de la nouvelle intervention et les preuves concernant l'utilisation et les effets des interventions actuelles et nouvelles. Il est important que les choix effectués, quelques qu'ils soient, soient claires et justifiés. De plus, ils devraient aboutir à la conception la plus simple qui répondra aux besoins du payeur.

Les *aspects importants à considérer pour la conception du cadre analytique* sont :

- Les caractéristiques du système de soins de santé
- La perspective
- L'utilisation et le coût des interventions actuelles et nouvelles
 - La population admissible
 - Les interventions actuelles
 - L'absorption de la nouvelle intervention et les effets du marché
 - Les utilisations « hors AMM » de la nouvelle intervention
 - Les coûts des combinaisons d'interventions actuelles et nouvelles
- L'impact sur d'autres coûts
 - Les coûts liés à l'état de santé
 - Les coûts indirects
- L'horizon temporel
- Les variations liées au temps et l'escompte
- Le choix du cadre de calcul
- L'incertitude et l'analyse des scénarios
- La validation.

6-1-1) Les caractéristiques du système de soins de santé

Les caractéristiques du système de soins de santé à considérer sont celles qui influencent le budget et qui pourraient être affectées par la décision de la couverture. Par exemple, dans certains systèmes, une réadmission dans les trente jours suivant la sortie de l'hôpital n'est pas payée et donc une modification du taux de réadmission n'affectera pas le budget du point de vue du payeur. Toutefois, du point de vue de l'hôpital, cette réadmission non remboursée aura un impact sur le budget de ce dernier. Ainsi, dans la conception du cadre analytique, l'analyste doit tenir compte des facteurs que les utilisateurs potentiels du modèle

jugeront importants et les intégrer de manière à ce qu'ils puissent être exclus ou ajustés selon le besoin.

6-1-2) La perspective

Etant donné l'objectif principal des AIB, la perspective recommandée est celle du payeur. Il peut s'agir d'un seul payeur couvrant tout un système de soins de santé par le biais des prestataires ou des zones spécifiques au sein du système de santé (par exemple, la pharmacie) ou d'un seul patient ou d'une famille. Une AIB doit être suffisamment flexible pour produire des estimations qui comprennent différentes combinaisons de soins de santé, de services sociaux et d'autres coûts, en fonction de la perspective choisie. Par exemple, dans un endroit, le responsable du budget de la pharmacie ne sera concerné que par les dépenses liées aux médicaments, mais dans un autre endroit, ces dépenses seront intégrées au budget de l'hôpital ou de la région. Avec un cadre analytique flexible, l'AIB sera en mesure de montrer aux décideurs non seulement ceux qu'ils veulent savoir mais aussi: 1) l'étendue des implications économiques de l'intervention; et 2) l'impact sur d'autres responsables de budget.

6-1-3) L'utilisation et le coût des interventions actuelles et nouvelles

6-1-3-1) La population cible

La population à inclure ou population cible dans une AIB devrait être constituée de tous les patients qui pourraient recevoir la nouvelle intervention au cours de l'horizon de temps qui nous intéresse en se basant sur les restrictions de couverture de chaque plan de santé. Définir la population cible commence par l'estimation de la taille de la population couverte par les indications localement approuvées pour la nouvelle technologie. Il faut ensuite réfléchir aux éventuelles restrictions locales prévues concernant l'utilisation ou le remboursement. D'autres facteurs peuvent influencer la taille de la population ; c'est le cas la demande induite (par exemple, la proportion de patients non préalablement traités qui

cherchent désormais à suivre le traitement en raison de l'amélioration observée, une plus grande commodité, ou moins d'effets secondaires) ou des changements dans les habitudes d'utilisation (par exemple, un nouveau traitement qui a moins d'effets secondaires peut être plus attrayant pour la prise en charge d'une maladie bénigne.

Les populations cibles sont ouvertes dans le sens que les individus entrent ou sortent de la population indiquée selon qu'ils répondent aux critères actuels de l'analyste pour l'inclusion. Si les proportions de patients entrants et sortants restent dans un état stable, la taille et la nature de la population cible ne changera pas au fil du temps. Toutefois, si la nouvelle intervention augmente la durée du traitement, ralentit la progression de la maladie, ou réduit les taux de mortalité sans guérir la maladie, la taille et la nature de la population cible pourrait changer au fil du temps. Pour exemple, si l'un des critères de définition de la population cible est la maladie avec une sévérité « modérée », les patients avec une maladie bénigne qui ne font pas partie de la population cible au début de l'analyse peuvent y entrer au moment où leur maladie progresse et acquiert une sévérité « modérée », tandis que ceux commençant par une maladie « modérée » pourraient quitter la population cible lorsque la sévérité de leur maladie augmente ou qu'ils meurent. Le cadre d'analyse doit tenir compte de l'impact de ce changement sur la taille de la population traitée.

Il est aussi important de prendre en compte des sous-groupes de la population cible définis par la gravité de la maladie ou le stade, les co-morbidités, l'âge, le sexe et d'autres caractéristiques qui pourraient affecter l'accès à la nouvelle intervention ou son impact sur le budget. Le choix des sous-groupes doit être fondé sur des preuves cliniques disponibles des études épidémiologiques et les connaissances locales.

6-1-3-2) Les interventions actuelles

L'AIB compare généralement des scénarios définis par un ensemble d'interventions plutôt que des interventions individuelles spécifiques. Le scénario de départ devrait être la combinaison des interventions actuelles pour la population et les sous-groupes pour lesquels

la nouvelle intervention est indiquée. La combinaison actuelle peut ne pas comporter d'intervention ; elle peut aussi comporter des interventions qui peuvent être remplacées par la nouvelle. Cette combinaison d'interventions existantes doit être bien caractérisée et le cadre analytique devra tenir compte des variations qui sont susceptibles d'être rencontrées. Tous les changements attendus dans la combinaison actuelle d'interventions doivent être considérés.

6-1-3-3) L'absorption de la nouvelle intervention et les effets du marché

L'introduction d'une nouvelle intervention peut « secouer » diverses dynamiques du marché, y compris la substitution de produits et l'expansion possible du marché. L'absorption de la nouvelle intervention est, par définition, inconnue au moment de l'analyse, tout comme l'est son impact sur la combinaison actuelle d'interventions. Trois types de changements dans l'utilisation des interventions actuelles devraient être inclus dans le modèle: la nouvelle intervention remplace une ou plusieurs interventions actuelles (substitution); la nouvelle intervention est ajoutée aux interventions existantes (combinaison); la nouvelle intervention est utilisée comme un traitement dans le cas où il n'existe actuellement aucun traitement actif (uniquement les soins de support), ou chez les patients ayant arrêté leur traitement ou ne pouvant utiliser les traitements disponibles pour raison d'intolérance, d'effets indésirables, d'inefficacité ou d'autres raisons (l'expansion). Ces trois types de changements pourraient s'appliquer à différents sous-groupes de patients et la distribution des changements peut elle-même varier dans le temps; ainsi, les changements ne se produisent pas instantanément lorsque le nouveau produit est mis sur le marché. Les prévisions de ces changements au fil du temps sont une composante importante de l'AIB.

Les changements ont des implications différentes pour le payeur. Dans le cas d'une substitution, les dépenses pour la nouvelle intervention pourraient être compensées dans une certaine mesure par l'utilisation réduite de l'intervention ancienne. Le décalage doit tenir compte non seulement du coût des interventions remplacées mais aussi des coûts des éléments associés tels que les tests de laboratoire, la gestion des effets secondaires. Par exemple, les inhibiteurs directs de la thrombine ne nécessitent pas les tests de contrôle fréquents qui sont

demandés pour la Warfarine permettant ainsi de réduire l'utilisation des services développés pour offrir ces tests de contrôle.¹⁷

L'absorption de la nouvelle intervention et son impact sur la combinaison actuelle d'interventions sont des composantes essentielles de l'AIB. Malheureusement, dans la plupart des cas, il peut y avoir peu de données concernant cela tandis que les résultats de l'AIB peuvent être très sensibles aux hypothèses alternatives. L'analyse doit être transparente en ce qui concerne les hypothèses sur la composition de l'intervention et les changements attendus à l'adoption de la nouvelle intervention.

Il est important que le cadre permette aux utilisateurs de tester d'autres hypothèses à propos de l'absorption et de son impact sur les interventions actuelles. Ceci est un type d'analyse structurelle de l'incertitude qui est d'une importance particulière lors de l'estimation de l'impact budgétaire.

6-1-3-4) Les utilisations « hors AMM » de la nouvelle intervention

Une nouvelle intervention peut être utilisée chez des patients sans l'indication du traitement en question. Cependant, puisqu'il manque généralement des données cliniques sur l'efficacité et la sécurité d'une telle utilisation « hors-AMM » et du fait qu'une telle utilisation devrait être évitée, son inclusion dans l'AIB n'est pas recommandée à moins que le payeur ne le demande expressément.

6-1-3-5) Le coût des combinaisons d'interventions actuelles et nouvelles

Le coût de la combinaison des interventions actuelles ou nouvelles est déterminé en multipliant le prix retenu par le payeur pour chaque intervention par la proportion de la population cible utilisant l'intervention et par le nombre de personnes de la population cible.

6-1-4) L'impact sur d'autres coûts

6-1-4-1) Les coûts liés à l'état de santé

Outre l'estimation du coût associé aux interventions actuelles et nouvelles, le modèle de l'impact budgétaire devrait inclure des estimations sur l'évolution des coûts liés à l'état de santé.

L'introduction de nouvelles interventions peut entraîner des changements dans les symptômes, la durée de la maladie, les résultats de la maladie, le taux de progression de la maladie et, par conséquent, des changements dans l'utilisation des services de soins de santé liés à la condition du patient. Par exemple, lors de l'infection au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), une nouvelle intervention qui permet d'avoir, sur une période plus longue, un taux de lymphocytes CD4 élevé réduira probablement les coûts liés au VIH tels que ceux engagés pour le traitement des infections opportunistes. L'inclusion de l'évolution des coûts liés à l'état peut certes exiger de considérables hypothèses et se prolonger au-delà de l'horizon de temps pertinent, mais cet effet pourrait être pertinent pour certains décideurs. Dans une AIB associée à une ACE, ces estimations peuvent être disponibles à partir de l'ACE. Par conséquent, si des données crédibles sont disponibles et si ces changements ont un impact sur le budget de soins de santé, les coûts liés à l'état de santé devraient être présentés dans l'AIB. Si la décision est prise d'inclure ces coûts liés à l'état de santé dans l'AIB, le modèle devrait être conçu de telle sorte que l'utilisateur puisse voir les résultats avec et sans eux.

Dans certains cas, l'intervention modifie l'utilisation des services de soins de santé (par exemple, les jours d'hospitalisation ou de visites chez le médecin) et, par conséquent, la capacité du système. Toutefois, cela peut n'avoir aucune conséquence financière directe pour le payeur parce que le système de soins ne sera pas financièrement adapté à l'horizon temporel du modèle (par exemple, le personnel ne peut être déployé au besoin ou libéré dans le cas contraire). Il peut toujours être souhaitable de décrire cet impact sur l'utilisation des services de santé, car il peut avoir des implications dans la planification du système de santé indépendamment de l'impact budgétaire.

6-1-4-2) Les coûts indirects

L'impact de la nouvelle intervention sur la productivité et l'utilisation d'autres ressources à l'extérieur du système de santé ne doit pas être systématiquement inclus dans une AIB parce que ces aspects ne sont généralement pas pertinents pour le payeur. Une exception peut être faite quand l'AIB vise à informer la prise de décision des assureurs de santé privés ou des employeurs. Ils ont un intérêt direct à maintenir une main-d'œuvre saine et productive et, par conséquent, ils pourront être en mesure de compenser une augmentation des coûts de soins de santé par les gains de productivité. Une autre exception peut-être les systèmes de santé reposant sur des paiements d'impôts où la production perdue en raison de la morbidité pourrait avoir des conséquences importantes sur le financement du système de santé national.

6-1-5) L'horizon temporel

L'AIB doit être présentée pour les horizons temporels les plus pertinents pour le payeur en conformité avec le processus de budgétisation du système de santé et les périodes en vigueur (par exemple, mensuelle, trimestrielle, annuelle, etc.). Un horizon temporel de 1 à 5 ans est communément utilisé, avec les résultats présentés pour chaque période budgétaire après que la nouvelle intervention soit couverte. Le cadre analytique devrait aussi permettre l'utilisation d'autres horizons temporels. Bien que les horizons temporels allant au-delà de quelques années nécessitent de nombreuses hypothèses, ils peuvent être nécessaires pour illustrer les compensations et économies des coûts d'une maladie qui pourraient survenir dans les années à venir ; ces économies étant réalisées grâce à l'intervention (par exemple, les interventions sur l'hépatite chronique B ou C empêchant la survenue de complications telles que la cirrhose du foie ou le cancer).

6-1-6) Les variations liées au temps et l'escompte

Plusieurs aspects de l'AIB peuvent varier avec le temps. Ceux-ci comprennent la valeur de la monnaie utilisée (par exemple, en raison de l'inflation / déflation), l'absorption, les nouvelles interventions entrant dans la combinaison, l'évolution des prix (par exemple, en raison de l'expiration du brevet) et les changements dans la compréhension de la maladie, les indications et la prise en charge. La prévision de ces changements est assez difficile, mais une tentative devrait être faite pour l'horizon temporel de l'AIB à condition que les hypothèses soient claires, justifiées et étayées par des preuves.

Dans une ACE, les comparaisons des effets attendus pour toute la durée de ces effets sont faites au moment de la décision, il est donc courant d'actualiser tous les flux financiers à une valeur actuelle nette. Cela n'est pas recommandé pour une AIB parce que l'intérêt du payeur est de connaître l'impact attendu à chaque moment durant la période de temps considérée. Ainsi, l'AIB devrait présenter les flux financiers à chaque période budgétaire comme des coûts non actualisés. Si un décideur souhaite toujours calculer une valeur actualisée nette, cela peut facilement être fait et le modèle peut faciliter ce processus. Toutefois, cela n'est généralement pas nécessaire.

6-1-7) Le choix du cadre de calcul

Comme indiqué précédemment, l'objectif d'une analyse de l'impact budgétaire est de fournir un cadre de calcul valide (un modèle) qui permet aux utilisateurs d'appliquer des valeurs d'entrée pertinentes pour calculer les conséquences financières et organisationnelles possibles qui font suite aux décisions de couverture pour une nouvelle intervention. Ainsi ce cadre de calcul devrait être programmé pour prendre en compte toutes les caractéristiques susceptibles d'influer sur l'impact budgétaire d'une nouvelle intervention.

Le cadre de calcul pour une AIB peut être :

1. Un simple calcul des coûts effectué dans une feuille de calcul. Cette approche de **calcul des coûts** est l'option préférée, car elle est plus facile à comprendre par les

détenteurs du budget. Elle devrait être utilisée pour des maladies aiguës ou pour une maladie chronique dont les changements des paramètres tels que la taille de la population traitée, la gravité de la maladie ou les modes de traitement

- a) ne se produisent pas,
- b) se produisent très rapidement et peuvent être facilement estimés ou,
- c) se produisent au-delà de l'horizon temporel de l'AIB.

2. Dans les cas où les changements de la taille de population cible, de la gravité de la maladie, ou des modes de traitement ne peuvent pas être capturés de façon crédible en utilisant l'approche de calcul des coûts, **une approche de modélisation ou de simulation** peut être programmée pour comparer les coûts de la combinaison actuelle et future des interventions pour la population cible, en tenant compte de ceux qui entrent et sortent de la population cible au fil du temps. C'est le cas du modèle de Markov.

Dans ces deux cas, les modèles devraient suivre les méthodes d'orientation du groupe de travail de l'ISPOR sur les bonnes pratiques de modélisation et la documentation complète devrait être mise à la disposition des décideurs.¹⁸

6-1-8) L'analyse de sensibilité

Deux types d'incertitudes sont pertinents dans une AIB: l'incertitude relative aux paramètres dans les valeurs d'entrée utilisées et l'incertitude structurelle introduite par les hypothèses formulées dans l'élaboration de l'AIB.¹⁹ Comme exemple, l'incertitude des paramètres comprend les estimations sur l'efficacité des interventions actuelles et nouvelles. L'incertitude structurelle quant à elle inclut les changements dans les modes d'interventions attendus avec la disponibilité de la nouvelle intervention et les restrictions d'emploi. Parce qu'on dispose de données limitées sur la plupart des paramètres, une grande partie de l'incertitude sur les paramètres des AIB ne peut être quantifiée de façon significative et ainsi les approches standards telles que les analyses de sensibilité probabilistes ou à sens unique ne

peuvent être réalisées pleinement. En outre, une grande partie de l'incertitude est structurelle et difficilement paramétrée. Ainsi, l'analyse de scénarios doit être réalisée en changeant les valeurs des paramètres d'entrée sélectionnés et les hypothèses structurelles pour fournir des scénarios plausibles.

6-1-9) La validation

Le cadre analytique et les données d'entrée utilisés pour une AIB doivent être suffisamment valides pour permettre une bonne prise de décisions par le payeur. Deux des étapes standards dans la validation devraient être appliquées dans l'AIB :

- 1) déterminer la validité apparente grâce à un accord avec les décideurs sur le cadre analytique, les aspects inclus, et comment ils sont traités (par exemple, les restrictions d'accès et l'horizon temporel); et
- 2) la vérification du calcul des coûts ou du modèle utilisés, y compris toutes les formules.²⁰

En outre, lorsque cela est possible, les coûts observés dans le plan de santé et les interventions actuelles devraient être comparés aux estimations de l'année initiale d'une AIB. A des fins de recherche, après que la nouvelle intervention soit introduite, les données pourraient être collectées et comparées avec les estimations de l'AIB. Cela ne sera pas pertinent pour la décision qui est déjà prise, mais si les résultats sont proches alors on pourra être confiants vis-à-vis de l'approche adoptée pour les interventions futures.

VI-2) LES RECOMMANDATIONS POUR LES SOURCES DE DONNEES

Une fois le cadre analytique développé, on y introduit des données pertinentes pour le payeur. L'utilité d'une AIB dépend, en partie, de la qualité, de l'exactitude et de l'applicabilité des données. Pour fournir des estimations crédibles de l'impact budgétaire, les données devraient provenir des meilleures sources disponibles et être absolument référencées pour assurer la transparence et la réplique.

Le développeur de l'AIB devrait se familiariser avec les exigences de données spécifiques au payeur. Plus important encore, les données d'entrée doivent être pertinentes pour ce dernier. Par exemple, les données d'un pays peuvent ne pas être crédibles dans un autre pays (cas de certaines données d'un essai clinique). Les sources de données choisies devraient être appropriées à la question de l'étude, et leur fiabilité doit être évaluée.

Les données utilisées dans une AIB peuvent être obtenues à partir d'une grande variété de sources. Comme exemple, on retrouve:

- Les données sur les coûts et l'utilisation en « vie-réelle » prises à partir de registres ou bases de données qui reflètent la perspective du payeur.
- Les données d'essais cliniques spécifiques ou extrapolées à la population du payeur.
- Les données sur l'absorption et l'utilisation du médicament ainsi que l'adhérence au traitement. Ces données peuvent provenir de sources internationales, ou de populations similaires avec des pratiques similaires.
- Les données provenant d'une étude du marché afin d'évaluer la distribution des produits à comparer et l'utilisation précoce des alternatives au traitement ainsi que les tendances relatives aux modes de traitement.
- L'opinion des experts et les enquêtes sur les pratiques adoptées.

Pour de nombreux régimes ou systèmes de santé, les données requises peuvent ne pas exister ou être difficiles à obtenir. Néanmoins, l'analyse doit être fondée autant que possible sur des preuves ; l'opinion d'experts est utilisée seulement lorsque d'autres sources de données ne sont pas facilement disponibles. Si l'opinion d'experts est utilisée, il est recommandé de formuler des questions et de choisir des experts qui fourniront une information fiable et applicable localement.

Des recommandations sont fournies *pour les sources de données des cinq éléments* suivants de l'AIB:

- La taille et les caractéristiques de la population cible,
- La combinaison d'interventions avec et sans la nouvelle intervention,
- Les coûts de la combinaison actuelle et nouvelle d'interventions,
- L'utilisation et le coût des autres services de soins liés à l'état de santé,
- Les plages de valeurs et les valeurs alternatives pour l'analyse de sensibilité.

6-2-1) La taille et les caractéristiques de la population cible

L'AIB requiert des estimations sur la taille de la population cible et sur la distribution de toute caractéristique pouvant influencer l'impact budgétaire.

L'approche préférée est l'obtention directe auprès des responsables du budget des estimations sur la taille et les caractéristiques de leur population cible. Vu que ces données ne sont généralement pas accessibles au public, différentes alternatives peuvent être utilisées pour fournir des estimations à l'AIB. Une autre approche consiste donc à utiliser des données épidémiologiques nationales sur l'incidence, la prévalence et l'histoire naturelle de la maladie (si disponible), y compris les changements attendus quant à l'horizon du modèle d'impact budgétaire, et les appliquer soit directement à la population cible, soit en les adaptant si les caractéristiques diffèrent de celles de la population nationale (le sexe, l'âge, la race, les

groupes à risque...). Par exemple, pour estimer le nombre de personnes infectées par le VIH dans un plan de santé régional, les estimations de prévalence nationale doivent être ajustées si la proportion de personnes à haut risque couverte par le plan de santé régional diffère nettement de celle des données nationales.

Une fois que la taille de la population intéressée est estimée, la proportion des personnes diagnostiquées et traitées ainsi que les différents degrés de sévérité de la maladie doivent être estimés. Ceci implique généralement l'application de critères d'inclusion de plus en plus restrictifs pour estimer le nombre de personnes éligibles pour la nouvelle intervention.

Si des changements dans la taille de la population cible et/ou le degré de gravité de la maladie sont prévus sur l'horizon temporel du modèle en raison de l'amélioration de l'efficacité de la nouvelle intervention, ceux-ci doivent être pris en compte dans l'analyse de l'impact budgétaire. Des exemples de ces changements comprennent : l'espérance de vie qui augmente pour des patients en phase terminale du cancer, la diminution de la gravité de la maladie en raison de l'augmentation des taux de lymphocytes CD4 chez les personnes infectées par le VIH, et une diminution de la fréquence et/ou de la sévérité des crises chez les personnes souffrant de migraine ou d'épilepsie. Pour estimer ces changements, les données devraient être obtenues à partir des essais cliniques ou des registres, lorsqu'ils sont disponibles.

Une chose importante à considérer pour une maladie chronique est la présence ou non d'un effet de rattrapage. Celui-ci peut grandement influencer l'impact budgétaire d'une nouvelle intervention au cours des premières années après son introduction. Par exemple, si un nouveau médicament est indiqué pour ceux qui ont déjà échoué à un traitement spécifique d'une maladie chronique, il existera deux sous-groupes possibles dans la population à prendre en compte: en premier lieu, les patients ayant eu récemment un échec avec le traitement spécifique et qui sont à la recherche d'un nouveau traitement et, en deuxième lieu, ceux qui ont échoué au traitement spécifique il y a une ou plusieurs années et qui ont déjà opté soit pour de meilleurs soins de support ou pour un autre traitement qui peut être moins efficace que le nouveau médicament. Ce dernier sous-groupe est le sous-groupe de rattrapage. Si la

totalité ou une partie du deuxième de sous-groupe est éligible pour le nouveau traitement, l'impact budgétaire immédiat du remboursement sera beaucoup plus élevé par rapport au cas où seuls ceux du premier sous-groupe sont éligibles. Pour inclure efficacement les deux sous-populations dans l'AIB, les informations sur la taille de chaque sous-population admissible doivent être obtenues auprès du payeur ou grâce à des études épidémiologiques pertinentes, et les estimations de l'absorption de la nouvelle intervention par le sous-groupe de rattrapage doivent être obtenues à partir de sources décrites dans la section suivante.

6-2-2) La combinaison d'interventions avec et sans la nouvelle intervention

Il est nécessaire, pour la population cible ou les sous-groupes de population, d'identifier les interventions actuellement utilisées et d'estimer la proportion de patients à les utiliser. Ces interventions peuvent inclure des médicaments (avec des indications hors-AMM parfois), des dispositifs implantables, des traitements chirurgicaux ou d'autres modes de traitement. L'utilisation de ces différentes thérapies peut se faire à des taux spécifiques qui varient en fonction des systèmes ou plans de santé ; ces taux doivent donc être indiqués dans les tableaux décrivant la combinaison d'interventions.

La meilleure source de données pour la combinaison actuelle d'interventions est la propre base de données du payeur. Si ces données ne sont pas disponibles, on peut utiliser les informations publiées sur les modes de traitement actuels provenant de registres, de bases de données certifiées, d'enquêtes locales, d'études de marché, ou d'autres sources secondaires.

Bien que désignée "actuelle", la combinaison d'interventions peut évoluer avec le temps, même en l'absence de la nouvelle intervention. Le programme devrait être conçu de sorte que cela puisse être pris en compte dans les calculs d'impact budgétaire. Les estimations des changements dans la combinaison actuelle d'interventions devraient se baser sur des changements observés dans le passé, sur les études de marché ou l'opinion d'experts. Un exemple est le cas où l'un des traitements actuels perdra sa protection par brevet dans l'horizon temporel de l'AIB. Dans ce cas, on s'attendra à une augmentation de sa part

d'utilisation dans la combinaison d'interventions une fois que la protection par brevet est perdue. Ces changements pourraient être estimés en utilisant les changements observés par le passé pour ce type de médicaments, une étude du marché ou l'opinion d'expert. Dans le cas où plusieurs d'interventions sont observées, mais seulement quelques-unes d'entre elles sont couramment utilisées, la combinaison actuelle d'interventions peut être limitée à celles couramment utilisées. Toutefois, on inclura dans le modèle des espaces réservés afin que l'utilisateur puisse entrer d'autres interventions susceptibles d'être affectées par la nouvelle intervention.

La nouvelle combinaison d'interventions dépend de la vitesse d'absorption de la nouvelle intervention et de la mesure dans laquelle elle remplace les interventions actuelles ou s'ajoute à elles. La vitesse d'absorption est susceptible de changer au fil du temps car les médecins et les patients se familiariseront avec la nouvelle intervention. Il existe plusieurs façons d'estimer la vitesse d'absorption de la nouvelle combinaison d'interventions :

- (a) utiliser les données d'une autre juridiction où l'intervention a été introduite;
- (b) utiliser des estimations de parts de marché prévues par le fabricant; et
- (c) extrapoler à partir de l'expérience sur la diffusion de produits avec des interventions similaires.

Avec ces trois approches, une décision doit être prise pour savoir si la nouvelle intervention sera ajoutée aux interventions actuelles ou si elle se substituera à la totalité ou à une partie des interventions actuelles. De plus l'indication de la nouvelle intervention devrait déterminer si elle sera utilisée comme thérapie complémentaire. Enfin, l'étude du marché, les estimations des fabricants, ou les opinions d'experts sont les sources recommandées pour estimer la mesure dans laquelle l'utilisation de chaque intervention actuelle sera réduite lorsque la nouvelle intervention est disponible.

6-2-3) Le coût des combinaisons actuelle et nouvelle d'interventions

Les estimations de coûts doivent être basées sur le coût actuel d'acquisition de l'intervention pour le payeur. Ceci comprend aussi les frais d'administration, d'implantation ou d'autres frais de procédure, et les coûts liés à la surveillance du traitement. Lorsque le coût actuel d'acquisition n'est pas disponible, l'analyste peut se baser sur les prix publics comme valeurs par défaut. L'analyse doit être conçue de telle sorte que les remises, les franchises et les co-paiements puissent être soustraits de ces coûts afin de déduire le paiement effectif par le décideur. Pour les appareils ou les fournitures, les prix en gros ou négociés doivent être utilisés; pour les procédures et les diagnostics, les coûts salariaux standards doivent être inclus en plus des coûts de toutes les autres fournitures utilisées. Le coût de l'intervention doit également tenir compte des coûts associés à l'administration et à la surveillance du traitement. Les frais d'administration et de surveillance sont estimés en appliquant les coûts unitaires locaux aux services de soins de santé utilisés. Si ces coûts ne sont pas connus localement, les étiquettes des produits ou les publications décrivant les exigences liées à l'administration et à la surveillance devraient être utilisées pour estimer les services de soins de santé utilisés.

Les coûts de gestion des effets secondaires ou des complications devraient également être inclus dans le coût de la combinaison actuelle et nouvelle d'interventions comme un élément distinct. Les taux d'événements indésirables de chaque intervention doivent être récoltés à partir des publications. Ils sont alors combinés avec les estimations des coûts de traitement de chaque événement indésirable. S'il n'y a pas d'études publiées sur les coûts de gestion des effets indésirables, il faudrait élaborer des algorithmes de traitement en concertation avec les médecins qui traitent chacune des situations et les coûts unitaires locaux pour les services de soins de santé devraient être appliqués.

Le calcul du coût de la nouvelle combinaison d'interventions suit le même processus que pour la combinaison actuelle, excepté pour les interventions qui ne sont pas encore sur le marché. Pour elles, le coût d'acquisition doit être supposé s'il n'a pas encore été réglé ou est inaccessible au public et les doses qui seront utilisées dans la pratique devront être estimées. L'estimation des doses devrait être transparente et justifiée, si possible, sur la base de doses

utilisées pour des interventions similaires. En outre, les coûts de l'administration, de la surveillance et le traitement des effets secondaires pour la nouvelle intervention devraient être évalués de la même manière que pour la combinaison actuelle d'interventions avec des données justifiables. Si l'opinion d'experts est utilisée, il faut alors prendre soin de formuler les questions et choisir les experts qui fourniront une information fiable et applicable localement.

6-2-4) L'utilisation et le coût des autres services de soins liés à l'état de santé

Comme vu précédemment, l'introduction de nouvelles interventions peut entraîner des changements dans les symptômes, la durée de la maladie, les résultats de la maladie, le taux de progression de la maladie et, par conséquent, des changements dans l'utilisation des services de soins de santé liés à la condition du patient. Ces changements auront un impact sur le budget de santé et devraient être présentés distinctement dans l'AIB. Si les coûts liés à l'état de santé sont inclus dans l'analyse, les étapes suivantes doivent être prises en compte :

- (a) estimer les changements en rapport avec la santé,
- (b) identifier les utilisations de ressources importantes qui peuvent changer,
- (c) estimer l'importance des changements, et la valeur de ces changements.

Dans une AIB, l'identification des changements doit se faire en tenant compte de la perspective et des intérêts du responsable de budget. Pour estimer l'amélioration de l'état de santé, les données provenant d'études cliniques doivent être utilisées. Une ACE peut être une source d'informations supplémentaire. L'utilisation associée des services de soins de santé au cours de l'horizon temporel de l'AIB devrait être estimée en utilisant des données locales. Si celles-ci ne sont pas disponibles, il faudra consulter des médecins traitant régulièrement la classe de patients concernés par l'étude. Les coûts unitaires appropriés pour le payeur doivent être appliqués aux changements attendus dans l'utilisation des services de soins de santé pour calculer leur impact budgétaire. Si les coûts réels ne sont pas disponibles, une approche de comptabilisation des coûts peut être utilisée.

6-2-5) Les intervalles de confiance et les valeurs alternatives pour l'analyse de sensibilité

Comme vu précédemment, l'AIB comporte deux types d'incertitudes pertinentes : l'incertitude relative aux paramètres dans les valeurs d'entrée utilisées et l'incertitude structurelle introduite par les hypothèses formulées dans l'élaboration de l'AIB.

La plage de valeurs à utiliser dans les analyses de sensibilité devrait être obtenue auprès des responsables du budget. Les plages de valeurs par défaut devraient être obtenues à partir d'une analyse des études publiées ou en consultant les médecins qui traitent la classe de patients concernés. L'utilisation de gammes (ou plages) arbitraires tels que $\pm 20\%$ ou $\pm 50\%$ est déconseillée car cela ne reflète pas l'incertitude actuelle liée aux paramètres notamment en considérant la perspective du payeur.¹⁹

L'AIB comporte aussi de nombreux paramètres qui varient selon les décideurs, mais dont les valeurs sont connues avec certitude par chaque décideur. Comme exemples, il y a l'âge de la population et la répartition des sexes dans le système ou plan de santé, le plan de santé ou les modalités de traitement dans le système ainsi que les restrictions, l'incidence de la maladie et sa prévalence dans le système ou plan de santé, et le coût du médicament et des autres services de soins de santé. Les informations spécifiques au décideur doivent être utilisées pour établir les "scénarios plausibles" alternatifs, en variant les valeurs des paramètres d'entrée.

VII. CONCLUSION

L'Analyse d'Impact Budgétaire est un outil important pour la prise de décision, en particulier en matière de remboursement ou d'acquisition d'une nouvelle technologie, et, en général lors de changements dans les stratégies de santé. Conduire une AIB n'est toutefois pas aisé. Cela nécessite le respect d'une méthodologie donnée et implique l'utilisation de sources de données fiables. Ces dernières ne sont pas toujours disponibles. L'analyste se retrouve dans ces cas devant une difficulté non négligeable car la fiabilité des résultats dépend

fortement de la qualité des données d'entrée. Il est donc important de tenir compte des incertitudes admises lors de l'analyse. Malgré le degré d'incertitude lié à la nature de l'AIB elle-même, elle reste néanmoins un élément intéressant qui fournit une image de la situation budgétaire actuelle et future d'un système de santé ou d'un plan de santé à petite ou grande échelle.

CHAPITRE II: LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

I. DEFINITION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie systémique auto-immune caractérisée par la prolifération pseudo-tumorale du tissu synovial (pannus rhumatoïde) et la destruction progressive mais parfois rapide des structures articulaires.

Il s'agit d'une maladie multifactorielle comprenant :

- Des facteurs génétiques tels que les antigènes HLA DR4 et/ou DR1, les antécédents familiaux de PR ou d'autres maladies auto-immunes,
- Des facteurs environnementaux : un agent infectieux, le stress, l'alimentation,
- Des facteurs hormonaux,²¹
- Le tabac.²²

En l'absence de traitement et dans ses formes les plus graves, la maladie peut être responsable d'un handicap et empêcher d'assurer les gestes quotidiens et l'activité professionnelle, d'où la nécessité d'une prise en charge précoce et efficace.

ARTICULATION NORMALE



ARTICULATION ATTEINTE DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

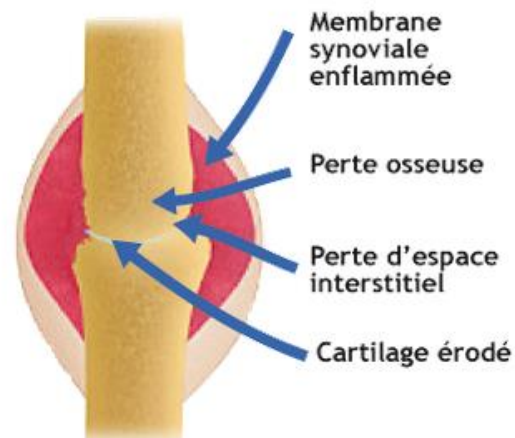


Figure 2 : Comparaison entre une articulation normale et une articulation atteinte de la polyarthrite rhumatoïde.²³

II.SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique très fréquent. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la PR, est une pathologie chronique invalidante dont « la prévalence varie entre 0,3 et 1 % de la population mondiale, et les femmes des pays développés en sont les plus touchées. Dans les dix (10) ans suivant son apparition, au moins 50 % des malades dans les pays développés se retrouvent dans l'incapacité d'occuper un emploi à plein temps ».²⁴ D'autres études menées au nord de l'Europe et de l'Amérique fournissent une incidence de 0,5-1% dans ces régions.²⁵

Au Maroc, il existe peu de données épidémiologiques sur la PR. Toutefois, il est estimé qu'elle touche 4 fois plus les femmes que les hommes et est plus fréquente entre 40 et 60 ans

d'âge. Selon les estimations actuelles, 300.000 personnes seraient atteintes de PR au Maroc. Il s'agit d'une maladie chronique représentant un énorme poids social. Par ailleurs, plusieurs études ont donné une idée sur le profil des patients marocains et les conséquences néfastes de la PR dans la population marocaine.²⁶⁻²⁹

III. PHYSIOPATHOLOGIE

La PR est caractérisée par le développement d'une réaction immunitaire intra-synoviale appelée la synovite rhumatoïde. On observe un infiltrat macrophagique et lymphoplasmocytaire polyclonal avec une prédominance de lymphocytes TCD4 : rôle des cytokines pro-inflammatoires (IL1, TNF α). Cela entraîne une production anormalement élevée d'enzymes protéolytiques, une production de radicaux libres et un phénomène de toxicité à médiation cellulaire. De plus, on observe une production d'auto-anticorps et de complexes immuns circulants.²¹ Plusieurs articles scientifiques permettent d'expliquer le développement de cette réaction immunitaire.

L'immunité innée, réponse immunitaire non spécifique en réaction à un élément étranger, joue un rôle important dans la physiopathologie de la maladie. Les cellules entrant dans l'activation de cette réponse innée sont : les cellules dendritiques, les monocytes/macrophages, les polynucléaires neutrophiles, mais aussi les mastocytes. Des agents infectieux notamment bactériens semblent faciliter l'activation de l'immunité innée, la réactivation des *récepteurs Toll-like* (TLR) dans la PR. Ces TLRs reconnaissent des molécules exprimées par des micro-organismes et semblent pouvoir déclencher la réaction inflammatoire et faciliter cette pérennisation en favorisant une stimulation récurrente de l'immunité innée. La réponse immunitaire innée déclenche alors la libération en cascade de nombreuses *cytokines*, notamment *pro-inflammatoires*.³⁰ Ces cytokines peuvent intervenir directement dans l'inflammation et la prolifération synoviale, la dégradation osseuse et cartilagineuse.

L'immunité acquise, réponse immunitaire spécifique contre un antigène, est également engagée. Les lymphocytes T et les lymphocytes B, qui présentent les antigènes, sont les principaux acteurs cellulaires. Le rôle du lymphocyte B est lié à son excellente capacité à présenter les antigènes, sa capacité à produire ou à stimuler la production de nombreuses cytokines, en particulier les cytokines pro-inflammatoires et enfin sa capacité à produire certains auto-anticorps liés à la PR comme *le facteur rhumatoïde* et surtout *les anticorps anti-CCP*. De nombreux éléments sont aussi en faveur du rôle des *antigènes citrullinés* synoviaux dans la pathogénie de la PR.^{31,32}

Les lymphocytes T ont été considérés depuis plusieurs années comme ayant un rôle central dans la pathogénie de la PR.³³ Les lymphocytes T activés sont capables d'induire une réponse de type TH1 qui se traduit d'abord par une production d'interféron γ et d'interleukine 2 puis de cytokines pro-inflammatoires.

Enfin, les cellules effectrices de l'articulation, les *synoviocytes*, les *chondrocytes* ou les *ostéoclastes*, jouent également un rôle clé. L'activation des synoviocytes secondaires à l'activation des cellules de l'immunité acquise favorise la pérennisation de l'inflammation synoviale et la prolifération du pannus. Ces cellules vont à leur tour, produire des médiateurs solubles dont les cytokines pro-inflammatoires, facilitant l'activation des chondrocytes et des ostéoclastes, et par là même, la dégradation cartilagineuse et osseuse.³⁴

Ces différents mécanismes expliquent la survenue et le développement de l'inflammation chronique lors de la PR (*Voir Figure 3 et 4*)

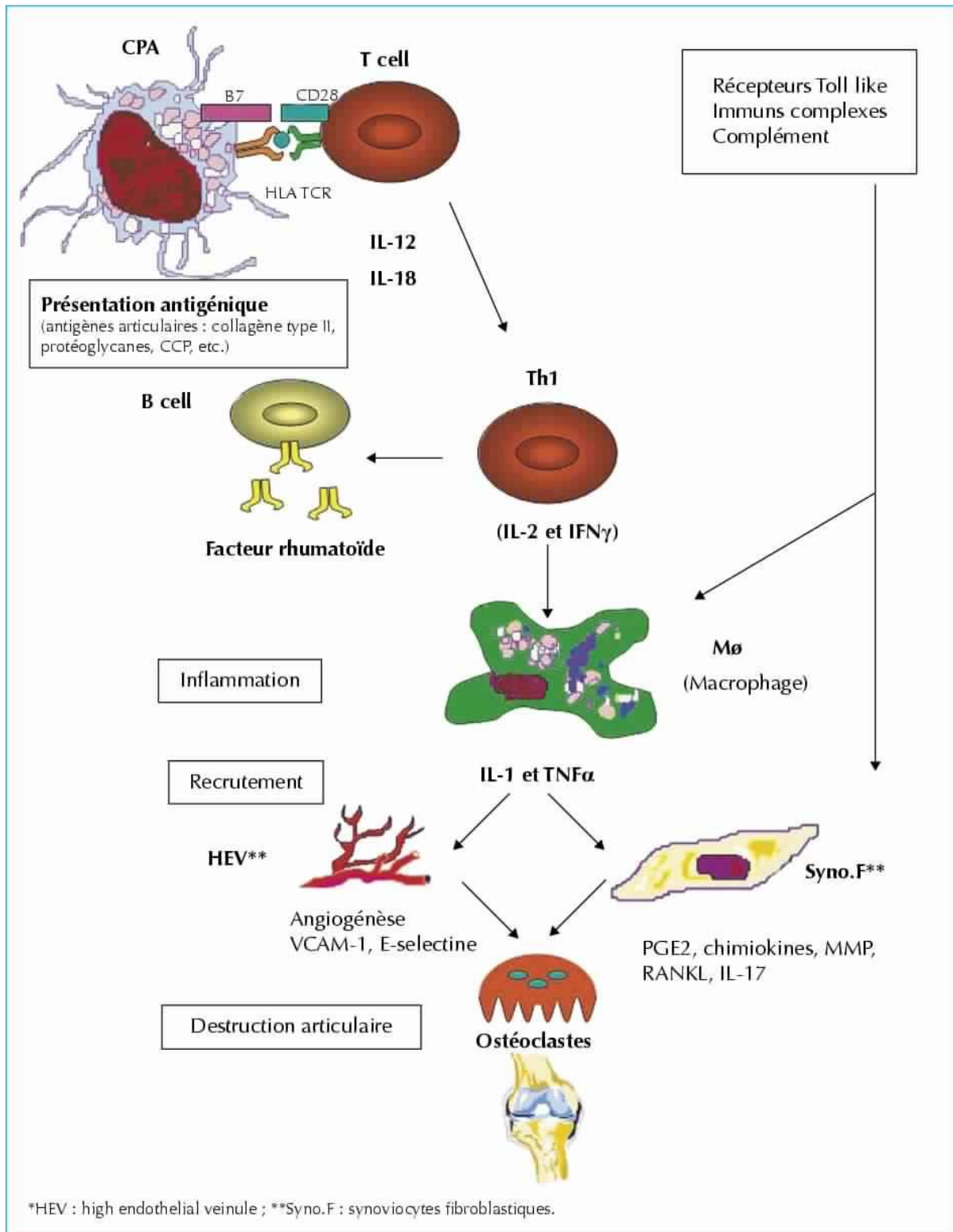


Figure 3 : Les différentes étapes de la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.³⁵

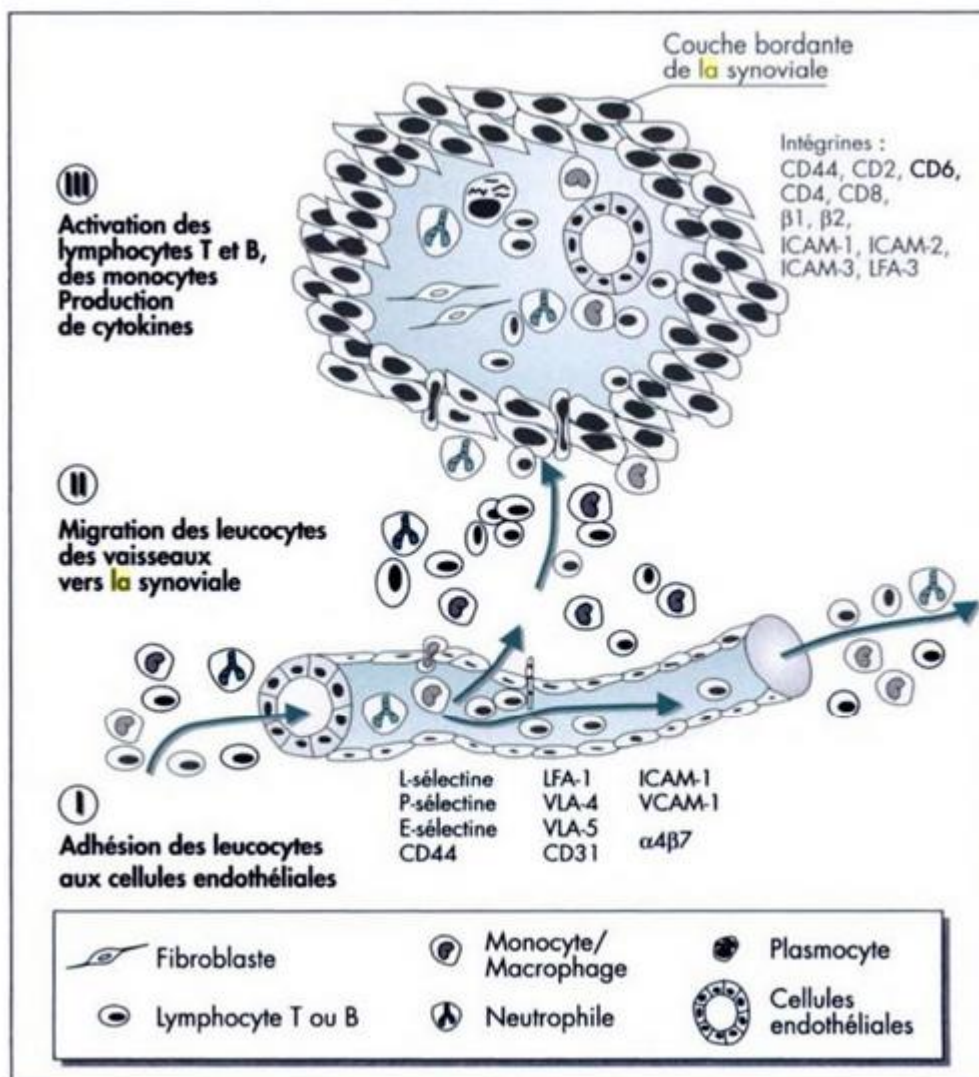


Figure 4 : Migration cellulaire dans la polyarthrite rhumatoïde.³⁶

IV. CLINIQUE ET EVOLUTION DE LA MALADIE

Le tableau clinique de la polyarthrite rhumatoïde est variable et est souvent sujet à de fortes fluctuations dans son évolution. La maladie débute généralement par une inflammation dans certaines articulations qui enflent, deviennent douloureuses au repos comme à la

pression. Une raideur matinale se prolongeant au-delà de 30 minutes est aussi un symptôme typique. On observe aussi d'autres symptômes tels que la fatigue, le malaise, et éventuellement une légère fièvre, au début, voire tout au long de la maladie. Toutes les articulations peuvent être touchées (celles des mains, pieds, genoux, chevilles, épaules, coudes, hanches) ainsi que le rachis cervical.

La PR progresse soit lentement, soit par poussées. Si le traitement de base ne permet pas de contrôler la maladie, la destruction du cartilage et des os se poursuit dans les articulations au cours des années, gagnant ainsi l'ensemble du système tendineux et ligamentaire environnant. D'où les déformations typiques des régions articulaires touchées (***Voir Figure 5***).

Outre les articulations, la PR affecte aussi les disques synoviaux, plus particulièrement ceux des articulations des mains et des pieds, de même que les bourses séreuses. L'inflammation peut également gagner d'autres organes au bout de plusieurs années ; par exemple la peau, les yeux, les poumons, le cœur, le système vasculaire et le système nerveux périphérique.

Les conséquences de la PR sont d'une part un handicap responsable de la désinsertion des patients et d'autre part une réduction de l'espérance de vie.

La clinique et l'évolution de la maladie permettent de classer la polyarthrite rhumatoïde en plusieurs types. (***Voir Annexe I***)

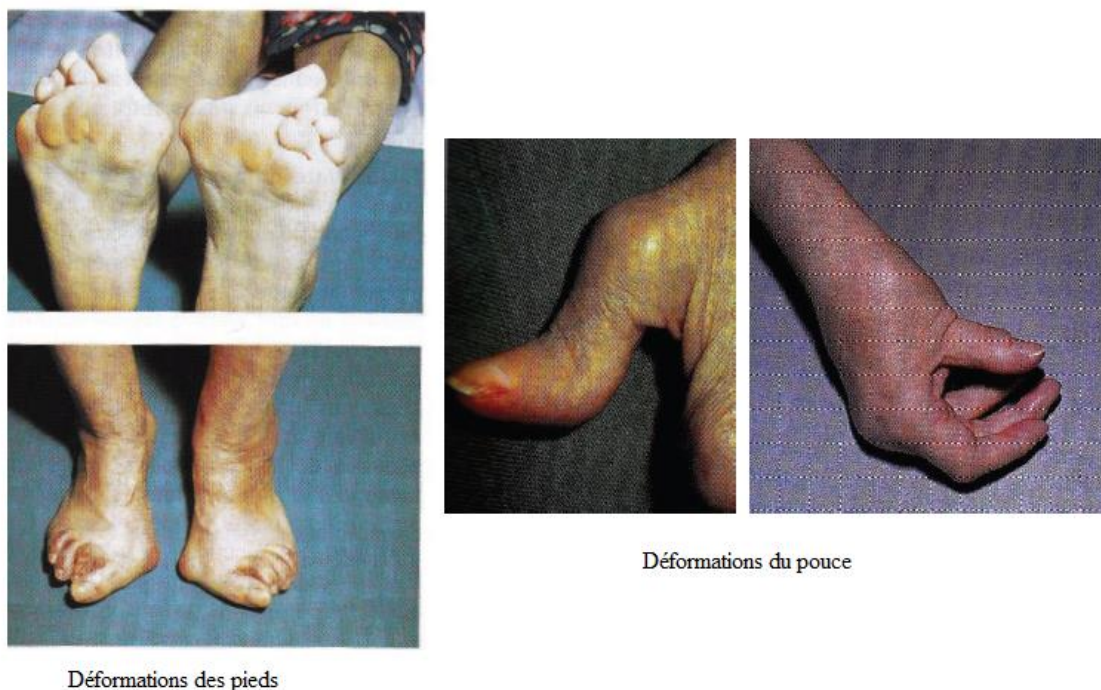


Figure 5 : Déformations survenant lors d'une polyarthrite rhumatoïde évoluée.³⁶

V.EVALUATION INITIALE, FACTEURS PRONOSTIQUES ET DE SEVERITE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

V-1) EVALUATION INITIALE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

La polyarthrite rhumatoïde nécessite une prise en charge spécialisée, précoce, individualisée et multidisciplinaire. Avant l'introduction d'un traitement de fond, ce sont les critères ACR – EULAR 2010 (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) qui sont utilisés pour poser le diagnostic.^{37,38}

Ainsi, le diagnostic de PR est évoqué devant certains signes cliniques tels que :

- ✓ une arthrite persistante surtout des doigts ou des poignets,
- ✓ une raideur matinale de plus de 30 min,

- ✓ une douleur à la pression transverse des mains ou des avant-pieds (Squeeze test) ;

et confirmé par des examens biologiques :

- ✓ la vitesse de sédimentation,
- ✓ le taux de la protéine C-réactive,
- ✓ le dosage des anticorps anti-protéines citrullinées (anti-CCP),
- ✓ le dosage du facteur rhumatoïde.

et d'imagerie : les radiographies ± échographie ou parfois IRM dédiée, après avoir éliminé les diagnostics différentiels.

L'évaluation initiale de la PR permet donc: d'apprécier l'activité de la maladie, d'évaluer l'atteinte structurale et le handicap tout en recherchant, des manifestations extra-articulaires et les facteurs de risques cardio-vasculaires. Elle permet ainsi d'estimer le pronostic.

V-2) SUIVI DE L'EVOLUTION DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

La rémission clinique est définie par l'absence de signes d'activité inflammatoire significative. L'activité de la maladie doit être mesurée sur des critères composites validés, incluant les indices articulaires. La rémission reste définie par un *Disease Activity Score 28* (DAS28, *voir Annexe 2*) <2,6 malgré ses limites.^{39,40} D'autres indices plus simples à calculer peuvent être envisagés comme le CDAI (Clinical Disease Activity Index) et le SDAI (Simple Disease Activity Index) ; *voir Tableau I et Annexe 3*.⁴¹

Une rémission stricte est généralement recherchée, non seulement en ce qui concerne les signes et les symptômes de la PR, mais aussi à l'égard de l'amélioration fonctionnelle et l'arrêt de la progression structurale. Elles sont évaluées respectivement par le *Health Assessment Questionnaire* HAQ, *voir Annexe 4*) et l'indice de SHARP.^{42,43} En outre, un faible niveau d'activité de la maladie est une alternative pour de nombreux patients qui ne

peuvent pas atteindre la rémission. Ceci est d'autant plus vrai dans le cas des PR évoluant depuis plusieurs années, ce qui concerne la majorité des patients.⁴⁴

Tableau I : Classification de la Polyarthrite Rhumatoïde selon le DAS₂₈ et les scores CDAI, SDAI

	DAS ₂₈	CDAI	SDAI
Maladie active (Active disease)	> 3,2	> 10	> 11
Faible niveau d'activité (Low disease activity : LDA)	<3,2	≤10	≤11
Rémission	< 2,6		

DAS28: Disease Activity Score – CDAI: Clinical Disease Activity Index – SDAI: Simple Disease Activity Index

Le diagramme suivant (*Figure 6*) résume le processus de diagnostic et de prise en charge initiale de la polyarthrite rhumatoïde.

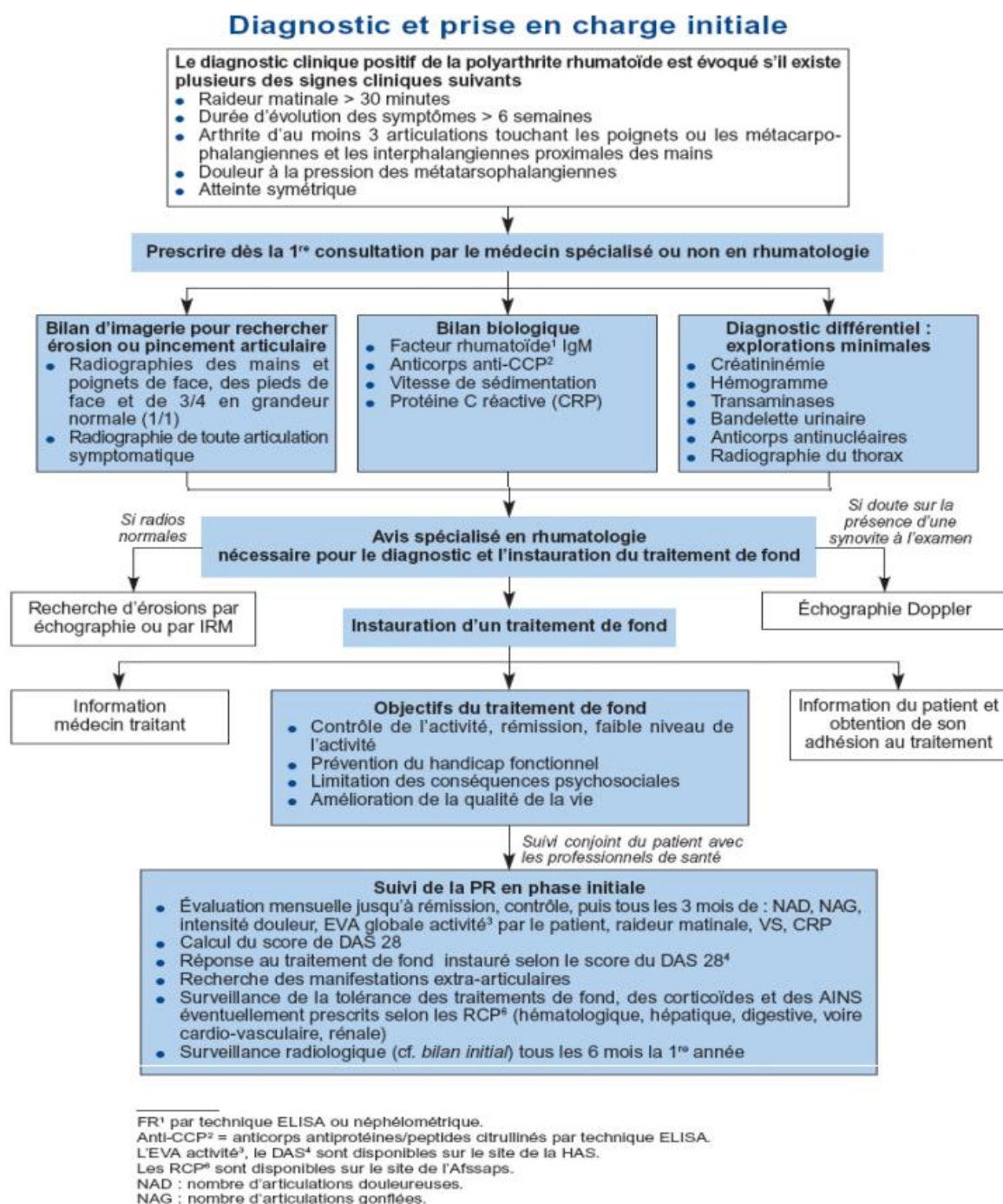


Figure 6 : Etapes suivies dans le diagnostic et la prise en charge initiale de la Polyarthrite Rhumatoïde ⁴⁵

VI.TRAITEMENTS

Divers moyens thérapeutiques peuvent être employés pour la prise en charge de la PR. On peut citer : les traitements médicamenteux, la réadaptation fonctionnelle, l'information du patient, les appareillages, l'approche médico-psychologique et la chirurgie.

Quant aux traitements médicamenteux qui nous intéressent dans le cadre de notre travail, ils comprennent d'une part les *traitements à visée symptomatique* (les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les corticoïdes) et d'autre part *des traitements dits de fond* susceptibles de freiner l'évolution de la maladie, notamment la progression des lésions radiographiques (*Voir Annexe 5*).

VI-1) LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

6-1-1) Antalgiques

Les antalgiques sont volontiers utilisés dans le traitement de la PR. Le plus utilisé est le paracétamol à la posologie de 2 à 4 g par jour. On utilise les morphiniques, en cure courte, dans les cas exceptionnels comme les phénomènes aigus.

6-1-2) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Plusieurs AINS sont utilisés dans la PR à cause de leur effet à la fois anti-inflammatoire et antalgique. On peut utiliser des formes retard qui permettent de limiter le nombre de prises quotidiennes.

6-1-3) Corticoïdes

La corticothérapie a un intérêt majeur au cours de la PR. Son action rapide et efficace sur l'inflammation est bénéfique pour le patient.

La corticothérapie orale repose sur les dérivés de la prednisone et de la prednisolone. La posologie préconisée se situe généralement et initialement entre 10 et 15 mg d'équivalent prednisone par jour, cette dose est progressivement réduite jusqu'à obtention de la dose dite

minimale efficace. Cette corticothérapie même à faible dose nécessite un régime hyposodé et, si elle est prolongée et supérieure à 7,5 mg/jour de prednisone, une prévention de l'ostéoporose cortico-induite, après densitométrie osseuse, par un bisphosphonate et une supplémentation vitamino-calcique.

La corticothérapie sous forme intraveineuse à fortes doses peut être utilisée dans des cas particuliers : la poussée articulaire majeure de polyarthrite, les complications viscérales et notamment la vascularite. On utilise alors de la méthylprednisolone à une posologie variant de 100 mg à 1g/jour pendant 1 à 3 jours de suite.

La corticothérapie au long cours et l'utilisation des AINS ne sont pas sans effets indésirables.

VI-2) LES TRAITEMENTS DE FOND

L'EULAR fournit régulièrement des recommandations pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Selon la dernière mise à jour datant de 2013, « *l'objectif du traitement doit viser la rémission clinique ou au minimum la faible activité chez tous les patients* ». (*Voir Annexe 6*) Pour atteindre cet objectif, plusieurs traitements de fond sont utilisés.

D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), on attribue le terme de *traitement de fond* de la polyarthrite rhumatoïde à un médicament ayant un effet symptomatique retardé et théoriquement un effet sur l'évolution de la maladie, notamment sur la progression radiographique articulaire. En anglais, ce terme est rendu sous le sigle « **DMARD** » pour « **Disease-Modifying AntiRheumatic Drug** ». Une nouvelle nomenclature des DMARDs a été proposée en 2013 :⁴⁶

- Le terme « *conventional synthetic DMARDs (csDMARDs)* » ou « *synthetic DMARDs (sDMARDs)* » est utilisé pour désigner les agents chimiques tels que : le méthotrexate (MTX), la sulfasalazine, le léflunomide,...

- Le terme « *targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs)* » pour les petites molécules synthétiques de type tofacitinib.
- Le terme « *biological DMARDs (bDMARDs)* » ou biothérapies pour les anti-TNF α (tumeur necrosis factor), l'abatacept, le rituximab (RTX), le tocilizumab, l'anakinra.
- Le terme « *biosimilar DMARDs (bsDMARDs)* » pour désigner la nouvelle classe de bio-similaires.

6-2-1) Les traitements de fond classiques (csDMARDs)

Les principaux traitements de fond classiques (csDMARDs) utilisés et disposant d'une indication dans la polyarthrite rhumatoïde sont : le méthotrexate, le léflunomide, la sulfasalazine, les antipaludéens de synthèse, les sels d'or, des dérivés thiolés comme la D-pénicillamine ou la tiopronine, la ciclosporine et rarement des médicaments immunosuppresseurs tels que l'azathioprine et le cyclophosphamide à faibles doses.

a/ Le méthotrexate (MTX)

C'est le traitement de fond de première intention de la PR. Le méthotrexate (MTX) est un anti-métabolite. C'est un analogue de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme. Son antidote est l'acide folinique. Il est disponible sous la forme comprimée et injectable.

D'après les recommandations de l'EULAR 2013, le méthotrexate est l'élément clé de la première stratégie thérapeutique chez les patients atteints de PR active. C'est un agent très efficace à la fois en monothérapie ou en association avec les corticoïdes ou avec d'autres csDMARDs ou bDMARDs. Il continue donc à servir en tant que médicament d'ancrage dans la PR. Il faut atteindre la dose optimale du MTX en quelques semaines (0,3 mg/Kg/semaine soit 15-25 mg par semaine). La dose maximale doit être maintenue durant au moins 8 semaines avant de conclure à son inefficacité. En monothérapie ou en association avec les glucocorticoïdes, le MTX est efficace comme traitement de fond chez les patients naïfs et

conduit à une rémission partielle (Low disease activity, LDA) ou totale chez environ 25 à 50% des patients atteints de PR précoce dans les 6 à 12 mois.

3 items sont à considérer:

- Le MTX, est efficace en monothérapie, mais il peut être combiné avec d'autres agents, tels que les corticoïdes ou les autres csDMARDs;
- En soulignant «maladie active» ((CDAI) > 10, DAS28 > 3,2 ou (SDAI) > 11), il est suggéré que certains patients ayant une faible activité de la maladie (CDAI ≤ 10, DAS28 < 3,2, SDAI ≤ 11) peuvent être traités par d'autres csDMARDs autre que le MTX;
- le troisième aspect concerne les patients préalablement traités avec d'autres csDMARDs. Ils devraient recevoir le MTX à dose suffisante et pendant un temps suffisant, avant de passer à d'autres stratégies plus intensives.

A côté du MTX, l'utilisation optimale de l'acide folique est recommandée si possible. Sachant que l'effet maximal du MTX est atteint seulement après 4-6 mois, la dose optimale (25-30 mg par semaine avec co-prescription d'acide folique, ou une dose plus faible en cas d'effets secondaires), doit être maintenue durant au moins 8 semaines pour aboutir au résultat.⁴⁴

La mise en route d'un traitement par MTX nécessite un interrogatoire et un examen clinique complets ainsi qu'une radiographie pulmonaire. L'exploration fonctionnelle respiratoire peut être utile comme élément de référence chez les sujets ayant des antécédents ou des symptômes respiratoires (analyse comparative en cas d'accident respiratoire secondaire). Le bilan biologique de départ comporte :

- un hémogramme complet avec numération des plaquettes,
- une détermination des transaminases,
- une détermination de la créatininémie avec calcul de la clairance,
- une sérologie des hépatites B et C est souhaitable lors du premier bilan,
- et un dosage de l'albuminémie.

La surveillance du traitement est clinique et biologique. Le patient doit être parfaitement informé oralement et si possible par écrit des risques potentiels du traitement et

notamment de l'effet secondaire respiratoire. Un *bilan biologique tous les mois au cours des trois premiers mois, puis toutes les 4 à 12 semaines est conseillé*. Les examens complémentaires à réaliser impérativement dans le cadre du suivi d'un traitement par MTX dans la PR sont *l'hémogramme, les transaminases et la créatininémie*.

Pour les patients présentant une contre-indication (rénale, hépatique, pulmonaire) au MTX, d'autres médicaments devraient être utilisés.

b/Le léflunomide

Le léflunomide est le plus récent des traitements de fond chimiques de la polyarthrite rhumatoïde. Dans la polyarthrite rhumatoïde, le léflunomide a fait la preuve d'une efficacité et d'une tolérance comparable au MTX et représente actuellement la meilleure alternative dans cette indication.

Son mécanisme d'action principal est une inhibition compétitive de la dihydrorotate-déshydrogénase, enzyme clé de la voie de la synthèse de novo des bases pyrimidiques. Le léflunomide ralentit la prolifération des cellules à multiplication rapide, et, en particulier, des lymphocytes T activés impliqués dans les réactions auto-immunes dans la PR. Les cellules conservent la possibilité d'utiliser les voies de recyclage des bases pyrimidiques, ce qui limite la cytotoxicité et l'immuno-dépression induite par la molécule.

c/La sulfasalazine

La sulfasalazine a un mécanisme d'action mal connu. C'est la sulfapyridine (sulfamide contenu dans la molécule) qui est la molécule active dans le traitement des rhumatismes inflammatoires. La sulfasalazine pourrait agir localement sur le tube digestif car elle induit notamment une diminution des IgA sécrétoires.

d/Les antipaludéens de synthèse (APS).

On utilise le sulfate d'hydroxychloroquine. Dans certains cas, le sulfate de chloroquine peut être proposé.

Il faut prévoir un examen ophtalmologique avant de débiter le traitement par APS. Il est recommandé classiquement d'effectuer un contrôle ophtalmologique tous les 6 à 18 mois selon la présence ou non de facteurs de risque.

e/Les sels d'or

Autrefois très utilisés, la mise à la disposition de produits plus efficaces et mieux tolérés explique leur utilisation devenue rare, réservée à certains cas particuliers par exemple lorsque les nouveaux traitements sont contre-indiqués.

Dans le **Tableau II** suivant, nous retrouvons un résumé des traitements classiques utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde.

Tableau II : Traitements classiques (csDMARDs) dans la polyarthrite rhumatoïde_47

DCI	Présentations	Posologies
Méthotrexate	Comprimés 2,5 mg Ampoules injectables 5, 20, 25 mg	15-25 mg/semaine
Sulfasalazine	Comprimés 500 mg	2-3 g/j
Léflunomide	Comprimés 10, 20 mg	20 mg/j
Hydroxychloroquine	Comprimés de 200 mg	400 mg/j
Sels d'or	Ampoules injectables 25-50 et 100 mg	25-50 mg/semaine
Cyclophosphamide	Comprimés 200 mg Ampoules 500 mg	40 à 100 mg/m ² /j 500-750 mg/m ² en IV
Azathioprine	Comprimés 50 mg	100 mg/j
Cyclosporine	Capsules 10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg Solution buvable 100 mg/ml.	3 mg/kg/j

6-2-2) Les biothérapies (bDMARDs)

Comme vu précédemment, un nombre important de cellules et de médiateurs solubles jouent un rôle clé dans la pathogénie de la PR. L'identification de ces acteurs a permis de développer avec succès des thérapeutiques ciblées qui par leur effet sur l'inflammation articulaire et les mécanismes de destruction articulaire, ont transformé la prise en charge et l'évolution de la PR. Ce sont les biothérapies (*Voir Tableau III*). Elles sont utilisées si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints par les traitements de fond classiques.

6-2-2-1) Les inhibiteurs du TNF α

La modulation du Tumeur Necrosis Factor α (TNF α) par des anticorps monoclonaux (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) ou par un récepteur soluble (etanercept) a été un progrès majeur dans le traitement de la PR. Le traitement par les anti-TNF α a permis d'obtenir un contrôle rapide de l'inflammation traduit par une amélioration clinique, parfois spectaculaire et par une diminution également rapide dès la deuxième semaine des paramètres biologiques de l'inflammation (VS, CRP).⁴⁸⁻⁵¹ Outre l'amélioration de l'état des patients, les anti-TNF α ont permis d'obtenir un pourcentage élevé de rémission dans les PR récentes.

L'efficacité des anti-TNF α permet également une amélioration des paramètres de qualité de vie, une amélioration du handicap et des capacités de travail, une réduction fréquente voire un arrêt de la corticothérapie et probablement une diminution du risque cardiovasculaire de la PR.

6-2-2-2) Inhibiteur du récepteur de l'interleukine-1

L'anakinra est un antagoniste du récepteur de l'IL1 qui a également montré une efficacité clinique et une diminution de la progression radiographique chez les patients atteints de PR.

6-2-2-3) Abatacept

L'inhibition des lymphocytes T est assurée par l'abatacept qui est un inhibiteur d'une voie de co-stimulation entre les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T. L'abatacept est une molécule de fusion entre le CTLA4 et un fragment FC d'une immunoglobuline. Il inhibe par compétition la liaison entre CD80/CD86 et CD28, entraînant une inhibition de l'activation lymphocytaire T. L'abatacept a montré une efficacité clinique significative dans la PR.⁴⁸

6-2-2-4) Tocilizumab

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé, inhibant le récepteur de l'interleukine 6. Cette nouvelle biothérapie a montré des effets cliniques très intéressants chez les patients atteints de PR.

6-2-2-5) Rituximab

a/Définition

Le rituximab (RTX) est un anticorps monoclonal chimérique spécifique pour le CD20 humain. Il a été utilisé au début dans le traitement des lymphomes B avec de bons résultats. Depuis quelques années, on l'emploie dans la PR et plusieurs études ont montré un effet positif aussi bien sur les symptômes que sur la dégradation radiographique.⁵²

b/Mécanisme d'action

Les principaux mécanismes d'action du rituximab ont été étudiés dans les lymphoproliférations. Schématiquement, il existe trois mécanismes permettant de détruire les lymphocytes B tumoraux : l'apoptose, la cytotoxicité complément-dépendante ou CDC (complement dependent cytotoxicity) et la cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante ou ADCC.

c/Le rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde

Plusieurs études ont montré l'efficacité du RTX dans le traitement de la PR.

Une *étude randomisée* a inclus 161 patients et comparait l'effet du RTX à un placebo chez les patients ayant une PR résistante au méthotrexate.⁵³ Les patients étaient répartis en 4 groupes : le groupe A (méthotrexate seul), le groupe B : RTX seul (2 x 1000mg à j1 et j15), le groupe C : RTX seul (2 x 1000mg à j1 et j15) et cyclophosphamide (2 x 750 mg à j3 et j17) et le groupe D : RTX associé au méthotrexate. Ce traitement était associé à une corticothérapie

pendant les deux premières semaines (une semaine à 1 mg / kg et la 2ème semaine à 0,5 mg / kg). A 6 mois, l'analyse d'une cohorte intermédiaire de 122 patients a démontré une efficacité spectaculaire surtout avec l'association RTX + méthotrexate, avec près de 50% de réponse ACR 50. Le suivi de 1 an de cette étude randomisée a confirmé le maintien de l'efficacité clinique. A 6 mois, on a rapporté 5 infections sévères : 1 dans le groupe méthotrexate seul et 4 dans les groupes RTX.

Ces résultats extrêmement séduisants suggéraient l'efficacité et la bonne tolérance du RTX dans la polyarthrite rhumatoïde.

L'étude DANCER (Dose-ranging Assessment: iNternational Clinical Evaluation of Rituximab in rheumatoid arthritis) est une autre étude randomisée en double aveugle évaluant de façon concomitante deux doses de RTX et deux modalités d'administration des corticostéroïdes.⁵⁴

Ainsi, 465 patients ont été inclus et randomisés en neuf bras selon une configuration 3x3 : 3 bras RTX (placebo, 500 mg ou 1000 mg) en perfusion aux jours 1 et 15 croisés avec 3 bras glucocorticoïdes (placebo, 200 mg de méthylprednisolone IV ou 200 mg IV + 60 mg puis 30 mg/jour de prednisone per os). En moyenne, les patients inclus avaient 21/33 articulations atteintes, un DAS = 6,8, en moyenne 15,5 mg de MTX par semaine et une PR évoluant depuis environ 10 ans. Ils avaient reçu précédemment 2,4 traitements de fond et 32% avaient déjà été traités par une biothérapie (anti-TNFalpha). Le critère principal de l'étude a été le critère ACR 20 à 24 semaines. Il est à noter que les arrêts prématurés de traitement ont été de 35% dans le groupe placebo contre 9% dans le groupe RTX 2x500 mg et 14% dans le groupe RTX 2x1000 mg. Les premiers résultats de DANCER montrent un effet très significatif du RTX ($p < 0,0001$) sur l'ensemble des paramètres d'évaluation de la PR tant clinique que biologique. En termes de dose, il n'a pas été mis en évidence de différences entre les deux doses de RTX évaluées sauf sur les critères secondaires ACR 75 et taux de réponse EULAR où des différences significatives en faveur du groupe 2x1000 mg sont rapportées. Par ailleurs, il apparaît nettement que la réponse au RTX observée est indépendante et dissociée de celle aux glucocorticoïdes.

En termes de tolérance, les différentes doses de RTX administrées ont été globalement bien tolérées. La majorité des effets indésirables constatés, céphalées, nausées et raideur, ont été modérés. Ils sont principalement liés aux perfusions, surtout à la première. Des effets secondaires graves ont été observés chez respectivement 3%, 7% et 7% des patients des groupes placebo, 500 mg et 1 000 mg de RTX.

L'*étude* pivot de phase III **REFLEX**⁵² (Randomised Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in RA) a quant à elle évalué le RTX chez des patients qui avaient présenté antérieurement une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements à base d'anti-TNF α . L'étude a montré que les patients traités par RTX étaient plus nombreux à présenter, au bout de 24 semaines, une régression significative des symptômes de la maladie que les patients sous placebo. L'étude REFLEX a été conduite au Canada, en Europe, aux Etats-Unis et en Israël. Elle a porté sur 520 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active. Dans le cadre de cette étude multicentrique en double aveugle, contrôlée contre placebo, les patients ont reçu deux perfusions de RTX à deux semaines d'intervalle (1000 mg en IV les jours 1 et 15) ou deux perfusions de placebo, en association avec l'administration continue de méthotrexate (MTX) et l'administration de glucocorticoïdes pendant deux semaines. Les patients du groupe RTX plus MTX ont présenté une régression statistiquement significative de leurs symptômes par rapport aux patients du groupe placebo plus MTX. Cette étude a également permis de montrer que le RTX diminuait la progression radiologique de la PR.⁵⁵

Dans la PR, le RTX est prescrit en association avec le méthotrexate chez les patients présentant une polyarthrite active sévère malgré un traitement de fond bien conduit. Il est recommandé de le prescrire après échec d'au moins un anti-TNF α . *Voir Figure 7 et Annexe 7.*

La **posologie** est constituée de deux perfusions intraveineuses de 1000 mg à deux semaines d'intervalle (J1 et J15). Une posologie plus allégée peut être aussi prescrite : deux perfusions intraveineuses de 500 mg à deux semaines d'intervalles (J1 et J15).

Avant chaque cure de RTX, un bilan pré-thérapeutique est indispensable. Ce bilan comprend les éléments suivants :

- Numération Formule Sanguine + Numération des plaquettes (NFSpl)
- Vitesse de sédimentation (VS)
- Dosage de la Protéine C-réactive (CRP)
- Bilan hépatique (ASAT/ALAT ou SGOT/SGPT)
- Bilan rénal (Urée, Créatinine)
- Ionogramme
- Electrophorèse des Protéines Plasmatiques (EPP)
- Dosage pondéral des Immunoglobulines (IgA, IgM, IgG)
- Examen cytbactériologique des urines (ECBU)
- Recherche des Bacilles de Koch (BK) dans les crachats
- Recherche des Bacilles de Koch (BK) dans les urines
- Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)
- Sérologies Hépatite B, Hépatite C, VIH, Syphilis
- Radiographie du thorax
- Echographie ostéo-articulaire
- Consultation en cardiologie + Electrocardiogramme (ECG).

Avant chaque perfusion de RTX (30 à 60 minutes avant le début de la perfusion), un analgésique/antipyrétique (paracétamol par exemple) et un antihistaminique (diphénhydramine ou hydroxyzine par exemple) doivent toujours être administrés à titre de prémédication. En outre, une prémédication par des glucocorticoïdes doit être administrée afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion.

Le traitement par le rituximab est généralement accompagné d'une prise en charge avec le méthotrexate.

Dans le **Tableau III** suivant, nous reportons un résumé des biothérapies utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde.

Tableau III : Biothérapies utilisées comme traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde ⁵⁶

Biothérapie	Cible	Mode d'administration	Posologie
Infliximab	TNF alpha	Intraveineux	3-10 mg par Kg toutes les 4-8 semaines
Etanercept		Sous-cutané	50 mg hebdomadaires
Adalimumab			40 mg mensuels
Certolizumab pegol			200 mg hebdomadaires ou 400mg mensuel
Golimumab			50 mg mensuels
Abatacept	CD28/B7 Co-stimulation du Lymphocyte T	Intraveineux	500 mg à 1g chaque 4 semaines
Rituximab	CD20 Lymphocyte B		2 doses de 1g séparées de 15 jours chaque 6 mois
Tocilizumab	Récepteur IL-6		4-8 mg par kg chaque 4 semaines
Anakinra	Récepteur IL-1	Sous-cutané	100 mg /j

VI-3) INTRODUCTION ET ADAPTATION DU TRAITEMENT DE FOND

Un bilan pré-thérapeutique (*Voir Annexe 8*) est essentiel avant la mise en place d'un traitement de fond en particulier avant toute biothérapie. Il est aussi important d'instaurer un suivi étroit du patient tant qu'il persiste une activité de la maladie avec des visites recommandées tous les 1 à 3 mois, afin d'adapter au mieux le traitement.

Sur l'algorithme suivant (*Figure 7*), on retrouve le schéma thérapeutique à suivre. Ce schéma s'inspire des recommandations de l'EULAR sur la prise en charge de la PR, version 2013.

Il est à préciser qu'en pratique, au Maroc, il existerait une différence en rapport avec les modalités de prescription du RTX. La Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) recommande l'utilisation du RTX dès la deuxième phase (après échec des traitements de fond classiques) pour plusieurs raisons: ⁴⁴

- ✓ Des essais cliniques ont montré l'efficacité du RTX aussi bien chez les patients naïfs de csDMARDs que chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate aux csDMARDs.
- ✓ Le RTX demeure l'agent biologique le moins cher à l'heure actuelle (pratiquement 2 fois moins cher que les autres biothérapies). *Ce constat date 2014.*
- ✓ Au Maroc, la tuberculose est endémique et le RTX pose beaucoup moins de problèmes de réactivation tuberculeuse par rapport aux autres biothérapies.

Les autres situations où le RTX est intéressant sont :

- ✓ La présence de certaines contre-indications pour les autres bDMARDs tels que les antécédents récents de lymphome,
- ✓ Les patients ayant un antécédent récent de tumeur maligne,
- ✓ Une tuberculose latente en cas de contre-indications à l'utilisation de la chimio-prophylaxie,
- ✓ Les antécédents de maladie démyélinisante.

- ✓ L'éloignement géographique : les modalités d'administration (2 perfusions à 15 jours d'intervalle) sont pratiques dans ce cas.

L'administration de la moitié de la dose peut même être envisagée en cas d'absence de couverture sociale, étant donné que plusieurs études ont montré une différence peu significative en matière d'efficacité entre les doses de 2x500 mg et 2x1 g de RTX.

L'abatacept, le golimumab et le certolizumab qui sont des biothérapies ayant démontré leur efficacité dans la PR ne sont pas encore disponibles au Maroc.

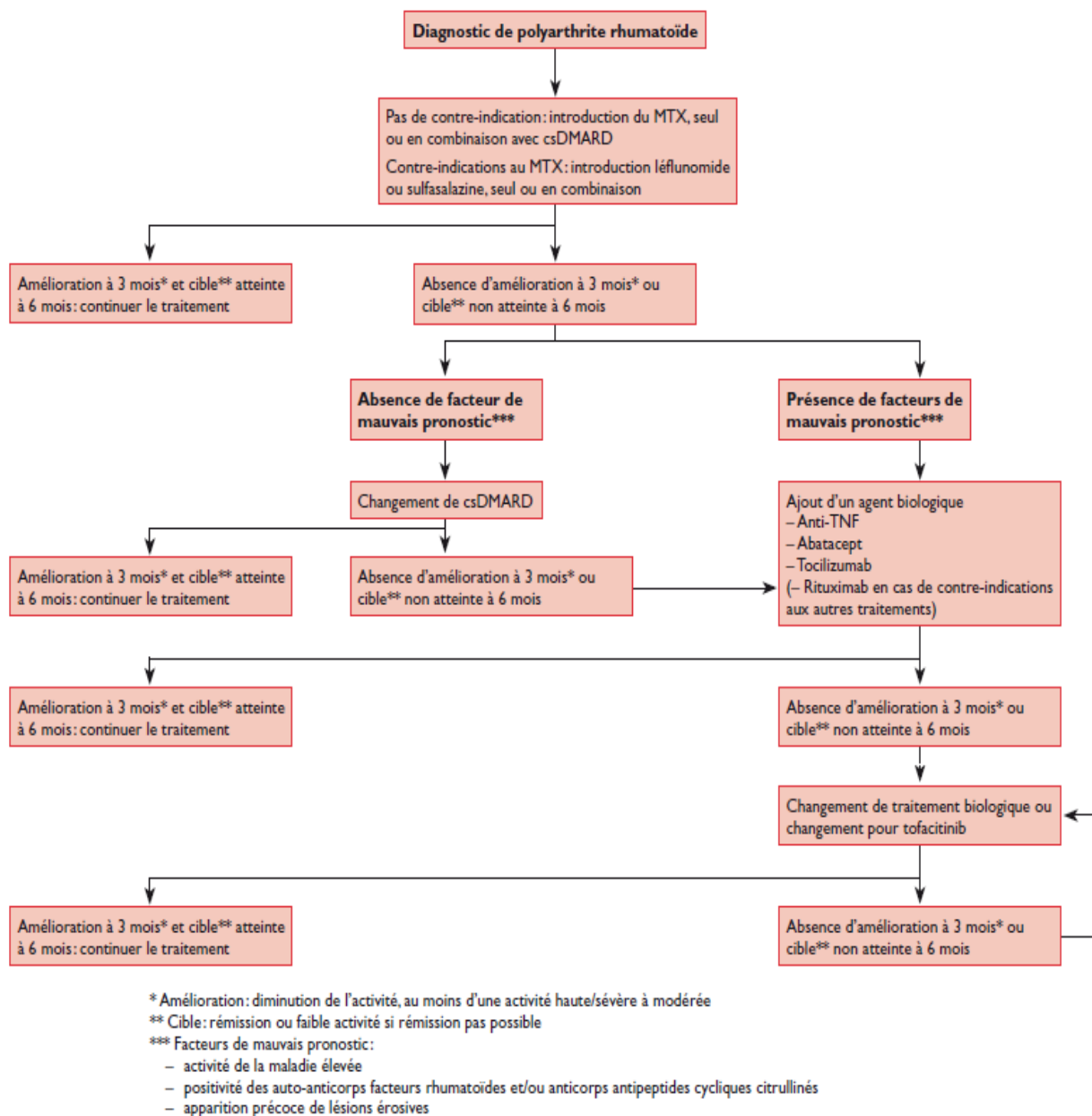


Figure 7 : Introduction et adaptation du traitement de fond lors de la polyarthrite rhumatoïde (adaptation des recommandations de l'EULAR 2013)⁵⁷

VII. IMPACT ECONOMIQUE DE LA PATHOLOGIE

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique entraînant un handicap important. Sa prise en charge et son retentissement socio-professionnel expliquent les coûts importants qu'elle engendre. Ces coûts sont de différents types (*Voir Tableau IV*). Pendant longtemps, le handicap engendré par la maladie et les hospitalisations fréquentes (notamment pour le remplacement prothétique des articulations détruites) étaient les principaux déterminants des coûts. Depuis quelques années, les thérapeutiques médicamenteuses ont supplanté les hospitalisations. Ces thérapeutiques très efficaces ont permis de réduire la consommation de soins globale des patients souffrant de PR, avec notamment une diminution du recours aux prothèses articulaires.⁵⁸

Toutefois, le coût du traitement de la PR peut être élevé, en particulier lors de l'utilisation des biothérapies et il doit être pris en compte dans la décision thérapeutique, mais un traitement efficace peut diminuer les coûts indirects liés à l'invalidité et au manque de productivité.

Au Maroc, une étude a été réalisée pour évaluer l'impact socioéconomique de la PR sur les patients marocains.²⁸ Cette étude concluait que la PR a un impact socio-économique majeur sur les familles touchées. Mis à part la maladie elle-même, le statut socio-économique faible de nombreux patients et la condition des systèmes de protection sociale et d'assurance maladie contribuent à cette charge.

Définitions des différents types de coûts rencontrés lors de la PR :⁵⁹

- ✓ Coûts directs : Les coûts directs sont les coûts directement imputables à la pathologie et/ou à sa prise en charge thérapeutique lors de l'hospitalisation. Ils peuvent être médicaux (médicaments, frais d'hospitalisation, imagerie, examens de laboratoire, etc.) ou non médicaux (transport, aide à domicile, etc.).
- ✓ Coûts indirects : Les coûts indirects sont les coûts des conséquences négatives indirectement induites par la pathologie ou son traitement. Ils comptabilisent ainsi la

perte de productivité du malade, mais aussi de son entourage qui s'absente pour lui rendre visite.

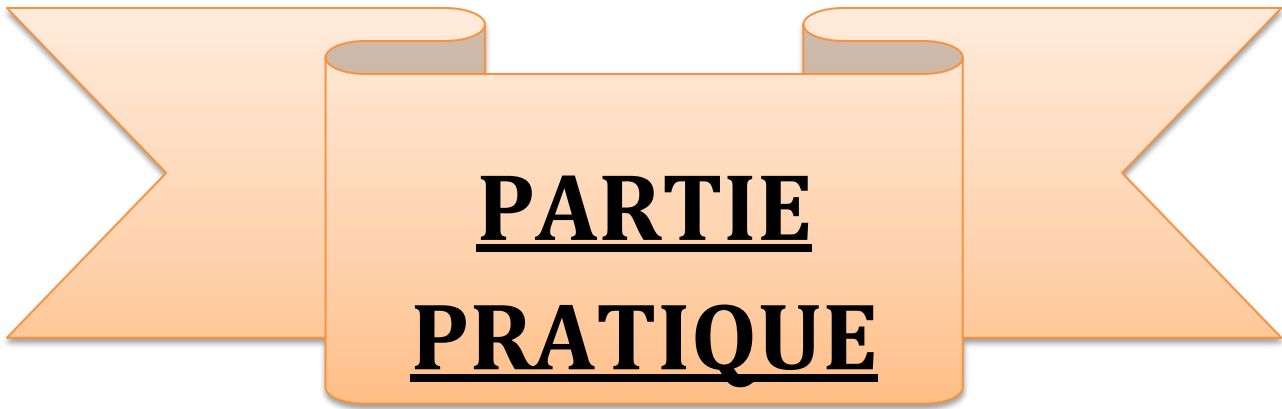
- ✓ Coûts intangibles : Les coûts intangibles représentent les conséquences sociales ou psychologiques induites par la pathologie et son traitement sur le patient, mais aussi sur son entourage.

Tableau IV: Types de coûts engagés lors de la prise en charge d'une maladie chronique

Coûts directs médicaux			Coûts directs non médicaux	Coûts indirects		Coûts intangibles
Coûts externes	Coûts hospitaliers	Traitements médicamenteux		Productivité	Coûts d'opportunité	
-Consultations médicales -Chirurgie externe -Consultations aux urgences -Consultations non médicales (kinésithérapie, ergothérapie, assistant social, psychologue) -Soins médicaux à domicile -Investigations diagnostiques et/ou thérapeutiques (radiologie, biologie) -Appareillage	- Hospitalisation en service aigu non chirurgical - Hospitalisation en service aigu chirurgical - Hospitalisation en service non aigu (rééducation, maison de retraite)	-Médicaments biologiques -Autres traitements de fond -Autres médicaments prescrits	-Transports -Visites à domicile - Aménagement de l'habitation -Services -Équipement médical -Praticiens non-médecins, médecines parallèles	-Arrêt maladie court -Arrêt maladie de longue durée -Retraite anticipée, invalidité -Perte de salaire	-Pertes de productivité (membres de la famille s'occupant du malade) -Handicap conduisant à une altération des activités de tous les jours	-Coûts psychologiques pour le patient -Conséquences sociales pour le patient -Coûts psychologiques pour l'entourage -Conséquences sociales pour l'entourage

VIII. CONCLUSION

La polyarthrite rhumatoïde est la plus fréquente des rhumatismes inflammatoires chroniques. Mis à part ce statut, la maladie entraîne un handicap non négligeable chez le patient. Plusieurs traitements sont néanmoins disponibles pour sa prise en charge. Les plus récents que sont les biothérapies ont prouvé leur efficacité. Toutefois la question relative à leur coût élevé demeure. D'où l'intérêt d'une analyse économique de type « Analyse d'Impact Budgétaire » pour identifier leur impact sur le budget d'un système de santé dans un horizon de temps donné.



PARTIE
PRATIQUE

MODELE DE L'ETUDE ET
METHODES UTILISEES

OBJECTIF DE L'ETUDE

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'impact sur le budget de l'hôpital de l'introduction du rituximab dans la prise en charge des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde sévère en cas d'échec du traitement classique, le méthotrexate.

Selon la feuille de route 2014-2018 de l'Agence Nationale d'Assurance Maladie (ANAM) marocaine, les dépenses en Affections de Longue Durée (ALD) dont fait partie la polyarthrite rhumatoïde évolutive grave et Affections Longues et Coûteuses (ALC) représentaient 31% des dépenses du Régime d'Assistance Médicale (RAMED). Il est évident que la question du coût de la prise en charge des patients souffrant de ce type d'affections intéresse les différents acteurs et décideurs en matière de soins de santé. Parmi ces derniers, figurent les établissements de soins de santé tel que l'Hôpital El Ayachi.

Notre analyse devra permettre d'acquérir une vision claire sur l'aspect économique de l'utilisation d'un traitement classique (le méthotrexate) et d'une biothérapie (le rituximab) dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

Pour la description du modèle de l'étude et des méthodes utilisées, nous utiliserons la méthode recommandée par le groupe de travail de *l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) en 2012 (**Voir Annexe 9**).

I. POPULATION CIBLE

La population cible considérée pour notre étude est l'ensemble des patients marocains souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) sévère avec une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements classiques (csDMARDs) de la PR et éligibles pour le Régime d'Assistance Médicale (RAMED). Ces patients sont éligibles pour une biothérapie et compte

tenu du protocole thérapeutique adopté, ils sont susceptibles de recevoir le rituximab (RTX) en première ligne de biothérapie.

II. COMBINAISONS D'INTERVENTIONS

Notre étude a mis en comparaison deux stratégies thérapeutiques :

- **Stratégie A** : L'utilisation du méthotrexate (MTX), à une dose de 10-25mg/semaine par voie orale ou parentérale, comme unique traitement de fond de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR). Le MTX est le traitement de fond de première intention de la PR sauf contre-indications (Voir Figure 7).
- **Stratégie B** : L'utilisation du rituximab (RTX), à raison d'une cure par an : deux (2) perfusions de 1000mg chacune à 15jours d'intervalle (équivalent à 2g/an) + le MTX (à une dose variant de 10-25mg/semaine par voie orale ou parentérale). Cette deuxième stratégie peut être adoptée en cas de réponse inadéquate, d'intolérance ou de contre-indications aux traitements classiques de la PR. Le rituximab est une biothérapie utilisée pendant plusieurs années en 1^{ère} ligne de biothérapie pour plusieurs raisons évoquées dans la partie « VI-3) Introduction et adaptation du traitement de fond » de ce document.

A chaque perfusion, le patient reçoit une prémédication : un analgésique/antipyrétique (par exemple, paracétamol 1000mg VO) et un antihistaminique (par exemple, hydroxyzine 50 mg en IV) 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion. De plus, une prémédication par des glucocorticoïdes (méthylprednisolone 100mg en IV) doit être administrée afin de réduire la fréquence et la sévérité des réactions liées à la perfusion.

Les combinaisons d'interventions prises en compte se basent sur les modèles lors d'essais cliniques publiés et les avis d'experts.^{52, 54,60-62}

Traitements supplémentaires : En accompagnement de ces traitements de fond, les patients prennent des traitements symptomatiques, notamment les AINS, les corticoïdes et le paracétamol. Le traitement par le méthotrexate est accompagné d'une supplémentation en acide folique mais ce dernier serait actuellement indisponible au Maroc.

Bilans pré-thérapeutiques : Avant l'instauration du traitement par MTX seul ou RTX+MTX, un bilan pré-thérapeutique spécifique à chaque stratégie thérapeutique est nécessaire. Ces différents bilans sont présentés dans le **Tableau V** en se basant sur l'avis d'experts, les données recueillies dans les dossiers des patients et les données de la littérature (**Annexe 8**).

Tableau V : Bilans pré-thérapeutiques lors de l'instauration du traitement par le méthotrexate et par le rituximab.

	Méthotrexate	Rituximab (+ Méthotrexate)
Analyses biologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Numération Formule Sanguine + Numération des plaquettes (NFSpl) • Vitesse de sédimentation (VS) • Dosage de la Protéine C-réactive (CRP) • Bilan hépatique (ASAT/ALAT ou SGOT/SGPT) • Créatininémie • Sérologie Hépatite B, Hépatite C • Albuminémie 	<ul style="list-style-type: none"> • Numération Formule Sanguine + Numération des plaquettes (NFSpl) • Vitesse de sédimentation (VS) • Dosage de la Protéine C-réactive (CRP) • Bilan hépatique (ASAT/ALAT ou SGOT/SGPT) • Bilan rénal (Urée, Créatinine) • Ionogramme • Electrophorèse des Protéines Plasmatiques (EPP) • Dosage pondéral des Immunoglobulines (IgA, IgM, IgG) • Examen cyto bactériologique des urines (ECBU) • Recherche des Bacilles de Koch (BK) dans les crachats • Recherche des Bacilles de Koch (BK) dans les urines • Intradermoréaction à la tuberculine (IDR) • Sérologies Hépatite B, Hépatite C, VIH , Syphilis
Imagerie	<ul style="list-style-type: none"> • Radiographie du thorax 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiographie du thorax • Echographie ostéo-articulaire
Autres		<ul style="list-style-type: none"> • Consultation en cardiologie • Electrocardiogramme (ECG)

Selon le terrain, la gravité de maladie et la suspicion d'une anomalie, d'autres bilans biologiques et examens peuvent être demandés :

- Bilan glucidique (Glycémie à jeun, Hb1ac),
- Tomodensitométrie thoracique (TDM),
- Densité Minérale Osseuse (DMO),
- Echographie du cœur,
- Autres radiographies (rachis cervical, bassin, épaules,...).

Dans le cadre du bilan de la maladie (PR), les autres bilans biologiques et examens fréquemment demandés sont :

- Les anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP),
- Le facteur rhumatoïde (FR),
- Les radiographies (mains, pieds, rachis cervical,...).

Les bilans de suivi : Dans le cadre du suivi du traitement, le bilan de suivi et les fréquences de réalisation de ces bilans diffèrent (Voir *Tableau VI*).

Tableau VI : Bilans de suivi du traitement par le méthotrexate et par le rituximab.

	Méthotrexate	Rituximab (+Méthotrexate)
Bilan effectué	<ul style="list-style-type: none"> • Numération Formule Sanguine • Vitesse de sédimentation (VS) • Dosage de la Protéine C-réactive (CRP) • Bilan hépatique (ASAT/ALAT ou SGOT/SGPT) • Créatininémie 	<ul style="list-style-type: none"> • Numération Formule Sanguine • Vitesse de sédimentation (VS) • Dosage de la Protéine C-réactive (CRP) • Bilan hépatique (ASAT/ALAT ou SGOT/SGPT) • Créatininémie
Fréquence	Tous les mois pendant trois mois, puis tous les trois mois	Tous les trois mois

III. HORIZON TEMPOREL

L'horizon temporel choisi est d'une année. Cet horizon de temps tient compte de la notion de budget annuel des établissements de soins de santé et permet d'avoir une vision globale sur l'impact à court et à moyen terme sur le budget de ces derniers.

IV. PERSPECTIVE

La perspective choisie pour notre étude est celle de l'Hôpital El Ayachi, établissement hospitalier relevant du Centre Hospitalier Ibn Sina (CHIS). L'Hôpital El Ayachi, où notre étude a été réalisée, est une structure publique qui constitue une référence au Maroc dans la prise en charge des maladies rhumatismales. Les patients suivis dans cet hôpital viennent des différentes villes et provinces du pays.

Il s'est inscrit dans la démarche de prise en charge des patients bénéficiant du Régime d'Assistance Médicale (RAMED). Le RAMED donne droit aux prestations médicales requises disponibles dans les hôpitaux publics, les établissements publics de santé et les services sanitaires relevant de l'Etat. Ce régime est fondé sur les principes de l'assistance sociale et de la solidarité nationale au profit des démunis.

La prise en charge des bénéficiaires du RAMED souffrant de la polyarthrite rhumatoïde est donc une composante importante à considérer du fait de son impact possible sur le budget propre de l'hôpital.

V. DESCRIPTION DU CADRE ANALYTIQUE

Nous avons opté pour le calcul des coûts directs. Ce calcul est effectué dans une feuille de calcul (Excel). Il s'agit d'une méthodologie plus adaptée vu l'horizon temporel choisi.

VI. DONNEES D'ENTREE

Dans les *tableaux VII et VIII* sont reportés les prix des traitements, prestations, bilans biologiques et examens que nous avons considérés pour les stratégies A et B. Ce tableau renseigne également sur la fréquence de réalisation de ces éléments sur une période de 12 mois.

Nous avons considéré uniquement les coûts relevant de l'hôpital. Les autres coûts notamment ceux du transport des patients ou des traitements symptomatiques n'ont pas été considérés. Afin d'obtenir des résultats qui entrent dans les prévisions budgétaires d'un établissement de santé, nous avons préféré considérer la globalité des bilans biologiques, examens d'imagerie et autres examens qui peuvent être demandés à chaque patient, sachant qu'un patient devra effectuer ou pas certains examens et/ou certaines analyses en fonction de la sévérité de sa maladie. Nous avons également choisi de considérer le cas standard où tous les patients reçoivent la totalité de leurs cures aux doses maximales (25mg/semaine pour le MTX et 2* 1000mg/an pour le RTX), en tenant compte des périodes possibles d'hospitalisation.

Le nombre de patients éligibles considéré sur la période des 12 mois est de **47** (Voir détails dans *la partie « VIII) Collecte des données »*).

Tableau VII : Valeurs monétaires des données d'entrée : Stratégie A.

	Données	Détails	Prix unitaire (MAD)
Stratégie A	Traitement de fond	MTX (25mg/sem) * 50 injections par an	24,00
	Hospitalisations/an (surtout en cas de poussée)	10jours * 2	100,00 MAD/j
	Consultations/ an (suivis)	6 fois	60,00
	Bilans biologiques pré-thérapeutiques	NFSpl	99,00
		VS	27,00
		CRP	90,00
		BILAN HEPATIQUE (ASAT/ALAT)	90,00
		Créatininémie	27,00
		Sérologie Hepatite B,C	378,00
		Albuminémie	54,00
	Bilans radiologiques	Radiographie du thorax	120,00
	Autres bilans et examens	Glycémie	27,00
		Bilan glucidique	117,00
		TDM thoracique	1500,00
		DMO	400,00
	Bilans de suivi / mois pendant 3mois Puis chaque 3 mois (6*/an)	NFS	72,00
		VS	27,00
		CRP	90,00
		Créat	27,00
		ASAT/ALAT	90,00
Bilan de la maladie	ACCP	90,00	
	FR	27,00	
	Radiographie 2 mains	112,50	
	Radiographie 2 pieds	112,50	
Traitement en cas de poussée de PR (2*/an)	Bolus de Methylprednisolone (250MG* 3j)	96,30	

Tableau VIII : Valeurs monétaires des données d'entrée : Stratégie B.

	Données	Détails	Prix unitaire (MAD)
Stratégie B	Traitement de fond	RTX (500 mg * 2)* 2 perfusions/ an	15.444,00
		MTX (25mg/sem) * 50 injections par an	24,00
	Hospitalisations/an	16 jours	100,00 MAD/j
	Consultations/ an (cardiologie + suivis)	4 fois	60,00
	Bilans biologiques pré-thérapeutiques	NFSpl	99,00
		VS	27,00
		CRP	90,00
		BILAN HEPATIQUE (ASAT/ALAT)	90,00
		BILAN RENAL (Urée, Créatinine)	153,00
		IONOGRAMME	90,00
		EPP	90,00
		Dosage pondéral des Ig	405,00
		ECBU	81,00
		BK crachats	27,00
		BK urines	27,00
		IDR	50,00
		Sérologie Hepatite B, Hepatite C VIH, Syphilis	621,00
		Bilans à J15	NFS
	VS		27,00
	CRP		90,00
	Créatininémie		27,00
	ASAT/ALAT		90,00
	Imagerie et autres examens	Radiographie du thorax	120,00
		Echographie ostéo-articulaires	450,00
		ECG	75,00
	Autres bilans et examens	Glycémie	27,00
		Bilan glucidique	117,00
		TDM thoracique	1.500,00
		DMO	400,00
		Echographie du cœur	500,00
	Bilans de suivi / 3 mois	NFS	72,00
		VS	27,00
CRP		90,00	
Créatininémie		27,00	
ASAT/ALAT		90,00	
Bilan de la maladie	ACCP	90,00	
	FR	27,00	
	Radiographie 2 mains	112,50	
	Radiographie 2 pieds	112,50	
	Traitement Associé au RTX (Pour chaque perfusion de RTX)	Hydrochloride d'hydroxyzine 50mg	4,84
Paracétamol 1g		0,92	
Methylprednisolone 100mg		16,05	
Traitement en cas de poussée de PR	Bolus de Methylprednisolone (250MG* 3j)	96,30	

VII. SOURCES DE DONNEES

Nous avons utilisé plusieurs sources de données pour la réalisation de notre étude.

Nombre de patients reçus sur 12 mois : Le nombre de patients inclus dans notre étude sur la période des 12 mois considérés a été obtenu en se basant sur le registre des ordonnances du rituximab de la pharmacie de l'Hôpital El Ayachi.

Protocole thérapeutique : Les données sur les modalités de prise en charge de la PR, les traitements, les bilans biologiques, les examens d'imagerie, le nombre de visites médicales, les hospitalisations et autres consultations sont basées sur les avis d'experts, la consultation des dossiers de patients disponibles et une revue de la littérature (*Voir « II) Combinaisons d'interventions »*).

Prix et facturations : Les prix des traitements administrés sont ceux de l'Hôpital El Ayachi et ont été recueillis auprès de la pharmacie de l'hôpital.

Les facturations des hospitalisations, des consultations, des bilans biologiques, des examens d'imagerie, et autres sont ceux appliqués par les Bureaux d'Admission et de Facturation de l'Hôpital El Ayachi et du Centre Hospitalier Ibn Sina. Ils ont aussi été complétés en se basant sur la nomenclature des actes d'analyses de biologie médicale publiée par l'Agence Nationale d'Assurance Maladie. (*Voir Annexe 10*)

VIII. COLLECTE DES DONNEES

Nombre de patients reçus sur 12 mois

Nous nous sommes basés sur le registre des ordonnances du rituximab de la pharmacie de l'Hôpital El Ayachi. Ce registre nous a permis de collecter les ordonnances de rituximab provenant des deux services de rhumatologie A et B sur la période du 15 juillet 2014 au 15 juillet 2015.

Pour chaque ordonnance, nous avons noté :

- Les nom et prénom du patient,
- Le régime d'assurance (RAMED, CNOPS, CNSS),
- La quantité de flacons de rituximab commandés.

Pour vérifier l'historique de la maladie, des traitements reçus, des hospitalisations et des visites, nous avons également procédé à la consultation des dossiers des patients lorsque ces dossiers étaient disponibles.

Protocole thérapeutique

Voir Partie « VII) Sources de données ».

Prix et facturations

Voir Partie « VII) Sources de données ».

IX. ANALYSE DES DONNEES

Afin d'obtenir le coût annuel individuel pour chaque stratégie, une première étape a été d'identifier les prix des traitements, des différents bilans biologiques, des examens, des prestations et autres coûts correspondant à chaque stratégie thérapeutique. Ces prix ont été multipliés par leur nombre annuel de réalisation. Nous avons ainsi obtenu après leur somme, le coût du traitement annuel par patient pour chaque stratégie.

La deuxième étape a été de multiplier chaque coût annuel par le nombre de patients retenus pour notre étude au cours des 12 mois. Ainsi, on obtient le coût global annuel de chaque stratégie pour l'hôpital.

X. ANALYSE DE SENSIBILITE

Pour effectuer l'analyse de sensibilité, nous avons choisi de varier le prix du rituximab et d'introduire le nouveau prix hospitalier récemment appliqué. Les autres données d'entrée restent les mêmes que celles de la stratégie B. Nous l'avons nommée la stratégie B*.

- ✓ Rituximab 500mg/50ml INJ : 7850,00 MAD.

RESULTATS

Tableau IX : Détails sur les patients reçus sur la période du 15/07/14 au 15/07/15

		Nombre total de patients	Nombre de patients bénéficiant du RAMED
Services	<i>Rhumatologie A</i>	39	22
	<i>Rhumatologie B</i>	30	25
Totaux		69	47

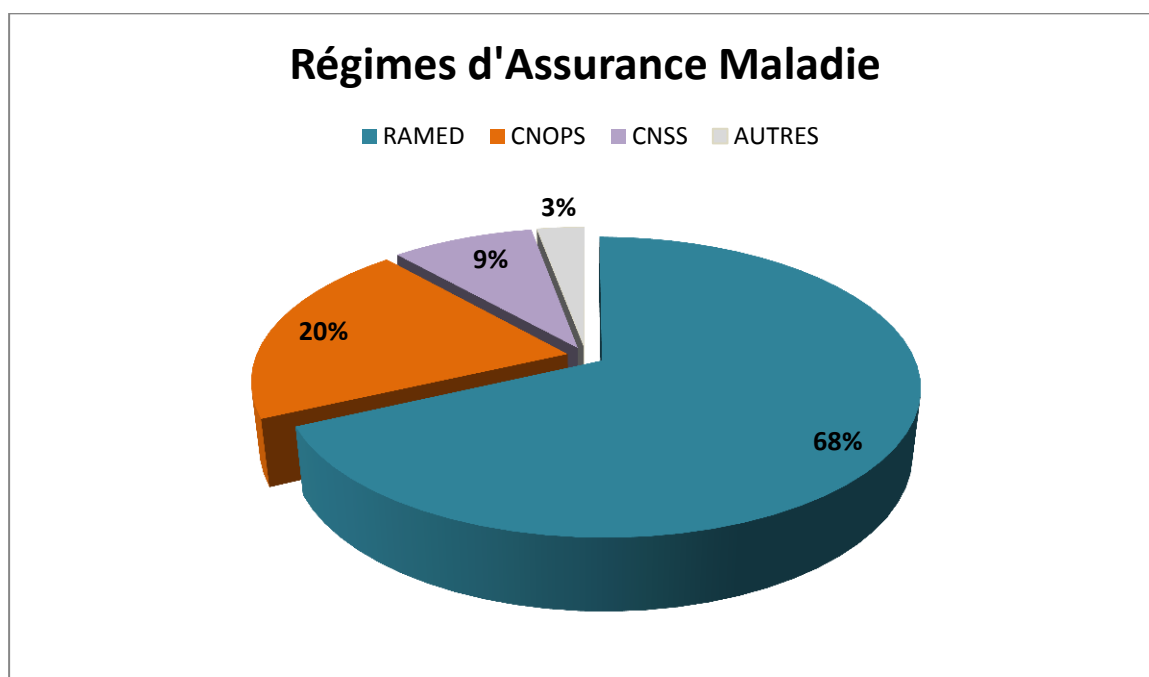


Figure 8 : Répartition de la population selon le régime d'assurance maladie

Tableau X : Coût annuel du traitement avec la stratégie A.

	Données	Détails	Prix unitaire (MAD)	Total (MAD)
Stratégie A	Traitement de fond	MTX (25mg/sem) * 50 injections par an	24,00	1.200,00
	Traitement en cas de poussée de PR (2*/an)	Bolus de Methylprednisolone (250MG* 3j)	96,30	192,60
	Coût annuel du traitement avec la stratégie A			1.392,60

Tableau XI : Coût annuel des hospitalisations et consultations avec la stratégie A.

	Données	Détails	Prix unitaire (MAD)	Total (MAD)
Stratégie A	Hospitalisations/an (surtout en cas de poussée)	10jours * 2	100,00 MAD/j	2.000,00
	Consultations/ an (suivis)	6 fois	60,00	360,00
	Coût annuel des hospitalisations + consultations avec la stratégie A			2.360,00

Tableau XII : Coût annuel des bilans pré-thérapeutiques avec la stratégie A.

Stratégie A	Données	Détails	Prix unitaire (MAD)	Total (MAD)
	Bilans biologiques pré-thérapeutiques		NFSpl	99,00
		VS	27,00	27,00
		CRP	90,00	90,00
		BILAN HEPATIQUE (ASAT/ALAT)	90,00	90,00
		Créatininémie	27,00	27,00
		Sérologie Hepatite B,C	378,00	378,00
		Albuminémie	54,00	54,00
Bilans radiologiques		Radiographie du thorax	120,00	120,00
Coût annuel des bilans pré-thérapeutiques avec la stratégie A				885,00

Tableau XIII : Coût annuel des bilans de suivi avec la stratégie A.

Stratégie A	Données	Détails	Prix unitaire (MAD)	Total (MAD)
	Bilans de suivi / mois pendant 3mois Puis chaque 3 mois (6*/an)		NFS	72,00
		VS	27,00	162,00
		CRP	90,00	540,00
		Créat	27,00	162,00
		ASAT/ALAT	90,00	540,00
Coût annuel des bilans de suivi avec la stratégie A				1.836,00

Tableau XIV : Coût annuel des bilans supplémentaires avec la stratégie A.

	Données	Détails	Prix unitaire (MAD)	Total (MAD)	
	Stratégie A	Bilan de la maladie	ACCP	90,00	90,00
FR			27,00	27,00	
Radiographie 2 mains			112,50	112,50	
Radiographie 2 pieds			112,50	112,50	
Autres bilans et examens		Glycémie	27,00	27,00	
		Bilan glucidique	117,00	117,00	
		TDM thoracique	1.500,00	1.500,00	
		DMO	400,00	400,00	
Coût annuel des bilans supplémentaires avec la stratégie A				2.386,00	

Tableau XV : Coût annuel des traitements avec la stratégie B.

	Données	Détails	Prix unitaire (MAD)	Prix total (MAD)
Stratégie B	Traitement de fond	RTX (500 mg * 2)* 2 perfusions/ an	15.444,00	61.776,00
		MTX (25mg/sem) * 50 injections par an	24,00	1.200,00
	Traitement Associé au RTX (Pour chaque perfusion de RTX)	Hydrochloride d'hydroxyzine 50mg	4,84	9,68
		Paracétamol 1g	0,92	1,84
		Methylprednisolone 100mg	16,05	32,10
	Traitement en cas de poussée de PR	Bolus de Methylprednisolone (250MG* 3j)	96,30	96,30
	Coût annuel des traitements avec la stratégie B			

Tableau XVI : Coût annuel des hospitalisations et consultations avec la stratégie B.

	Données	Détails	Prix unitaire (MAD)	Prix total (MAD)
Stratégie B	Hospitalisations/an	16 jours	100,00 MAD/j	1.600,00
	Consultations/ an (cardiologie + suivis)	4 fois	60,00	240,00
	Coût annuel des hospitalisations et consultations avec la stratégie B			

Tableau XVII : Coût annuel des bilans pré-thérapeutiques avec la stratégie B.

	Données	Détails	Prix unitaire (MAD)	Prix total (MAD)	
Stratégie B	Bilans biologiques pré-thérapeutiques	NFSpl	99,00	99,00	
		VS	27,00	27,00	
		CRP	90,00	90,00	
		BILAN HEPATIQUE (ASAT/ALAT)	90,00	90,00	
		BILAN RENAL (Urée, Créatinine)	153,00	153,00	
		IONOGRAMME	90,00	90,00	
		EPP	90,00	90,00	
		Dosage pondéral des Ig	405,00	405,00	
		ECBU	81,00	81,00	
		BK crachats	27,00	27,00	
		BK urines	27,00	27,00	
		IDR	50,00	50,00	
		Sérologie Hepatite B, Hepatite C VIH, Syphilis	621,00	621,00	
	Bilans à J15	NFS	72,00	72,00	
		VS	27,00	27,00	
		CRP	90,00	90,00	
		Créatininémie	27,00	27,00	
		ASAT/ALAT	90,00	90,00	
	Imagerie et autres examens	Radiographie du thorax	120,00	120,00	
		Echographie ostéo-articulaires	450,00	450,00	
		ECG	75,00	75,00	
	Coût annuel des bilans pré-thérapeutiques avec la stratégie B				2.801,00

Tableau XVIII : Coût annuel des bilans de suivi avec la stratégie B.

Stratégie B	Données	Détails	Prix unitaire (MAD)	Prix total (MAD)
	Bilans de suivi / 3 mois	NFS	72,00	216,00
		VS	27,00	81,00
		CRP	90,00	270,00
		Créatininémie	27,00	81,00
		ASAT/ALAT	90,00	270,00
Coût annuel des bilans de suivi avec la stratégie B			918,00	

Tableau XIX : Coût annuel des bilans supplémentaires avec la stratégie B.

Stratégie B	Données	Détails	Prix unitaire (MAD)	Prix total (MAD)
	Bilan de la maladie	ACCP	90,00	90,00
		FR	27,00	27,00
		Radiographie 2 mains	112,50	112,50
		Radiographie 2 pieds	112,50	112,50
	Autres bilans et examens	Glycémie	27,00	27,00
		Bilan glucidique	117,00	117,00
		TDM thoracique	1.500,00	1.500,00
		DMO	400,00	400,00
		Echographie du cœur	500,00	500,00
Coût annuel des bilans supplémentaires avec la stratégie B			2.886,00	

Tableau XX: Récapitulatif des coûts annuels avec la stratégie A.

Stratégie A	Données	Total / an (MAD)
	Traitements	1.392,60
	Hospitalisations + Consultations	2.360,00
	Bilans pré-thérapeutiques	885,00
	Bilans de suivi	1.836,00
	Bilans supplémentaires	2.386,00
	Coût annuel par patient	8.859,60
	Coût global annuel (Coût annuel par patient * 47)	416.401,20

Tableau XXI : Récapitulatif des coûts annuels avec la stratégie B.

Stratégie B	Données	Total / an (MAD)
	Traitements	63.115,92
	Hospitalisations + Consultations	1.840,00
	Bilans pré-thérapeutiques	2.801,00
	Bilans de suivi	918,00
	Bilans supplémentaires	2.886,00
	Coût annuel par patient	71.560,92
	Coût global annuel (Coût annuel par patient * 47)	3.363.363,24

Analyse de sensibilité

Tableau XXII : Coût annuel des traitements avec la stratégie B* (Prix minimum du RTX).

Stratégie B*	Données	Détails	Prix unitaire (MAD)	Prix total (MAD)	
	Traitement de fond	RTX (500 mg * 2)* 2 perfusions/ an		7.850,00	31.400,00
		MTX (25mg/sem) * 50 injections par an		24,00	1.200,00
	Traitement Associé au RTX (Pour chaque perfusion de RTX)	Hydrochloride d'hydroxyzine 50mg		4,84	9,68
		Paracétamol 1g		0,92	1,84
		Methylprednisolone 100mg		16,05	32,10
	Traitement en cas de poussée de PR	Bolus de Methylprednisolone (250MG* 3j)		96,30	96,30
	Coût annuel des traitements avec la stratégie B*				32.739,92

Tableau XXIII : Coût global annuel avec la stratégie B* (Prix minimum du RTX).

Stratégie B*	Données	Total / an (MAD)
	Traitements	32.739,92
	Hospitalisations + Consultations	1.840,00
	Bilans pré-thérapeutiques	2.801,00
	Bilans de suivi	918,00
	Bilans supplémentaires	2.886,00
	Coût annuel par patient	41.184,92
	Coût global annuel (Coût annuel par patient * 47)	1.935.691,24

DISCUSSION

Notre étude nous a permis de déduire l'impact budgétaire annuel de l'adoption des deux stratégies A (MTX seul) et B (RTX+MTX). Du point de vue de l'hôpital, la prise en charge des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde sévère et bénéficiant du Régime d'Assistance Médicale (RAMED) avec le méthotrexate seul revient sur la période des 12 mois à **416.401,20 MAD** contre **3.363.363,24 MAD** avec le rituximab + méthotrexate. Cela revient donc à dire que la stratégie B coûte à l'hôpital **8 fois** plus que la stratégie A (*Tableaux XX et XXI*).

La principale raison de cette différence de coûts est le prix annuel élevé du rituximab (61.776,00 MAD) en comparaison au prix annuel du méthotrexate (1.200,00 MAD), voir *Tableaux X et XV*. En comparant les *tableaux XII et XVII*, on note que le coût annuel du bilan pré-thérapeutique est aussi plus élevé avec la stratégie B, soit 2.801,00 MAD contre 885,00 MAD avec la stratégie A. Il n'existe pas de différence très significative pour ce qui est des autres coûts.

Il est à noter toutefois que les coûts annuels des hospitalisations et consultations et des bilans de suivi sont plus élevés avec la stratégie A. Ils sont respectivement de 2.360,00 MAD et 1.836,00 MAD avec la stratégie A contre 1.840,00 MAD et 918,00 MAD avec la stratégie B (*Tableaux XI, XIII, XVI, XVIII*).

Dans le cadre de notre analyse de sensibilité, en introduisant le nouveau prix du rituximab, 7.850,00 MAD, nous avons obtenu un coût global annuel de 1.935.691,24 MAD, ce qui correspond à 4,6 fois le coût global annuel de la stratégie A (*Tableaux XXII et XXIII*).

Nous déduisons de notre étude que l'impact sur le budget hospitalier de l'introduction du rituximab après échec du méthotrexate dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde est important même avec la diminution du prix hospitalier du rituximab.

Pour la réalisation de notre travail, nous avons pris en compte des scénarios relativement standards qui pourraient différer du quotidien des praticiens :

- Considérer la globalité des bilans biologiques, examens d'imagerie et autres examens qui peuvent être demandés à chaque patient, sachant qu'un patient devra effectuer ou pas certains examens et/ou certaines analyses en fonction de la sévérité de sa maladie.
- Considérer le cas standard où tous les patients reçoivent la totalité de leurs cures aux doses maximales (25mg/semaine pour le MTX et 2* 1000mg/an pour le RTX), en tenant compte des périodes possibles d'hospitalisation.

Nous avons choisi cette option afin d'obtenir des résultats qui entrent dans les prévisions budgétaires d'un établissement de santé. Une autre raison a été le manque de dossiers de patients lors de notre recherche.

Il existe des coûts directs qui ne sont pas pris en charge par l'hôpital tels que les coûts des traitements à visée symptomatique. Nous n'avons pas inclus ces coûts dans notre étude. De plus, en raison de notre perspective nous n'avons pas inclus les coûts indirects et intangibles liés à la maladie. Il s'agit des coûts que nous avons énumérés dans le **Tableau IV** de ce document.

Il est vrai que notre étude s'est surtout focalisée sur les coûts engagés par l'adoption des différentes stratégies A et B. Nous n'avons pas pu faire ressortir les coûts évités, vu l'horizon temporel que nous avons choisi. Toutefois, il serait possible d'envisager la diminution ou l'absence de certains coûts sur le long terme en tenant compte de l'efficacité du traitement par le RTX.

En effet, nous avons précédemment exposé les résultats des études portant sur le rituximab dans la partie 6-2-2-5) c/ *Le rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde* du second chapitre de ce document. Ces études ont rapporté une efficacité remarquable du traitement par le rituximab en comparaison au méthotrexate.⁵²⁻⁵⁴

Au Maroc par exemple, une étude rétrospective étalée sur 6 ans dans deux centres universitaires (l'Hôpital Ibn Tofail et l'Hôpital Militaire Avicenne) avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance des biothérapies utilisées au cours de la PR. Cette étude incluait 63 patients atteints de PR et recevant une biothérapie. Il s'agissait de PR sévères dans 87,5% des cas, érosives dans 84% des cas évoluant en moyenne depuis 12 ± 7 ans. La réponse thérapeutique a été évaluée chaque trimestre par le score DAS28 et la réponse EULAR. Le facteur rhumatoïde et les ACPA étaient positifs dans respectivement 44,5% et 68% des cas. Soixante-deux patients avaient reçu le rituximab en première ligne. Le DAS 28 moyen initial (6.43 ± 1.1) évalué à 3, 6, 9 et 12 mois était à 3.2, 3.15, 3.4 et 4 respectivement. La proportion des répondeurs EULAR à 3, 6, 9 et 12 mois était de : 79.5%, 84%, 80% et 54,5%. Quatre patients étaient en échec primaire au rituximab, nécessitant un changement de biothérapie et 28 patients ont été retraités. Le délai de retraitement variait de 15 à 19 mois. L'incidence des infections sévères était de 5.2/100 patient années. Quatre malades ayant une primo-infection tuberculeuse latente, ont reçu une chimioprophylaxie. Aucune tuberculose active n'a été constatée. En conclusion, l'étude suggérait une efficacité et une tolérance remarquable du RTX dans la PR.⁶³

Une autre étude marocaine avait pour objectif d'évaluer dans la « vraie vie » l'efficacité du rituximab dans le traitement de la PR, d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au rituximab et d'évaluer sa tolérance. Il s'agissait d'une étude rétrospective observationnelle menée chez les patients atteints de PR. La réponse EULAR au rituximab dans le traitement de la PR était de 77,4 % à 3 mois et 83 % à 6 mois. L'évolution du DAS28 à 3 mois et à 6 mois était statistiquement significative ($p < 0,001$). On a retrouvé une bonne tolérance du traitement chez 82 % des patients. En conclusion, cette étude rapportait une efficacité remarquable et une bonne tolérance du rituximab dans une population marocaine polyarthritique.⁶⁴

En raison de la tolérance du traitement par le RTX et vu son efficacité supérieure démontrée, on peut s'attendre avec un horizon temporel plus large à la réduction de la fréquence des bilans biologiques, des examens d'imagerie liés à la gravité de la maladie et des

hospitalisations chez la population de patients inclus dans notre étude. Il serait ainsi possible d'éviter plusieurs dépenses qu'aurait engagées le traitement par le MTX seul.

Dans la littérature, nous avons retrouvé deux études portant sur l'AIB du rituximab.^{65,66} Ces études comportent un certain nombre d'éléments qui ne nous permettent pas de les comparer de façon complète à la nôtre :

- Les analyses d'impact budgétaires effectuées sur le rituximab ont été réalisées en le comparant aux anti-TNF α et non au méthotrexate.
- La perspective de ces études est le système de santé du pays en raison de leurs taux de couverture élevé.
- L'horizon temporel choisi lors de ces études est plus large et a donc nécessité l'utilisation d'un modèle de Markov.

Nous reportons dans le *Tableau XXIV* quelques éléments de comparaison des études.

Tableau XXIV : Comparaison des résultats avec ceux d'études précédentes.

Coûts par patient	Notre étude	Launois et al. (2008)	Benucci et al. (2010)
Coût annuel du traitement avec le MTX seul (MAD)	1.392,60	--	675.89
Coût annuel par patient le MTX seul (MAD)	8.859,60	--	2.358,24
Coût annuel du traitement avec le RTX+MTX (MAD)	63.115,92	80.975,16	77.075,86
Coût annuel par patient avec le RTX+MTX (MAD)	71.560,92	124.070,12	79.646,41

L'étude française de Launois et al. publiée en 2008 comparait plusieurs scénarios comportant le rituximab et/ou un anti-TNF α . La prise du rituximab était toujours associée à la prise de méthotrexate. Une méthode de simulation de Markov a été utilisée pour illustrer l'évolution des dépenses de santé avec ces différents scénarios de traitement sur un horizon temporel de 5 années. Cette étude rapportait un coût annuel par patient de **11.444 €** (soit **124.070,12 MAD** en valeur monétaire actuelle) si la seule biothérapie utilisée était le rituximab contre 16.555 € (soit 179.481,03 MAD) si les agents anti-TNF α étaient les seules biothérapies utilisables. Cette différence est due essentiellement au coût du médicament lui-même, qui était alors réduit de 43% avec le rituximab (7.469 € soit 80.975,16 MAD) par rapport aux agents anti-TNF α (13.206 € soit 143.172,85 MAD). Avec le traitement par rituximab, l'économie globale par patient était de 5000 € par an soit 54.207,50 MAD.⁶⁵

Nous notons qu'avec le RTX, le coût annuel par patient est de **71.560,92 MAD** dans notre étude avec la stratégie B contre **124.070,12 MAD** dans l'étude de Launois et al. De plus le prix du traitement seul revient annuellement à 63.115,92 MAD dans notre cas contre 80.975,16 MAD dans cette étude. On peut estimer que le coût annuel par patient que nous avons obtenu est nettement inférieur. Ceci peut s'expliquer par plusieurs raisons :

- Les patients lors de l'étude de Launois et al. ont reçu en moyenne 5,32 flacons de RTX à 500mg / an contre 4 flacons de 500mg/ an que nous avons considéré. Cela correspond à une consommation de RTX 1,33 fois supérieure à la nôtre.
- Les différences entre les études peuvent être aussi dues à des spécificités nationales, notamment les tarifs des différentes prestations.
- Notre étude a tenu compte uniquement des coûts supportés par l'établissement de soins de santé contrairement à l'étude de Launois et al. où d'autres coûts ont été inclus tels que le coût des traitements associés et délivrés en dehors de l'hôpital et le coût des transports sanitaires.

Une étude italienne de Benucci et al., publiée en 2010 comparait les coûts annuels du traitement par le rituximab, les anti-TNF α et le méthotrexate quand celui-ci restait la seule alternative thérapeutique (cas d'échec des biothérapies). Une méthode de simulation de

Markov a été utilisée pour illustrer l'évolution des dépenses de santé avec ces différents traitements sur un horizon temporel de 5 années. Elle rapportait un coût annuel par patient de 7.337,64 € (soit **79.646,41 MAD**) avec le RTX+ MTX contre 217,26 € (soit **2.358,24 MAD**) avec le MTX seul. Les coûts bruts des traitements étaient respectivement de 7.102,13 € (77.075,86 MAD) et 62,28 € (675.89 MAD). Les autres coûts considérés étaient ceux liés à l'administration du traitement et le suivi des patients.

Nous notons que le coût annuel par patient avec le RTX+ MTX rapporté dans l'étude de Benucci et al., **79.646,41 MAD**, est proche de celui que nous avons obtenu avec la stratégie B, **71.560,92 MAD**. Par contre le coût annuel par patient avec le MTX, **2.358,24 MAD**, est nettement inférieur à celui que nous avons obtenu avec la stratégie A, **8.859,60 MAD**. Ceci peut s'expliquer par les coûts d'hospitalisation que nous avons inclus dans notre travail. L'étude de Benucci et al n'a pas tenu compte de ces coûts pour le MTX.

Une étude future qui comparera le rituximab aux anti-TNF α dans le contexte marocain sera certainement intéressante et elle pourrait même s'étendre aux patients bénéficiant des autres régimes d'assurance maladie. A ce jour, du fait de la baisse du prix du rituximab, ce dernier a un prix hospitalier proche de celui des anti-TNF α . De plus, les anti-TNF α sont à présent remboursables, ce qui n'était que le cas du rituximab.

Les régimes d'assurance maladie ou autres organes payeurs ou décideurs en matière de soins de santé pourront demander la réalisation d'une AIB qui cadrera mieux avec leurs perspectives. De plus, disposant d'informations plus complètes sur les traitements, hospitalisations, bilans biologiques et autres des bénéficiaires, ils pourront obtenir des résultats très intéressants qui serviront à leurs prises de décisions.

Afin d'obtenir une description complète du profil des patients souffrant de PR sévère et traités tant par les csDMARDs que par les bDMARDs, nous proposons la mise en place d'une cohorte qui inclura ces sous-groupes de patients. Vu l'évolution des pratiques dans la prise en charge de la maladie, les résultats de cette cohorte fourniront certainement une base solide pour de futures analyses d'impact budgétaire.

CONCLUSION

Au terme de notre travail, nous pouvons conclure que l'introduction du rituximab après échec du méthotrexate dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde a un impact important sur le budget de l'Hôpital El Ayachi où notre étude a été réalisée. La prise en charge des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde sévère et bénéficiant du Régime d'Assurance Maladie demande donc une gestion particulière du budget de l'établissement de soins. Avec la diminution actuelle du prix du rituximab et en prenant en compte l'efficacité du rituximab, cet impact pourra être quelque peu amoindri. Il reste toutefois significatif.

L'analyse d'impact budgétaire reste un outil d'aide à la décision dont il revient à chaque décideur de tenir compte. Il est toutefois indéniable que les avancées en matière d'innovations thérapeutiques et la situation économique difficile requièrent la mise en place et l'utilisation d'outils tels que l'AIB. Nous espérons que la réalisation d'AIB deviendra une composante permanente lors de l'élaboration des dossiers de remboursement de nouveaux médicaments ou lors des prises de décision en rapport avec de nouvelles stratégies thérapeutiques. Cela concourra certainement à une meilleure gestion des budgets des décideurs.

RESUMES

RESUME

Titre : Impact budgétaire de l'introduction du rituximab après échec du méthotrexate dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : Hôpital El Ayachi.

Auteur : Génévieve Adjo AFANTCHAO

Mots clés : Impact budgétaire, rituximab, méthotrexate, polyarthrite rhumatoïde, biothérapie.

Objectifs : Le but de cette étude est d'évaluer l'impact sur le budget d'un hôpital de l'introduction d'une biothérapie, le rituximab, dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde après échec d'un traitement classique, le méthotrexate.

Méthodes : Il s'agit d'une analyse d'impact budgétaire incluant les patients de l'Hôpital El Ayachi souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde sévère, ayant reçu le rituximab durant la période allant du 15 juillet 2014 au 15 juillet 2015 et bénéficiant du Régime d'Assistance Médicale (RAMED). Nous avons mis en comparaison deux stratégies : la stratégie A, méthotrexate seul et la stratégie B, rituximab + méthotrexate. Afin de comparer le coût global annuel des deux stratégies thérapeutiques, les données sur les coûts annuels des traitements, hospitalisations et consultations, bilans biologiques et radiologiques et autres examens d'imagerie ont été collectées.

Résultats : Parmi les patients ayant reçu le rituximab durant la période des 12 mois, 68% bénéficiaient du RAMED. Ce qui correspond à 47 patients.

Le coût annuel par patient revenait à 8.859,60 MAD avec la stratégie A contre 71.560,92 MAD avec la stratégie B. Ce qui correspond à des coûts globaux annuels respectifs de 416.401,20 MAD et 3.363.363,24 MAD pour l'hôpital, soit un ratio de 1 sur 8.

Conclusion : L'introduction du rituximab après échec du méthotrexate dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde a un impact important sur le budget de l'Hôpital El Ayachi. La prise en charge des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde sévère et bénéficiant du Régime d'Assurance Maladie demande donc une gestion particulière du budget de l'établissement de soins.

ABSTRACT

Title: Budget impact of the introduction of rituximab after failure of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: El Ayachi Hospital.

Author: Génévieve Adjo AFANTCHAO

Keywords: Budget impact, rituximab, methotrexate, rheumatoid arthritis, biotherapy.

Background: The aim of this study is to evaluate the impact on the hospital budget of the introduction of a biological therapy, rituximab, in the treatment of rheumatoid arthritis after failure of a conventional therapy, methotrexate.

Methods: This is a budget impact analysis including patients of El Ayachi Hospital with severe rheumatoid arthritis who received rituximab during the period from 15 July 2014 to 15 July 2015 and benefiting from the Medical Assistance Plan. We compared two strategies: Strategy A, methotrexate alone and strategy B, rituximab + methotrexate. To compare the total annual cost of both treatment strategies, data on the annual cost of treatment, hospitalizations and consultations, biological and radiological assessments and other imaging tests were collected.

Results: Among patients who received rituximab during the period of 12 months, 68% of them benefited from the Medical Assistance Plan. This corresponds to 47 patients. The annual cost per patient was 8,859.60 MAD with strategy A against 71,560.92 MAD with strategy B. This corresponds to respective annual global costs of 416,401.20 MAD and 3,363,363.24 MAD for the hospital. This leads to a ratio of 1/8.

Conclusion: The introduction of rituximab after failure of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis has a significant impact on the budget of El Ayachi Hospital. The management of patients with severe rheumatoid arthritis and benefiting from the Medical Assistance Plan requires a special management of the health facility budget.

م لخص

العنوان: تأثير الميزانية المالية بعد إدخال ريتوكسيماب بعد فشل الميثوتريكسيت في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي: مستشفى العياشي.

الكاتبة: جينيفيف ادجو افونتشاو.

كلمات البحث: تأثير الميزانية، ريتوكسيماب، ميثوتريكسات، التهاب المفاصل الروماتويدي، العلاج البيولوجي.

الأهداف: الهدف من هذه الدراسة هو تقييم إدخال العلاج البيولوجي: ريتوكسيماب و تأثير ذلك على ميزانية المستشفى المُعالج لالتهاب المفاصل الروماتويدي بعد فشل العلاج التقليدي ميثوتريكسيت.

الأساليب: لتحليل تأثير ميزانية مستشفى العياشي الذي يتضمن المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي الحاد و الحاصلين على ريتوكسيماب خلال الفترة ما بين 15 يوليو 2014 إلى 15 يوليو 2015، والمستفيدين من نظام المساعدة الطبية "الراميد"، وضعنا مقارنتين استراتيجيتين: استراتيجية أ: ميثوتريكسيت وحده، واستراتيجية ب: ميثوتريكسيت + ريتوكسيماب. للمقارنة بين التكلفة السنوية الإجمالية للإستراتيجيتين العلاجيتين، تم جمع البيانات عن التكلفة السنوية للعلاج والاستشفاء والإستشارات والتقييمات البيولوجية والإشعاعية واختبارات التصوير.

النتائج: من بين المرضى الذين تلقوا ريتوكسيماب خلال فترة 12 شهرا، 68% منهم مستفيدون من "الراميد"، و هو ما يعادل 47 مريضاً. فإن التكلفة السنوية لكل مريض بلغت: 8859.60 درهم مع الإستراتيجية أ مقارنة مع 71560.92 درهم مع الإستراتيجية ب، و هذا يوافق التكاليف السنوية الإجمالية للمستشفى لإستراتيجيتين أ و ب المقدره على التوالي ب: 416401.20 درهم مقارنة ب 3363363.24 درهم، و ذلك بنسبة 1 على 8.

الخلاصة: إن إدخال ريتوكسيماب بعد فشل الميثوتريكسيت في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي له تأثير كبير على ميزانية مستشفى العياشي، وبالتالي فإن علاج الأشخاص الذين يعانون من هذا المرض والذين يستفيدون من نظام المساعدة الطبية "الراميد"، يتطلب إدارة خاصة لميزانية المؤسسة الصحية.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Classification de la Polyarthrite Rhumatoïde⁴⁷

1. PR active

L'activité de la PR s'évalue habituellement en utilisant le DAS 28 (Voir *Annexe 2*). Le DAS 28 est recommandé en pratique courante bien que certaines localisations, telles que les hanches, les avant-pieds et les chevilles, ne soient pas prises en compte. Ces atteintes doivent être prises en compte lorsqu'elles sont exclusives ou prédominantes :

- une PR en rémission se définit par un score de DAS 28 < 2,6 ;
- une PR de faible niveau d'activité se définit par un score de DAS 28 ≤ 3,2 et > 2,6;
- une PR « active » se définit par un score de DAS 28 > 3,2 ;
- une PR « modérément active » se définit par un score de DAS 28 > 3,2 et ≤ 5,1;
- une PR « très active » se définit par un score de DAS 28 > 5,1.

D'autres scores plus simples à calculer ont été développés et peuvent être utilisés : le *SDAI (Simplified Disease Activity Index)* et le *CDAI (Clinical Disease Activity Index)*, Voir *Annexe 3*.

2. PR sévère

Une PR sévère se définit par l'existence d'un handicap fonctionnel mesuré par le HAQ ($\geq 0,5$), ou par l'existence ou la progression de lésions structurales en imagerie, ou par l'existence de manifestations systémiques. Un seul critère suffit.

3. PR évolutive

Une PR évolutive se définit comme une PR active ou avec une progression structurale ou fonctionnelle dans le temps.

4. PR grave

Une PR grave est une PR sévère ou justifiant pour son contrôle un traitement de fond continu.

ANNEXE 2 : Disease Activity Score (DAS)⁴⁷

Le DAS 28 correspond à une simplification du DAS (Disease Activity Score), indice composite d'activité de la PR élaboré par l'EULAR (European League Against Rheumatism) développé initialement pour 44 articulations pour le nombre de synovites et 53 sites de l'indice de Ritchie.

L'analyse articulaire se fait sur 28 sites articulaires (10 métacarpophalangiennes, 8 interphalangiennes proximales des mains, 2 interphalangiennes des pouces, 2 poignets, 2 genoux, 2 coudes, 2 épaules). Il prend en compte le nombre de synovites et d'articulations douloureuses à la palpation, le résultat de la vitesse de sédimentation (VS) et la valeur de l'appréciation globale de la maladie évaluée par le patient sur une *échelle visuelle analogique* présentée ci-après (EVA).

Le calcul du DAS 28 se fait selon la formule suivante :

$$\text{DAS 28} = [0,56 \times \sqrt{\text{TJC}}] + [0,28 \times \sqrt{\text{SJC}}] + [0,7 \times \text{Ln}(\text{vitesse de sédimentation})] + [0,014 \times (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})]$$

TJC : *tender joint count* ; SJC : *swollen joint count*.

Ou $\text{DAS 28} = [0,56 \times \sqrt{(\text{nombre d'articulations douloureuses})}] + [0,28 \times \sqrt{(\text{nombre de synovites})}] + [0,7 \times \text{Ln}(\text{vitesse de sédimentation})] + [0,014 \times (\text{appréciation globale de la maladie par le patient})]$.

Un exemple calculé du DAS est donné ci-dessous :

Nombre d'articulations douloureuses [0-28] : 9

Nombre de synovites [0-28] : 17

VS à la première heure en mm/h : 41

EVA patient en mm : 80

$$\text{DAS} = [0,56 \times \sqrt{(9)}] + [0,28 \times \sqrt{(17)}] + [0,7 \times \text{Ln}(41)] + [0,014 \times (80)] = 6,55$$

Définition du niveau d'activité de la PR avec le DAS 28 :

- PR de faible niveau d'activité : $\text{DAS 28} \leq 3,2$
- PR active : $\text{DAS 28} > 3,2$
- PR modérément active : $3,2 < \text{DAS 28} \leq 5,1$
- PR très active : $> 5,1$

Mesure de l'efficacité thérapeutique sur l'activité de la maladie avec le DAS 28 :

Lorsque le DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 3,2 :

- une bonne réponse thérapeutique se définit par une amélioration du DAS 28 supérieure à 1,2 ;

- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du DAS 28 supérieure à 0,6 et inférieure ou égale à 1,2 ;
- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.

Lorsque le DAS 28 final (deuxième mesure) est inférieur ou égal à 5,1 et supérieur à 3,2 :

- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du DAS 28 au moins supérieure à 0,6 ;
- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du score du DAS 28 inférieure ou égale à 0,6.

Lorsque le DAS 28 final (deuxième mesure) est supérieur à 5,1 :

- une réponse thérapeutique modérée se définit par une diminution du DAS 28 supérieure à 1,2 ;
- une non-réponse thérapeutique se définit par une diminution du DAS 28 inférieure ou égale à 1,2.

La valeur du seuil de rémission définie pour le DAS 28 est la suivante : $DAS\ 28 < 2,6$.

Un DAS 28 modifié et ayant la même valeur a été développé en remplaçant la VS par la CRP.

EVA appréciation globale de la maladie par le patient

Elle est utilisée pour l'appréciation globale de l'activité de la maladie par le patient. Il s'agit d'une échelle visuelle analogique horizontale de 10 cm, portant la mention « maladie inactive » à l'extrémité gauche et « maladie très active » à droite.

La question à formuler au patient est :

« En tenant compte de votre douleur et des conséquences de votre douleur et des conséquences de votre polyarthrite sur votre vie quotidienne, conjugale, familiale et sociale, comment évalueriez-vous l'activité de votre polyarthrite durant la semaine précédente sur cette échelle, où 0 représente une maladie inactive et 100 une maladie très active ? »



ANNEXE 3 :

Simplified Disease Activity Index (SDAI) et Clinical Disease Activity Index (CDAI)⁴⁷

Le SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) est un indice composite d'activité de la PR. Le calcul se fait selon la formule suivante :

SDAI = Nombre de synovites (sur 28)

- + Nombre d'articulations douloureuses à la pression (sur 28)
- + Appréciation globale de l'activité par le patient (EVA 0-10, en cm)
- + Appréciation globale de l'activité par le médecin (EVA 0-10, en cm)
- + CRP (mg/dl)

La rémission est définie par un score de SDAI ≤ 26

Un faible niveau d'activité est défini par un score de SDAI ≤ 11

Un niveau moyen d'activité est défini par un score de SDAI ≤ 26

Un fort niveau d'activité est défini par un score de SDAI > 26

Le CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) est un indice composite d'activité de la PR. Le calcul se fait selon la formule suivante :

CDAI = Nombre de synovites (sur 28)

- + Nombre d'articulations douloureuses à la pression (sur 28)
- + Appréciation globale de l'activité par le patient (EVA 0-10, en cm)
- + Appréciation globale de l'activité par le médecin (EVA 0-10, en cm)

La rémission est définie par un score de CDAI $\leq 2,8$

Un faible niveau d'activité est défini par un score de CDAI ≤ 10

Un niveau moyen d'activité est défini par un score de CDAI > 10

ANNEXE 4 : Health Assessment Questionnaire (HAQ)⁴⁷

Il s'agit d'un outil d'incapacité fonctionnelle spécifique de la polyarthrite rhumatoïde.

L'évaluation porte sur la semaine écoulée et porte sur 8 domaines étudiant l'activité physique. Pour chacun des domaines d'activité, 2 à 3 items sont décrits.

Quatre types de réponses sont possibles : cotation de 0 à 3 (sans aucune difficulté, avec quelque difficulté, avec beaucoup de difficulté, incapable de le faire).

Un score global de « 0 » signifie l'absence d'incapacité, alors qu'un score à « 3 » correspond à une incapacité maximale.

HAQ Ce questionnaire est destiné à connaître les répercussions de votre maladie sur vos capacités à effectuer les activités de la vie quotidienne. Répondez à toutes les questions et n'hésitez pas à ajouter vos commentaires au dos de ce questionnaire.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
■ S'HABILLER ET SE PRÉPARER : êtes-vous capable de :				
- vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous laver les cheveux ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ SE LEVER : êtes-vous capable de :				
- vous lever d'une chaise ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous mettre au lit et vous lever du lit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ MANGER : êtes-vous capable de :				
- couper votre viande ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- porter à la bouche une tasse ou un verre bien plein ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ouvrir une « brique » de lait ou de jus de fruit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ MARCHER : êtes-vous capable de :				
- marcher en terrain plat à l'extérieur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- monter cinq marches ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ HYGIÈNE : êtes-vous capable de :				
- vous laver et vous sécher entièrement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- prendre un bain ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ ATTEINDRE ET ATTRAPER UN OBJET : êtes-vous capable de :				
- atteindre et prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ PRÉHENSION : êtes-vous capable de :				
- ouvrir une porte de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ouvrir et fermer un robinet ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ AUTRES ACTIVITÉS : êtes-vous capable de :				
- faire vos courses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- monter et descendre de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
■ Veuillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :				
<input type="checkbox"/> canne (s)	<input type="checkbox"/> accessoires pour s'habiller (crochet à bouton, crochet à fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,.....)			
<input type="checkbox"/> déambulateur	<input type="checkbox"/> ustensile spécialement adapté			
<input type="checkbox"/> béquilles	<input type="checkbox"/> chaise spécialement adaptée			
<input type="checkbox"/> chaise roulante	<input type="checkbox"/> autres (préciser)			
■ Veuillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :				
<input type="checkbox"/> s'habiller et se préparer	<input type="checkbox"/> manger			
<input type="checkbox"/> se lever	<input type="checkbox"/> marcher			
■ Veuillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :				
<input type="checkbox"/> siège de WC surélevé	<input type="checkbox"/> poignée ou barre de baignoire			
<input type="checkbox"/> siège de baignoire	<input type="checkbox"/> instrument à long manche pour attraper les objets			
<input type="checkbox"/> Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	<input type="checkbox"/> instrument à long manche dans la salle de bains			
<input type="checkbox"/> autres (préciser) :				
■ Veuillez indiquer d'une croix les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :				
<input type="checkbox"/> hygiène	<input type="checkbox"/> saisir et ouvrir des objets			
<input type="checkbox"/> atteindre et attraper un objet	<input type="checkbox"/> courses et tâches ménagères			

ANNEXE 5 : Traitements médicamenteux de la Polyarthrite Rhumatoïde⁴⁵

Traitements pharmacologiques ⁽¹⁾	Situations particulières
Traitement de la maladie	
Traitements de fond : <i>méthotrexate</i> voie orale, intramusculaire, sous-cutanée <i>léflunomide</i> , <i>sulfasalazine</i> Antipaludéens de synthèse : <i>hydroxychloroquine</i> , <i>chloroquine</i> <i>azathioprine</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sur avis spécialisé en rhumatologie • Le <i>méthotrexate</i> est le traitement de fond de première intention • Les antipaludéens de synthèse ont une indication limitée aux formes bénignes peu actives de polyarthrite rhumatoïde et en association à d'autres traitements de fond • L'<i>azathioprine</i> conserve une place notamment dans les formes avec manifestations systémiques extra-rhumatismales
Anti-TNF <i>étanercept</i> <i>adalimumab</i> <i>infiximab</i> <i>certolizumab</i> <i>golimumab</i>	<ul style="list-style-type: none"> • En bithérapie avec le <i>méthotrexate</i> • Parfois en première intention (patients naïfs de <i>méthotrexate</i>) dans certaines formes actives et sévères • <i>infiximab</i> réservé à l'usage hospitalier
Autres biothérapies : <i>abatacept</i> SC et IV, <i>rituximab</i> IV, <i>tocilizumab</i> SC et IV	<ul style="list-style-type: none"> • En bithérapie avec le <i>méthotrexate</i>, en cas d'échec des anti-TNF • <i>abatacept</i> et <i>tocilizumab</i> ont l'AMM chez les patients en échec des traitements de fond conventionnels dont le <i>méthotrexate</i> • <i>abatacept</i> IV et <i>tocilizumab</i> IV réservés à l'usage hospitalier
Autres traitements de fond : <i>anakinra</i> inhibiteur de l'interleukine 6	<ul style="list-style-type: none"> • Traitements de deuxième intention
Traitements symptomatiques	
Corticoïdes <i>per os</i> à demi-vie courte	<ul style="list-style-type: none"> • En attendant l'efficacité des traitements de fond ou lors d'une poussée expliquée par un événement intercurrent, toujours en association aux traitements de fond ; ou en cas de manifestations extra-articulaires systémiques ou plus rarement à visée palliative, en cas de contre-indication aux traitements de fond classiques et aux biothérapies, aux AINS ou en cas d'échec de la plupart de ces traitements
Corticoïdes par voie injectable intra-articulaire et périarticulaire à demi-vie longue	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement symptomatique local en cas de synovite(s) persistante(s), d'inflammation persistante, notamment téno-synoviale
Corticoïdes par voie parentérale à demi-vie courte	<ul style="list-style-type: none"> • Poussée inflammatoire importante et afin de limiter la corticothérapie orale quotidienne ; manifestations systémiques extra-articulaires sévères

¹ Les guides mentionnent généralement une classe thérapeutique. Le prescripteur doit s'assurer que les médicaments prescrits appartenant à cette classe disposent d'une indication validée par une autorisation de mise sur le marché (AMM).

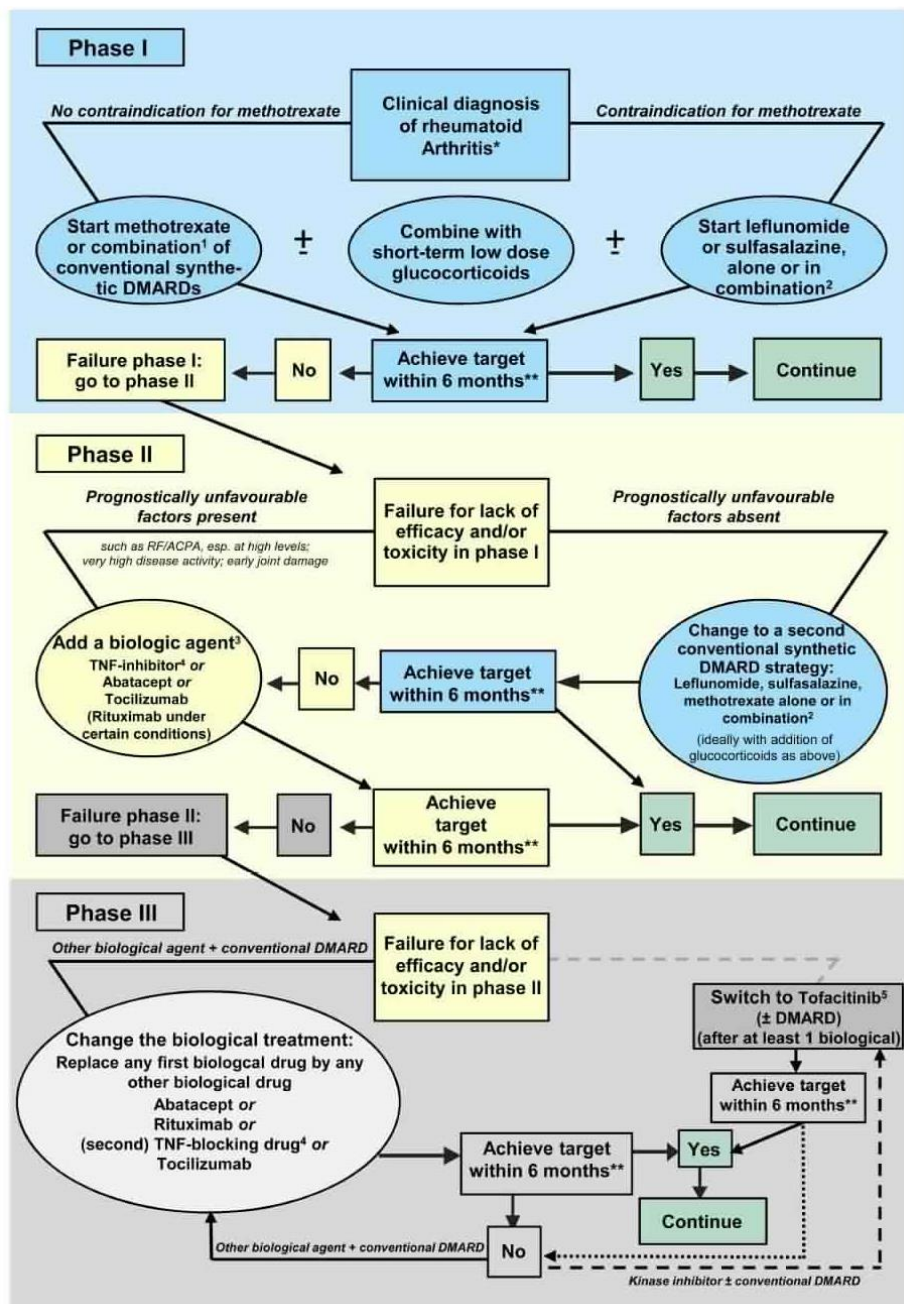
Traitements pharmacologiques ⁽¹⁾	Situations particulières
AINS	<ul style="list-style-type: none"> Traitement symptomatique dans le respect des AMM Les AINS augmentent le taux sérique du méthotrexate
AINS topiques	<ul style="list-style-type: none"> Traitement symptomatique local dans le respect des AMM
Antalgiques <i>per os</i> ou injectables non opioïdes, opioïdes faibles et forts	<ul style="list-style-type: none"> Selon besoin
Anesthésiques locaux (crème, patch)	<ul style="list-style-type: none"> Avant un acte technique
Isotope stable injectable par voie intra-articulaire	<ul style="list-style-type: none"> Synoviorthèses
Autres traitements selon besoin	
Autres traitements optionnels : Anti-infectieux, antiépileptiques à visée antalgique, antihistaminiques sédatifs liste non exhaustive	<ul style="list-style-type: none"> Traitement des événements intercurrents, des manifestations extra-articulaires, des complications
Médicaments du traitement de l'ostéoporose	<ul style="list-style-type: none"> dans le respect des indications d'AMM
Psychotropes : Anxiolytiques Antidépresseurs	<ul style="list-style-type: none"> Troubles anxio-dépressifs si les troubles psychologiques sont secondaires à la PR
Inhibiteurs de la pompe à protons	<ul style="list-style-type: none"> Selon besoin et dans le respect des indications d'AMM
Contraceptif	<ul style="list-style-type: none"> En cas de contre-indication de grossesse liée au traitement
Autres traitements	<ul style="list-style-type: none"> En cas de syndrome sec, de troubles trophiques cutanés et d'escarres chez des patients alités

ANNEXE 6 : Recommandations l'EULAR pour la prise de la Polyarthrite Rhumatoïde (2013)⁴⁴

		Grade	Niveau de preuve
Principes généraux	<ul style="list-style-type: none"> Les patients doivent bénéficier du meilleur traitement optimal, la décision devant être débattue entre le rhumatologue et son patient averti des avantages et inconvénients. 	NA	NA
	<ul style="list-style-type: none"> Les rhumatologues sont les spécialistes qui doivent prendre en charge les patients atteints de PR. 	NA	NA
	<ul style="list-style-type: none"> La PR est une affection coûteuse. Les prix des traitements doivent être mis en balance avec les bénéfices sur le handicap fonctionnel. 	NA	NA
Recommandation 1	Le traitement par les DMARDs doit être démarré dès que le diagnostic de PR est retenu.	A	1a
Recommandation 2	L'objectif du traitement doit viser la rémission clinique ou au minimum la faible activité chez tous les patients.	A	1a
Recommandation 3	Le suivi de la maladie doit être fréquent (1 à 3 mois) tant que la maladie est active. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.	B	2b
Recommandation 4	Le MTX est l'élément clé de la première stratégie thérapeutique chez les patients atteints de PR active.	A	1a
Recommandation 5	En cas de contre-indications ou d'intolérance précoce au MTX, la sulfasalazine ou le léflunomide devraient être considérés comme une alternative thérapeutique de première ligne.	A	1a
Recommandation 6	Chez les patients naïfs de traitements de fond, indépendamment de la prise des corticoïdes, des csDMARDs en monothérapie ou en association doivent être utilisés.	A	1a
Recommandation 7	Les corticoïdes à faibles doses peuvent être considérés comme faisant partie de la stratégie thérapeutique initiale (en combinaison avec un ou plusieurs csDMARDs) pour une durée maximale de 6 mois, mais ils doivent être arrêtés le plus tôt possible.	A	1a
Recommandation 8	Si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint avec le premier traitement de fond, et en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, un changement de csDMARDs devrait être envisagé. Lorsque les facteurs de mauvais pronostic sont présents, un bDMARDs doit être envisagé.	D	5
Recommandation 9	Les patients qui n'ont pas répondu de manière suffisante au MTX ou à d'autres csDMARDs, avec ou sans corticoïdes, les bDMARDs (rituximab, anti-TNF, abatacept ou tocilizumab) doivent être entrepris avec le MTX. Le choix se fera sur les modalités de remboursement, les comorbidités et le choix des patients.	A	1b

		Grade	Niveau de preuve
Recommandation 10	En cas d'échec d'un premier bDMARDs, les patients peuvent être traités avec un autre bDMARDs. S'il s'agit d'un échec à un premier anti-TNF, les patients peuvent recevoir un autre anti-TNF ou un autre bDMARDs ayant un autre mode d'action.	A	1a
Recommandation 11	Le Tofacitinib peut être utilisé après échec par un bDMARDs.	A	1b
Recommandation 12	En cas de rémission persistante, et après arrêt des corticoïdes, on peut envisager de réduire progressivement puis d'arrêter les bDMARDs, en particulier s'ils sont combinés avec les csDMARDs.	B	2b
Recommandation 13	En cas de rémission persistante prolongée, il est désormais précisé que la diminution prudente des csDMARDs peut être considérée. Cette décision doit être partagée avec le patient.	C	4
Recommandation 14	Lors des ajustements thérapeutiques, outre l'activité de la maladie, d'autres paramètres doivent être pris en considération comme la progression structurale, les comorbidités et la tolérance des traitements.	C	3b

ANNEXE 7 : Algorithme décisionnel pour la prise en charge médicamenteuse de la Polyarthrite Rhumatoïde (EULAR 2013)⁶²



¹2010 ACR-EULAR classification criteria can support early diagnosis; ²The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definition or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adapted or changed, if no improvement is seen after 3 months. ³The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine; ⁴Combinations of sulfasalazine or leflunomide except with methotrexate have not been well studied, but may include combining these two and also with antimalarials; ⁵these circumstances are detailed in the text; ⁶Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab or respective well studied and FDA/EMA approved biosimilars; ⁷where licensed.
 Lines: Full black line, recommended; as shown; grey interrupted line: recommended for use after biologics failure (ideally two failed biologics); interrupted black line: recommended after two biologics failed, but efficacy and safety after failure of abatacept, rituximab and tocilizumab not sufficiently studied; black dotted line: possibly recommended, but efficacy and safety of biological use after tofacitinib failure unknown at the time of developing the 2013 update of the recommendations.

ANNEXE 8 :

Bilans radiologiques et biologiques effectués pour la Polyarthrite Rhumatoïde.⁴⁵

Actes	Situations particulières
Radiographie des mains-poignets de face, des pieds de face et de 3/4, en grandeur normale 1/1	<ul style="list-style-type: none"> • Bilan initial, et suivi
Radiographie des autres articulations	<ul style="list-style-type: none"> • Bilan initial, et suivi
Radiographie du thorax	<ul style="list-style-type: none"> • Bilan initial, bilan préthérapeutique et suivi
Intradermoréaction à la tuberculine	<ul style="list-style-type: none"> • Bilan préthérapeutique de biothérapie
Bandelette urinaire	<ul style="list-style-type: none"> • Bilan initial, bilan préthérapeutique et suivi (<i>prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation</i>)
Non systématiques	
Échographie Doppler cardiaque et électrocardiogramme	<ul style="list-style-type: none"> • Bilan préthérapeutique de traitement de fond
Échographie des articulations	<ul style="list-style-type: none"> • Selon besoin
IRM	<ul style="list-style-type: none"> • Sur prescription demandée par ou sur avis du médecin spécialisé
Mesure de la densité minérale osseuse	<ul style="list-style-type: none"> • Si corticothérapie supérieure à 7,5 mg/jour (prednisone) pour une durée minimale de 3 mois
Ponction articulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Selon besoin
Ponction et évacuation articulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Selon besoin
Injection intra-articulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Selon besoin
Synoviorthèse (isotopique)	<ul style="list-style-type: none"> • Selon besoin
Biopsie d'un organe ou d'un tissu atteint	<ul style="list-style-type: none"> • Lors d'événements intercurrents de complications, de manifestations extra-articulaires
Autres actes	<ul style="list-style-type: none"> • Selon les comorbidités (recherche d'un foyer infectieux latent par exemple), le bilan préthérapeutique, les complications, les manifestations extra-articulaires

Examens	Situations particulières
Recherche de facteur rhumatoïde IgM	<ul style="list-style-type: none"> Bilan initial et pronostique
Recherche d'anti-CCP	<ul style="list-style-type: none"> Bilan initial et pronostique
VS	<ul style="list-style-type: none"> Bilan initial et suivi
CRP	<ul style="list-style-type: none"> Bilan initial et suivi
Recherche d'anticorps antinucléaires	<ul style="list-style-type: none"> Bilan initial pour le diagnostic différentiel
Examen du liquide articulaire	<ul style="list-style-type: none"> Bilan initial, suivi
Hémogramme y compris plaquettes	<ul style="list-style-type: none"> Bilan initial, suivi et surveillance des traitements
Transaminases	<ul style="list-style-type: none"> Bilan initial, suivi et surveillance des traitements
Phosphatases alcalines	<ul style="list-style-type: none"> Bilan initial, selon le contexte, et surveillance des traitements
Bilirubine	<ul style="list-style-type: none"> Selon le contexte, surveillance des traitements (méthotrexate, sels d'or, tiopronine, ciclosporine)
Créatininémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) avec l'équation CKD-EPI	<ul style="list-style-type: none"> Bilan initial, diagnostic d'une insuffisance rénale chronique
Créatininémie et estimation de la clairance de la créatinine avec la formule de Cockcroft et Gault	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance des traitements pour adaptation éventuelle de la posologie, (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine, ciclosporine, sels d'or, tiopronine, D-pénicillamine, bisphosphonates, ranélate de strontium, raloxifène, téraparatide)
Recherche d'une protéinurie, d'une hématurie	<ul style="list-style-type: none"> Bilan initial, suivi, et surveillance des traitements, (sulfasalazine, sels d'or, D-pénicillamine, cyclophosphamide, tiopronine)
Albuminémie	<ul style="list-style-type: none"> Suivi et surveillance des traitements (méthotrexate)
Électrophorèse des protéines sériques	<ul style="list-style-type: none"> Bilan préthérapeutique avant les biothérapies et suivi, survenue de complications
Dépistage des hépatites B et C Sérologie VIH	<ul style="list-style-type: none"> Selon le contexte et bilan préthérapeutique
<ul style="list-style-type: none"> Non systématiques 	
Anticorps anti-ADN natif	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic différentiel si recherche positive d'anticorps antinucléaires
Anticorps anti-ÉNA ou auto-anticorps antinucléaires solubles (anti-ECT, anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP, anti-Sm)	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic différentiel si recherche positive d'anticorps antinucléaires
Autres tests biologiques nécessaires au diagnostic différentiel	<p>Selon besoin</p>
Bilan phosphocalcique : Calcémie, calciurie, phosphorémie, 25(OH)-vitamine D, TSH, PTH	<p>Devant le contexte évocateur d'une ostéoporose</p>
Autres examens biologiques optionnels : Exploration d'anomalie lipidique, Hb1Ac, glycémie, antibiogramme, bactériologie, sérologies, ECBU	<p>Recherche de comorbidités, lors d'événements intercurrents, de complications, de manifestations systémiques extra-articulaires</p>
Test de grossesse	<p>Bilan préthérapeutique et en cas de doute de grossesse sous traitement</p>

ANNEXE 9 :Recommandations sur le rapport décrivant le modèle de l'étude et les méthodes utilisées pour l'AIB.²

Les caractéristiques suivantes du modèle doivent être décrits et les sources identifiées :

Population de patients. Ce paragraphe devrait préciser clairement la population cible. S'il y a des différences entre les populations des essais cliniques et la population cible de l'AIB, les auteurs doivent identifier et justifier ces différences.

Combinaisons d'interventions. La combinaison d'interventions existante et les comparateurs, avec et sans la nouvelle intervention devraient être discutés et justifiés. La combinaison d'interventions existante est basée sur les modèles de traitement locaux et les lignes directrices cliniques.

Horizon temporel. L'horizon de temps de l'étude devrait être présenté et justifié. Son choix est basé sur la préférence du décideur.

Perspective. Ce paragraphe devrait identifier clairement le point de vue à partir duquel l'étude est réalisée, les catégories de coûts considérées et le public cible (par exemple, à quel organe décisionnel l'étude est destinée).

Description du cadre analytique. Cette section doit contenir une description complète du calcul des coûts effectué ou de la structure du modèle de l'AIB. Une représentation graphique du modèle, tel qu'un diagramme de flux devrait être inclus lorsque cela est possible.

Données d'entrée. Les valeurs utilisées pour toutes les entrées et pour tous les scénarios analysés devraient être présentées dans le rapport. Le niveau de détail doit être tel que le lecteur puisse reproduire tous les calculs dans le modèle.

Les sources de données. Les sources de données du modèle devraient être décrites en détail. Les forces, les faiblesses et les sources possibles de biais qui peuvent être inhérentes à celles-ci doivent être décrites.

Collecte des données. Les méthodes et les procédures de collecte des données primaires et l'abstraction de données doivent être décrites et expliquées. Les formulaires de collecte de données qui ont été utilisés dans l'étude devraient être inclus dans l'annexe du rapport.

Analyses. Une description des méthodes utilisées pour effectuer des analyses d'impact budgétaire devrait être fournie. Le choix de tous les scénarios présentés dans les résultats doit être documenté et justifié.

Incertitude. Les méthodes d'analyse de sensibilité doivent être décrites et justifiées.

ANNEXE 10 : Tarification des actes, hospitalisations et consultations.

Actes	Code*
Hospitalisation	1 * 100 MAD/j
Consultation	60,00 MAD
NFSpl	B80 +B30
NFS	B80
VS	B30
CRP	B100
BILAN HEPATIQUE (ASAT/ALAT)	B100
BILAN RENAL (Urée, Créatinine)	B170
IONOGRAMME	B100
EPP	B100
Dosage pondéral des Ig (Ig A+ IgM + IgG)	B 450
ECBU	B90
BK crachats	B30
BK urines	B30
IDR	50,00 MAD
Sérologie Hepatite B, Hepatite C	B420
Sérologie Hepatite B, Hepatite C VIH, Syphilis	B690
Créatininémie	B30
Glycémie à jeun	B30
Bilan glucidique (Glycémie à jeun + Hb1ac)	B130
ACCP	B100
FR	B30
Albuminémie	B60
Radiographie du thorax	Z16
Radiographie 2 mains	Z15
Radiographie 2 pieds	Z15
ECG	75,00 MAD
Echographie ostéo-articulaires	1* 450,00 MAD
Echographie du cœur	500,00 MAD
TDM thoracique	1.500,00 MAD
DMO	1* 400,00 MAD

* Tout acte d'analyse de biologie médicale ou de radiologie est identifié par un numéro de code auquel correspond un coefficient identifié par la lettre clé B (pour les actes d'analyse de biologie médicale) et Z (pour la radiologie). Le coefficient est un nombre indiquant la valeur relative à chaque acte professionnel.

B= 0,9 et Z= 7,5

Exemple : VS correspond au code B30. Sa valeur en dirham est de $0,9 * 30 = 27,00$ MAD.

REFERENCES

1. Mauskopf JA. W3: ESTIMATING POPULATION BUDGET AND HEALTH IMPACTS OF NEW TREATMENTS. *Value in Health - VALUE HEALTH*. 1999;2(1):48–49.
2. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health*. 2014 Jan 1;17(1):5–14.
3. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Budget Impact Analysis. *Value in Health*. 2007 Sep;10(5):336–347.
4. Le Pen C, Barnay T, et al, Collège des Economistes de la Santé (CES). Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire. 2008.
5. Garattini L, Vooren K van de. Budget impact analysis in economic evaluation: a proposal for a clearer definition. *Eur J Health Econ*. 2011 Aug 27;12(6):499–502.
6. Watkins JB, Danielson D. Improving the Usefulness of Budget Impact Analyses: A U.S. Payer Perspective. *Value in Health*. 2014 Jan 1;17(1):3–4.
7. Mauskopf J. Prevalence-Based Economic Evaluation. *Value in Health*. 1998 Jan 11;1(4):251–259.
8. Trueman P, Drummond M, Hutton J. Developing guidance for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(6):609–621.
9. Orlewska E, Mierzejewski P. Proposal of Polish guidelines for conducting financial analysis and their comparison to existing guidance on budget impact in other countries. *Value Health*. 2004 Feb;7(1):1–10.
10. Nuijten MJC, Mittendorf T, Persson U. Practical issues in handling data input and uncertainty in a budget impact analysis. *Eur J Health Econ*. 2010 Apr 3;12(3):231–341.
11. Garay OU, Caporale JE, Pichón-Riviere A, Martí SG, Mac Mullen M, Augustovski F. [Budgetary impact analysis in health: update with a model using a generic approach]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011 Sep;28(3):540–547.
12. Marshall DA, Douglas PR, Drummond MF, Torrance GW, Macleod S, Manti O, et al. Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(6):477–495.
13. Guidelines for the Budget Impact Analysis of Health Technologies in Ireland | hiqa.ie [Internet]. 2014 [cited 2015 May 20].
14. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Version 4.4. 2013.
15. Commonwealth Department of Health and Ageing. Guidelines for the pharmaceutical industry on preparation of submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. 2002.

16. Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition | KCE [Internet]. [cited 2015 May 20].
17. Goel R, Srivathsan K. Newer Oral Anticoagulant Agents: A New Era in Medicine. *Curr Cardiol Rev.* 2012 May;8(2):158–165.
18. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling Good Research Practices—Overview: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Value in Health.* 2012 Jan 9;15(6):796–803.
19. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model Parameter Estimation and Uncertainty: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *Value in Health.* 2012 Jan 9;15(6):835–842.
20. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model Transparency and Validation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Value in Health.* 2012 Jan 9;15(6):843–850.
21. Polyarthrite rhumatoïde. *Orthopédie – Rééducation Rhumatologie Medecine interne.* Edition WKF. 2010.
22. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan;54(1):38–46.
23. GUERBER A, et al. *La Polyarthrite Rhumatoïde.* OFFICIEL SANTE. REPUBLIC PRESS. 1998 Fév;
24. WHO | Chronic rheumatic conditions [Internet]. WHO. [cited 2015 Nov 16].
25. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005 Mar;4(3):130–136.
26. Benbouazza K, Benchekroun B, Rkain H, Amine B, Bzami F, Benbrahim L, et al. Profile and course of early rheumatoid arthritis in Morocco: a two-year follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:266.
27. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Hajjaj-Hassouni N. Rheumatoid factor and antibodies against citrullinated peptides in Moroccan patients with rheumatoid arthritis: association with disease parameters and quality of life. *Clinical Rheumatology.* 2012 Feb;329.
28. Rkain H, Allali F, Jroundi I, Hajjaj-Hassouni N. Socioeconomic impact of rheumatoid arthritis in Morocco. *Joint Bone Spine.* 2006 May;73(3):278–283.
29. El Maghraoui A, Rezqi A, Mounach A, Achemlal L, Bezza A, Ghozlani I. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jul;49(7):1303–1310.

30. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003 May 15;423(6937):356–361.
31. Wu X, Shih F, Atkinson JP. Systemic humoral autoimmunity but joint-specific inflammation: The syndrome of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007 Sep 1;56(9):2823–2828.
32. Verpoort KN, Papendrecht-van der Voort E a. M, van der Helm-van Mil AHM, Jol-van der Zijde CM, van Tol MJD, Drijfhout JW, et al. Association of smoking with the constitution of the anti-cyclic citrullinated peptide response in the absence of HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):2913–2918.
33. Panayi GS, Corrigall VM, Pitzalis C. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. The role of T cells and other beasts. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001 May;27(2):317–334.
34. Combe B. Progrès dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue de Rhumatisme*. 2007;(74):18–25.
35. Benhamou M, Fautrel B. Biothérapies et rhumatismes inflammatoires. *Médecine thérapeutique*. 2009 Jul 1;15(3):188–196.
36. Sany J. Polyarthrite humatoïde de l'adulte: conception actuelle. John Libbey Eurotext; 2003.
37. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580–1588.
38. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Dec;51 Suppl 6:vi5–9.
39. Davis MJ, Dawes PT. A disease activity index: Its use in clinical trials and disease assessment in patients with rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1993 Oct 1;23(2):50–56.
40. Salaffi F, Cimmino MA, Leardini G, Gasparini S, Grassi W. Disease activity assessment of rheumatoid arthritis in daily practice: validity, internal consistency, reliability and congruency of the Disease Activity Score including 28 joints (DAS28) compared with the Clinical Disease Activity Index (CDAI). *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Aug;27(4):552–559.
41. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):573–586.
42. Sakellariou G, Scirè CA, Verstappen SMM, Montecucco C, Caporali R. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):245–249.
43. Barnabe C, Thanh NX, Ohinmaa A, Homik J, Barr SG, Martin L, et al. Effect of remission definition on healthcare cost savings estimates for patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapies. *J Rheumatol*. 2014 Aug;41(8):1600–1606.

44. SMR. Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : mise à jour du référentiel de 2011. *Rev Mar Rhum.* 2014;(30):3–13.
45. HAS. ACTES ET PRESTATIONS – AFFECTION DE LONGUE DURÉE – N° 20 : POLYARTHRITE RHUMATOÏDE EVOLUTIVE GRAVE. 2014.
46. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):3–5.
47. ANAM. Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales-ALD 26-Polyarthrite Rhumatoïde. 2012.
48. Combe B. L'apport et les indications des biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine.* 2012;196(7):1279–1292.
49. Ackermann C, Kavanaugh A. Tumor necrosis factor as a therapeutic target of rheumatologic disease. *Expert Opin Ther Targets.* 2007 Nov;11(11):1369–1384.
50. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Feb 28;363(9410):675–681.
51. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan;54(1):26–37.
52. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2793–2806.
53. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004 Jun 17;350(25):2572–2581.
54. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006 May;54(5):1390–1400.
55. El Maghraoui A, Ghoulani I. Le rituximab : une biothérapie efficace dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Mar Rhum.* 2012;20:14–17.
56. Agarwal SK. Biologic agents in rheumatoid arthritis: an update for managed care professionals. *J Manag Care Pharm.* 2011 Dec;17(9 Suppl B):S14–18.

57. Luong Ba K, Gabay C. Traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Med Suisse*. 2014;(10):595–602.
58. Aspects médico-économiques de la polyarthrite rhumatoïde (Académie nationale de médecine) [Internet]. *ComprendreChoisir.com*. [cited 2015 May 20].
59. WORONOFF-LEMSI MC, LINAT S, HUSSON MC. approche pharmaco-économique : évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie. 2000.
60. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar 6;annrheumdis144998.
61. Visser K, Heijde D van der. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul 1;68(7):1094–1099.
62. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct 25;annrheumdis – 2013–204573.
63. ELRHARRAS S, NIAMANE R. Efficacité et tolérance des biothérapies dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Thèse N X 2014.
64. Abourazzak FE, Soubai RB, Chellat H, El Mezouar I, Harzy T. [The use of rituximab in rheumatoid arthritis: about 55 patients]. *Rev Med Brux*. 2015 Jun;36(3):133–138.
65. Launois R, Payet S, Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, França LR, Boissier M-C. Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNFalpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008 Dec;75(6):688–695.
66. Benucci M, Iannazzo S, Zaniolo O, Sabadini L. Rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis patients in Italy: a budget impact analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Oct;28(5):722–727.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.*
- *De ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

تأثر الميزانية المالية بعد إدخال ريتوكسيماب بعد فشل الميثوتريكسيت في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي: مستشفى العياشي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :.....
طرف من

الآنسة اف وند تشاو ادجو جيندي فيف

المولودة في 2 نونبر 1992 لومي (طوغو)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة.

الكلمات الأساسية: تأثر الميزانية، ريتوكسيماب، ميثوتريكسات، التهاب المفاصل الروماتويدي، العلاج البيولوجي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: نجية حجاج- حاسوني

أستاذة أمراض الروماتيزم

مقرر

السيد: سمير أهيد

أستاذ في علم الأدوية

أعضاء

السيد: يحي شراح

أستاذة في علم الادوية

السيد: بشرى أمين

استاذة: أمراض الروماتيزم

السيدة: حنان ركان

أستاذة أمراض الروماتيزم