

Année 2019/2020

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Guillaume LE MÉLÉDO

Né le 22 mai 1991 à BREST (29)

REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE SUR L'INTÉRÊT MÉDICO-ÉCONOMIQUE DU « THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM) » DES BIOMÉDICAMENTS DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES DE L'ADULTE

Présentée et soutenue publiquement le 04 septembre 2020 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Philippe GOUPILLE, Rhumatologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Pascal RICHETTE, Rhumatologie, Faculté de Médecine – Paris (Hôpital Lariboisière)

Docteur Laurence PICON, Hépato-gastro-entérologie, PH, CHRU – Tours

Docteur Solène BRUNET-HOUDARD, Unité d'évaluation médico-économique, PH, CHRU – Tours

Directeur de thèse : Professeur Denis MULLEMAN, Rhumatologie, Faculté de Médecine – Tours

DOYEN**Pr Patrice DIOT****VICE-DOYEN****Pr Henri MARRET****ASSESSEURS****Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie****Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales****Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université****Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale****Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue****Pr Patrick VOURC'H, Recherche****RESPONSABLE ADMINISTRATIVE****Mme Fanny BOBLETER**

DOYENS HONORAIRES**Pr Émile ARON (†) – 1962-1966***Directeur de l'École de Médecine - 1947-1962***Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972****Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994****Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004****Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014****PROFESSEURS EMERITES****Pr Daniel ALISON****Pr Philippe ARBEILLE****Pr Catherine BARTHELEMY****Pr Gilles BODY****Pr Jacques CHANDENIER****Pr Alain CHANTEPIE****Pr Pierre COSNAY****Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL****Pr. Dominique GOGA****Pr Alain GOUDEAU****Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ****Pr Gérard LORETTE****Pr Roland QUENTIN****Pr Elie SALIBA****PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne

MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....	Soins palliatifs
POTIER Alain.....	Médecine Générale
ROBERT Jean.....	Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....	Anglais
--------------------------	---------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médicale et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEFF Laure.....	Hépatogastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation

GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BOREL Stéphanie	Orthophonie
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'École d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'École d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Éthique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,

de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons,
mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,
ma langue taira les secrets qui me seront confiés
et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs
ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

Résumé

Revue systématique de la littérature sur l'intérêt médico-économique du « Therapeutic Drug Monitoring (TDM) » des biomédicaments dans les rhumatismes inflammatoires de l'adulte

Objectif : Étudier l'intérêt médico-économique et les points de vue des soignants et des patients vis à vis du suivi thérapeutique pharmacologique ou « *Therapeutic Drug Monitoring* » (TDM) des biomédicaments dans les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte.

Matériels et méthodes : Les questions de recherche ont été définies par un groupe européen créé par la European League Against Rheumatism (EULAR). Une revue systématique de la littérature (SLR) a été effectuée selon les recommandations Cochrane à partir des bases de données PUBMED, MEDLINE, COCHRANE et EMBASE. La période d'inclusion portait jusqu'à janvier 2020. Les abstracts des congrès EULAR et ACR (American College of Rheumatology) de 2018 et 2019 ont aussi été analysés. Les études retenues étaient celles qui permettaient de répondre spécifiquement aux différentes questions de recherche. Les données étaient alors extraites et retranscrites dans des tables de synthèse. Les résultats présentés ici portent sur les aspects médico-économiques et d'acceptabilité du TDM.

Résultats : Quatre questions de recherche, 2 sur l'intérêt médico-économique et 2 sur l'acceptabilité du TDM, ont été définies par la EULAR study group. La SLR a permis d'identifier 1939 articles parmi lesquels seules 4 références ont été retenues pour répondre aux deux questions concernant l'intérêt médico-économique. Seuls deux abstracts ont été inclus pour répondre à la question de l'acceptabilité selon le point de vue des soignants. Aucune étude n'a été retrouvée pour répondre à la question de l'acceptabilité selon le point de vue des patients.

Conclusion : Les données de la littérature concernant l'intérêt médico-économique et d'acceptabilité du TDM des biomédicaments dans les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte sont maigres. Les articles inclus suggèrent un intérêt médico-économique potentiel de l'utilisation du TDM. L'acceptabilité du TDM n'est quasiment pas étudiée à ce jour.

Mots clefs : Therapeutic Drug Monitoring ; biomédicaments ; rhumatismes inflammatoires ; coût-efficacité ; acceptabilité

Abstract

Systematic literature review on cost-effectiveness and acceptability of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of biopharmaceuticals in adult inflammatory rheumatic diseases.

Objective: To study the cost-effectiveness and the acceptability by clinicians and patients of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of biopharmaceuticals in adult with chronic inflammatory rheumatic diseases.

Materials and Methods: Research questions were defined by an European study group appointed by the European League Against Rheumatism (EULAR). A systematic literature review (SLR) was conducted in agreement with the Cochrane recommendations. PUBMED, MEDLINE, COCHRANE and EMBASE databases were searched till January 2020. Abstracts from EULAR and ACR (American College of Rheumatology) annual meetings 2018 and 2019 were also covered. Studies were included if they examined one of the research questions. Data were extracted and transcribed in evidence tables. The results presented herein relate on cost-effectiveness and acceptability of TDM.

Results: Four research questions, 2 on cost-effectiveness and 2 on acceptability of TDM, were defined by the EULAR study group. The SLR identified 1939 references in which only 4 articles were retained to answer the cost-effectiveness questions. Only two abstracts were included to address the question on acceptability from healthcare's perspective. No study was retrieved to answer the question on acceptability from the patient's perspective.

Conclusion: There is a dearth of data in the literature on cost-effectiveness and acceptability of TDM of biopharmaceuticals in adults with chronic inflammatory rheumatic diseases. The articles included in our SLR suggest a possible cost-effectiveness of TDM. The acceptability of TDM has hardly been studied to date.

Key words: Therapeutic drug monitoring ; biopharmaceuticals ; cost-effectiveness ; chronic inflammatory rheumatic diseases ; cost-effectiveness ; acceptability

Remerciements

A Mesdames et Messieurs les membres du jury :

A monsieur le Professeur Philippe Goupille, merci de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse. Merci de votre implication quotidienne pour permettre à vos internes de s'épanouir pleinement.

A monsieur le Professeur Denis Mulleman, merci de m'avoir proposé ce travail. Merci pour votre enseignement et pour tous les bons moments en visite comme en congrès.

A monsieur le Professeur Pascal Richette, merci de m'avoir fait l'honneur d'être membre de ce jury et d'avoir accepté de juger ce travail.

A mesdames les docteurs Laurence Picon et Solène Brunet-Houdard, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'avoir pris le temps de juger ce travail.

Aux collaborateurs de cette thèse :

A monsieur le Professeur John Isaacs, merci de m'avoir accepté dans cette Euler Task Force.

A mesdames les docteurs Astrid Van Tubergen et Victoria Navarro, merci de m'avoir guidé dans la réalisation de cette revue systématique de la littérature.

A madame la docteure Charlotte Krieckaert, monsieur le docteur Borja Hernández-Breijo et madame la docteure Johanna Elin Gehin, merci pour votre participation à ce travail.

A madame Catherine Weill, de la bibliothèque inter universitaire de Santé de Paris Descartes, merci pour votre aide précieuse dans cette recherche bibliographique.

A mes chefs :

A Isabelle, Delphine, Saloua, Frédéric, Céline, Lucie, Faustine et surtout Elsa, merci pour votre enseignement et merci d'avoir rendu l'internat à Tours si agréable.

A Fabienne et Lucia, merci de m'avoir accueilli ainsi lors de mon premier semestre à Blois. Je vous remercie de m'avoir conforté dans mon choix de pratiquer la rhumatologie.

A monsieur le Professeur Alain Saraux, merci de m'avoir donné goût à la rhumatologie dès l'externat. Merci de m'avoir accueilli dans votre service au cours de cet internat. Surtout, merci d'avoir accepté et œuvré pour que cette aventure puisse continuer en Finistère.

Également, merci à toute l'équipe du service de rhumatologie de Brest. Merci Divi pour les bons moments en scopie et en congrès. Merci Thierry pour ta bienveillance, ta gentillesse et pour ces mercredis à Carhaix ! Merci à mon « *Maître* » Guillermo, pour toutes les connaissances que tu m'as transmises (du moins essayé...). Merci Dewy et Coach pour ces petits baby du midi. Merci également à madame la Professeure Valérie Devauchelle et à toi Sandrine. Il me tarde de vous retrouver !

A monsieur le Professeur Bernard Fouquet, je vous remercie sincèrement pour le semestre passé à vos côtés. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et pour votre pédagogie. Veuillez trouver ici mon plus profond respect.

A Jean-Charles, merci pour ce semestre exceptionnel. J'espère sincèrement que nos chemins se recroiseront.

A madame la docteure Emmanuelle Dernis et à monsieur le docteur Guillaume Direz, merci d'avoir accepté que je vienne découvrir la Sarthe. Merci également à tous les praticiens du service de rhumatologie du Mans de rendre ce dernier semestre si agréable.

A l'ensemble des praticiens du service de rhumatologie d'Orléans, et particulièrement Nada, merci d'avoir contribué à ma formation.

A mes cointernes :

Aux tourangeaux : Romain « *Le cycliste* », Marine « *Le 2 en 1* », Jessica, Anne-Sophie, Caroline, Thomas « *le pilier de bar* », Thibault « *The MVP* », Marie, Marc-Antoine « *The Neck Breaker* », Johan « *La Machine* », merci d'avoir rendu cet internat de rhumatologie si sympa !

Aux Brestois : Alice « *PPr* », Élise, Laurie, Loulou, Baptiste, Sandrine et Pauline, merci pour ce semestre inoubliable. Vivement le retour au pays pour vous retrouver !

Aux internés : Grolejnik, P-O, ZeGot33, Pépito, Gaël, Elias, Jb, Clémence, Hortense, Bettina, Marine, Lisa... Merci pour ces folles soirées, à Orléans comme au Baron !

A toutes les équipes paramédicales :

Aux infirmières, secrétaires, aides-soignantes et agents des services hospitaliers de Tours, Brest, Blois, Orléans et du Mans, merci pour votre accueil, votre disponibilité et votre gentillesse.

A toute l'équipe du service de rééducation de Château-Renault, merci pour ce semestre que personne n'oubliera.

A ma famille :

A maman et papa, merci pour tout. Merci pour votre amour, votre présence et votre soutien. On sait que vous êtes fiers de nous, mais vous ne savez pas à quel point nous sommes fiers de vous. On ne vous remerciera jamais assez pour tout ce que vous nous apportez.

A mon frère, Maxime, et à ma sœur, Charlotte, merci de m'avoir guidé, de m'avoir soutenu et de me supporter au quotidien.

A mes grands-parents, partis trop tôt...merci...

A mes oncles, tantes, cousins et cousines, merci de rendre cette famille si agréable.

A mes ami(e)s :

Particulièrement à Etienne, des cours de catéchisme à l'internat, en passant par des journées Athènes 2004-Kinder Bueno ou plus récemment sur le vélo, merci d'avoir été ainsi présent. J'espère sincèrement que tu le resteras dans les années à venir. Leur ar Marc'h !

A Clémence, merci d'être ma confidente et d'être si présente. Merci également pour les innombrables relectures effectuées tout au long de ma scolarité. Rassure-toi, cette thèse sera normalement la dernière chose que je te demanderai de relire ;)

A mes amis de toujours : Jérém, Paulo, Brice, Alan, JB, Micky et Yann, merci pour votre amitié inconditionnelle. Vingt ans déjà. Je ne vous remercierai jamais assez d'être là. Je suis tellement heureux à l'idée du nombre de choses qu'ils nous restent à partager ensemble. Merci également à vous Amélie, Marlito, Justine, Jeajea, Mathilde, Betty et Ondine de rendre ces moments d'autant plus agréables.

A la Médifroc : Groin, Lolo di Darco, Charlus, La Goulv', Gagou, Gros Luc, Simlard, Alex, Tristan, La Corne, Adrius, Jean-Mathia, Maël, Anna B, Lénaboule, Tata Ioio, Maïwenn *malooon lala*, Karim', Marie, Inès, Oriane, Aou', Claire Bouq', Marie Coifcoif... & aux Anciens Dieux, *merci à vous d'être lààà, super sympaaa !!*

A Romain « *Le gros sac* », merci pour ces superbes mois de colocation et tout ce qui va avec. Je crois bien que cohabiter avec toi soit l'une des meilleures décisions que j'ai prises dans ma vie ! *Oooh Monacoooo.*

A Mathieu « *Kaczmachine l'ambassadeur* », merci pour ces soirées aux 3 O', ces sorties vélo et tous ces bons moments !

Merci à vous aussi Bénito, PM « *l'ultra-traileur* », Nico', Astrid, Manon et Margaux pour tous ces bons moments en bord de Loire, les pieds sous la table ou dans les baskets ! *Serge.*

To my Erasmus brothers : Nigel, Dario, Giorgio and Piotrek, thank you. Who could have though that a year in Košice would be so nice? Thank you for being a part of the best year of my life. I cannot wait to see you again. *Oooh Snaap !*

Au Tonnerre de Brest, merci pour ces belles années et tous les souvenirs procurés. Merci particulièrement à Coach Tof et au Colonel Cotrel de m'avoir appris ce si beau sport qu'est le football américain. *Prest ! Kit ! Kurun !!*

Merci à tous !

Liste des abréviations

ACR	American College of Rheumatology
ADA	Anti-Drug Antibody (= Anticorps anti-médicament)
AINS	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
ALD	Affection de Longue Durée
Anti-TNF α	Anti-Tumor Necrosis Factor alpha
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AxSpA	Spondyloarthritis Axiale
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
bDMARD	biological Disease Modifying AntiRheumatic Drug
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CR	Concentration résiduelle
CRF	Clinical Request Form
csDMARD	conventional synthetic Disease Modifying AntiRheumatic Drug
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EULAR	EUropean League Against Rheumatism
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio (= Rapport coût-efficacité incrémental)
IL	InterLeukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique des Intestins
MMF	Mycophénolate Mofétil
MTX	Méthotrexate
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
QALY	Quality Adjusted Life Year (= Année de vie pondérée par la qualité)
RIC	Rhumatisme Inflammatoire Chronique
RP	Rhumatisme Psoriasique
RQ	Research Question (= Question de Recherche)
SLR	Systematic Literature Review (= Revue Systématique de la Littérature)
SpA	Spondyloarthritis
TDM	Therapeutic Drug Monitoring (= Suivi pharmacologique)
TNF α	Tumor Necrosis Factor alpha
WTP	Willingness to Pay (= Propension à payer)

Table des matières

I. INTRODUCTION	15
II. MATERIELS ET METHODES	22
<i>A) STRATEGIE DE RECHERCHE :</i>	<i>22</i>
<i>B) SELECTION DES ARTICLES :</i>	<i>23</i>
<i>C) EXTRACTIONS DES DONNEES</i>	<i>23</i>
III. RESULTATS.....	25
IV. DISCUSSION	33
CONCLUSION	38
BIBLIOGRAPHIE	39
ANNEXES	44
ANNEXE 1: FORMULE DE RECHERCHE MEDLINE	44
ANNEXE 2: FORMULE DE RECHERCHE PUBMED	45

I. Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite axiale (AxSpA) et le rhumatisme psoriasique (RP) constituent la majorité des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) de l'adulte.

La PR est une maladie chronique auto-immune dont la prévalence est estimée entre 0,5 et 1% de la population adulte. Elle se caractérise par une inflammation chronique, évoluant par poussée, des articulations de petites et moyennes tailles et est responsable de douleurs et d'impotence fonctionnelle. L'atteinte est habituellement bilatérale. A terme, cette inflammation chronique est responsable d'une destruction de la matrice osseuse et du cartilage conduisant alors à des déformations et à une perte de fonction de l'articulation. Des manifestations systémiques sont également possibles et sont, en association aux comorbidités et aux traitements, à l'origine d'une diminution de l'espérance de vie de 6 à 7 ans. Actuellement, la prise en charge de la PR repose dans un premier temps sur l'instauration rapide d'un traitement de fond dit csDMARDs (conventional synthetic Disease Modifying AntiRheumatic Drugs) dont le Méthotrexate (MTX) est la figure de proue.¹

Les spondyloarthrites forment un groupe hétérogène de pathologies qui incluent notamment la spondyloarthrite axiale (radiographique ou non-radiographique) et le rhumatisme psoriasique. A cela s'ajoutent les spondyloarthrites associées aux entérocopathies, les arthrites réactionnelles et le syndrome SAPHO que nous n'aborderons pas ici. La AxSpA, dont la prévalence est estimée entre 0,9 et 1,4%, est principalement responsable de dorso-lombofessalgies chroniques inflammatoires. Celles-ci sont secondaires à une inflammation du rachis et du bassin dont l'atteinte des sacro-iliaques est caractéristique de la maladie. A terme, l'évolution se fait vers une ankylose sacro-iliaque et rachidienne pouvant aboutir à une véritable « colonne bambou » alors responsable d'une importante limitation de la mobilité rachidienne. Le traitement de première intention de la AxSpA repose sur la prise régulière d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).²

Concernant le RP, la prévalence estimée est de 6 à 25 cas pour 10 000 individus. Il est caractérisé par une atteinte oligo-articulaire destructrice. Ce rhumatisme est majoritairement périphérique et asymétrique et touche les articulations de petites et moyennes tailles. Par

ailleurs, une atteinte dite axiale est possible, souvent accompagnée d'atteinte des enthèses. Ces deux formes cliniques peuvent s'accompagner de dactylites voire s'associer. Aussi, ces manifestations articulaires sont fréquemment associées à des lésions de psoriasis cutanées ou unguéales. Sans traitement, l'évolution du RP tend vers une destruction articulaire périphérique ou une ankylose axiale. De nos jours, la stratégie thérapeutique dépend de la localisation des atteintes. Un csDMARDs tel que le MTX sera préféré devant une atteinte articulaire périphérique alors que l'on optera pour des AINS devant une atteinte axiale.³

Jusqu'aux années 2000, le traitement de ces rhumatismes inflammatoires chroniques reposait principalement sur les médicaments rapportés précédemment, parfois associés à une corticothérapie. Bien que ces traitements soient efficaces, l'amélioration des symptômes est parfois seulement partielle et un certain nombre de patients restent symptomatiques. Cependant, depuis une vingtaine d'années, la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de ces maladies et notamment de la voie du TNF α , cytokine pro-inflammatoire surexprimée dans la majorité des maladies inflammatoires chroniques (PR, AxSpA, RP mais aussi maladie de Crohn, psoriasis cutané, etc...), a permis le développement de nouveaux traitements.⁴ Ces nouvelles thérapeutiques forment une classe nommée bDMARDs (biological Disease Modifying AntiRheumatic Drugs) et sont couramment appelées biomédicaments (« *biopharmaceuticals* » en anglais) ou anticorps thérapeutiques. Il s'agit très majoritairement d'anticorps monoclonaux entiers (e.g., infliximab, adalimumab, golimumab) ou bien sous forme de fragments d'anticorps (e.g., certolizumab = Fab-PEG) ou de protéines de fusions (e.g., etanercept = Fc-TNFR). Ces bDMARDs ont la particularité de cibler soit une cytokine (*Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α)*, *Interleukine 6 (IL-6)* ...) soit un récepteur membranaire (*CD20*, *CTLA4*). Leur découverte, développement et utilisation dans les rhumatismes inflammatoires ont révolutionnés la prise en charge des patients. Aujourd'hui, leur utilisation est quotidienne dans l'ensemble des RIC décrits précédemment, principalement comme traitement de seconde intention.^{5,6}

Cependant, bien que l'arrivée des biomédicaments ait considérablement amélioré la prise en charge des patients, ces traitements présentent, outre les différentes contre-indications pouvant limiter leur prescription chez certains malades, certaines limites.

Tout d'abord, les bDMARDs sont des molécules plus complexes dont le développement et la production sont plus onéreux que les molécules chimiques.⁷ Ainsi, l'utilisation des biomédicaments a un coût non négligeable d'autant plus que ces traitements sont généralement à vie. En France, ces traitements sont pris en charge à 100% dans le cadre des affections de longue durée (ALD). En rhumatologie, le coût moyen des biomédicaments par an et par patient est estimé à 10000 euros, soit un coût trois fois plus important que les traitements synthétiques dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde (*Figure 1*).⁸

Type de traitement en 2010	n (%)	Âge (moyen ; ans) sexe (% femmes)	Coûts moyens des soins en ambulatoire (€)		Coûts moyens de l'hospitalisation (€)		Coût total (€) (Moyenne ± ET)
			Médicament	Autre	Associés à la PR	Autre	
Traitements symptomatiques seuls ^a	492 (39,9)	67,2 (75,0)	1056	1975	68 ± 816	1617	4715 ± 7963
TFNB synthétiques seuls ^b	544 (44,)	61,1 (76,5)	1238	1765	141 ± 870	1566	4710 ± 6962
TCB ^b	58 (4,7)	55,8 (81,0)	8242	2015	2198	1989	14,445 ± 6507
TFNB ^b + TCB biologiques et synthétiques ²	140 (11,3)	55,0 (75,0)	8575	1854	3481	1683	15,593 ± 7029

TFNB : traitements de fonds non biologiques ; TCB Traitement ciblés biologiques.

^a Analgésiques, AINS ou glucocorticoïdes (ou association de ceux-ci) ou aucun traitement.

^b Avec ou sans traitement symptomatique. ET : écart-type ; ARMM : antirhumatismaux modificateurs de la maladie.

Figure 1 : Total annuel des dépenses de santé remboursé par patient atteint de PR selon le type de traitement (en euros en 2010)⁸

Aux USA, une étude menée sur plus de 20 000 vétérans retrouvait une augmentation annuelle des frais de 16 000 à 18 000\$ imputable aux biomédicaments seuls.⁹ Ceci ajouté au fait que ces pathologies (PR, AxSPA, RP) soient relativement fréquentes, les biomédicaments ont été considérés par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) comme l'un des cinq plus grands contributeurs aux dépenses de santé.¹⁰ En 2017, le montant alloué aux bDMARDs par l'assurance maladie était de 1,5 milliards d'euros pour l'ensemble des trois spécialités prescriptrices principales (rhumatologie, gastro-entérologie, dermatologie) (*Figure 2*). Ce surcoût est d'autant plus important à prendre en compte qu'il intervient chez des populations dont les dépenses de santé sont déjà plus importantes, indépendamment du traitement mis en place. Par exemple, en 2010, en France, les coûts médicaux d'une population atteinte de PR étaient environ deux fois plus élevés que ceux d'un groupe témoin.⁸ A cela s'ajoutent des dépenses indirectes telles que celles liées à l'absentéisme. Ainsi, aux USA, en 2020, l'ensemble des coûts imputables à une pathologie telle que la polyarthrite rhumatoïde a été évalué à 46 milliards de dollars.¹¹

Ensuite et surtout, il existe, comme pour chaque traitement, un risque d'échec. Actuellement, près d'un tiers des patients traités par bDMARDs ne répondent pas au traitement ou rapportent une perte d'efficacité de celui-ci après quelques mois ou années d'utilisation. L'échec de réponse est dit primaire lorsqu'il survient dans les trois premiers mois de traitement et secondaire lorsqu'il s'agit d'un échappement ultérieur. Outre le défaut d'observance toujours possible, les raisons de ces non-réponses semblent être principalement pharmacologiques. Tout d'abord, dans la situation d'échec primaire, l'une des hypothèses est que la cible du biomédicament choisi pour un patient donné ne soit pas celle lui correspondant.

Dépenses assurance maladie Ville 2016-2017 (source Medic'AM)				
PRODUITS	Montant remboursé Année 2016	Montant remboursé Année 2017	Croissance €	croissance %
TOTAL ENBREL	237,469,903	220,384,652	-17,085,251 €	-7%
TOTAL BIOSIMILAIRES Etanercept		8,711,713	8,711,713 €	
TOTAL Etanercept	237,732,020	229,096,365	-8,635,655 €	-4%
Total HUMIRA	465,245,755	482,762,416	17,516,662 €	4%
TOTAL SIMPONI	93,908,310	95,937,153	2,028,843 €	2%
TOTAL CIMZIA	42,317,877	47,106,412	4,788,536 €	11%
TOTAL ANTI TNF SC	839,203,962	854,902,347	15,698,385 €	2%
ORENCIA + ROACTEMRA SC	60,462,316	72,398,341	11,936,025 €	20%
TALZ+OTEZLA	1,131,050	17,063,325	15,932,275 €	1409%
TOTAL COSENTYX	12,290,935	61,244,902	48,953,967 €	398%
TOTAL STELARA	62,139,867	77,453,155	15,313,289 €	25%
TOTAL JAK Inh		630,421	630,421 €	
TOTAL DÉPENSES AMBULATOIRES	975,228,130	1,083,692,491	108,464,361 €	11%
Dépenses hospitalières de médicaments 2016-2017 valorisés TR (source GERS)				
PRODUITS	Montant remboursé Année 2016	Montant remboursé Année 2017	Croissance €	croissance %
REMICADE	271,931,923	205,147,922	-66,784,001	-25%
Biosimilaires infliximab	75,691,461	129,827,029	54,135,568	72%
Total infliximab (TR)	347,623,384	334,974,951	-12,648,433	-4%
Infliximab Estimé prix net	250,000,000	200,000,000	-50,000,000	-20%
Anti TNF SC	7,684,852	7,265,455	-419,397	-5%
ORENCIA IV+ ROACTEMRA IV	61,965,108	62,926,447	961,339	2%
MABTHERA 10%	30,904,515	30,104,864	-799,651	-3%
TOTAL HOPITAL (prix TR)	448,177,859	435,271,717	-12,906,142	-3%

Figure 2. Dépenses des biomédicaments dans les maladies inflammatoires rhumatologiques, dermatologiques et gastroentérologiques en 2017 en France (Pr. Thierry Schaefferbeke & Didier Laloye – Séminaire SFR Juillet 2018)

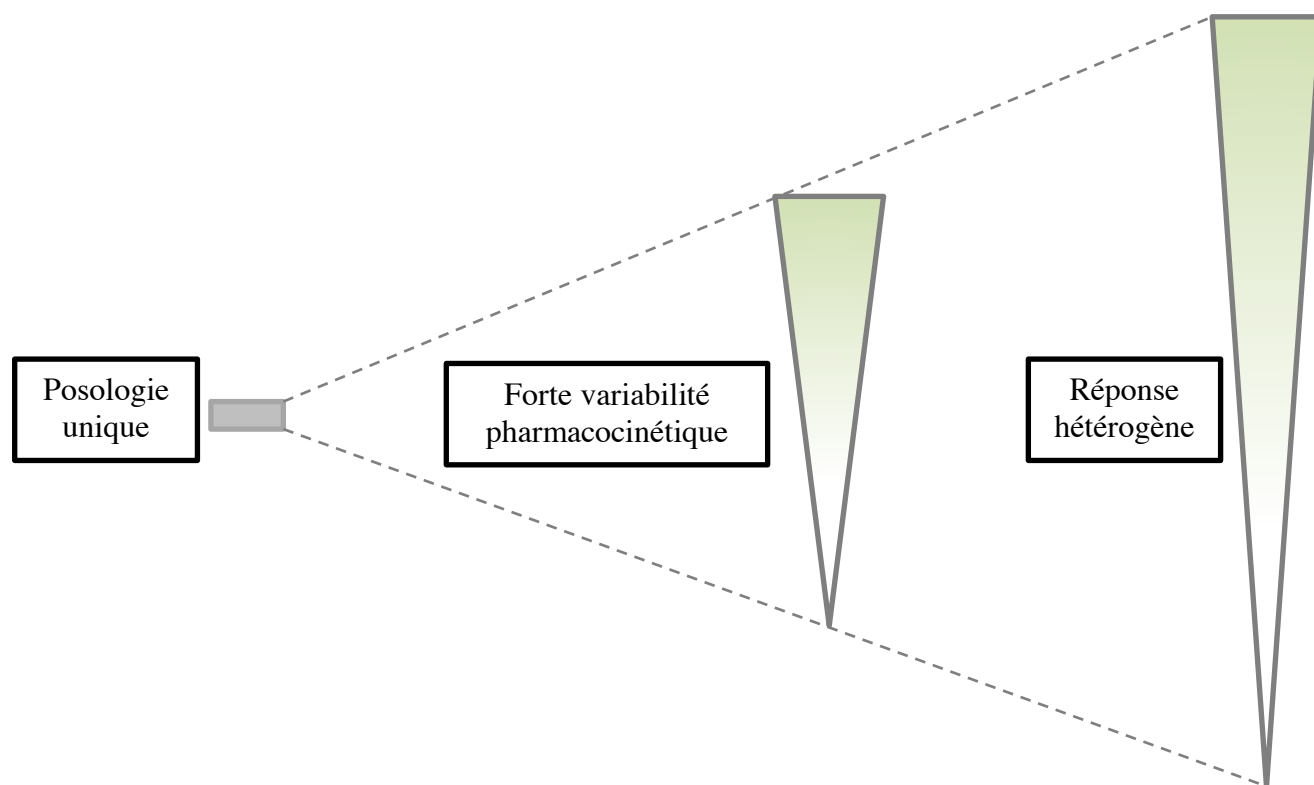
A l'heure d'aujourd'hui, il n'existe pas de marqueur ou outil de classification (« *patient stratification* » en anglais) permettant de définir en amont quel traitement pourrait correspondre à quel patient. En revanche, des progrès ont été faits dans le domaine de la pharmacocinétique des anticorps thérapeutiques permettant ainsi de comprendre certaines raisons d'absence ou de

perte d'efficacité. Ainsi, il a été montré, d'abord avec les anti-TNF α puis avec les autres molécules, que la concentration plasmatique du biomédicament est corrélée à la réponse clinique.^{5,6,12} En effet, les patients obtenant une bonne réponse thérapeutique au traitement avaient des concentrations plus élevées que ceux n'ayant qu'une réponse modérée ou nulle. Il existe un certain nombre de facteurs pouvant influencer cette concentration chez un individu donné (sexe, poids, traitements concomitants, activité initiale de la maladie) dont notamment la présence d'anticorps anti-médicaments nommés ADA (*Anti Drug Antibodies*). Ces anticorps traduisent une réponse immune, variable selon les individus, dirigée contre le biomédicament et à l'origine de complexes « ADA-biomédicament ». Ce phénomène va être responsable d'une augmentation de la clairance de l'anticorps thérapeutique entraînant une diminution de sa concentration plasmatique réduisant ainsi son efficacité clinique.^{5,6,13} Au vu de ces éléments, l'intérêt pour le suivi thérapeutique pharmacologique ou « *Therapeutic Drug Monitoring* » (TDM) s'est développé. Le TDM est déjà utilisé depuis les années 80 pour des molécules chimiques dans certaines pathologies (neuropsychiatrique, infectiologie, pneumologie et transplantation par exemple) et commence à s'appliquer aux biomédicaments dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Dès 1987, Vožeh décrivait le TDM comme « *l'utilisation des concentrations de médicaments pour optimiser la dose de façon individuelle chez un patient* ». Ainsi, défini de cette manière, l'objectif de la surveillance thérapeutique des médicaments est d'améliorer la qualité du traitement médicamenteux.¹⁴ Dans le cadre des biomédicaments, l'éventuelle présence d'ADA est aussi à prendre en considération.¹³ Le TDM pourrait donc être vu comme un outil permettant le passage d'une posologie unique collective induisant une importante variabilité interindividuelle de la réponse à l'utilisation de posologies variables et individuelles permettant d'obtenir une réponse cible universelle (*Figure 3*). Le rationnel du suivi thérapeutique pharmacologique individuel est que l'analyse personnalisée de la concentration sérique et des ADA permettrait de guider la décision thérapeutique et ainsi permettre une meilleure prise en charge du patient en se basant sur ses caractéristiques propres (Indice de Masse corporelle (IMC), sexe, activité de la maladie, traitement associé). La compréhension des raisons de réponse et non-réponse aux traitements orienterait ainsi le clinicien vers une décision thérapeutique plus appropriée permettant de réduire le risque d'échec et de diminuer les coûts.

Devant les nombreuses questions soulevées par le TDM et le manque de données robustes dans le champ des rhumatismes inflammatoires chroniques, l'EULAR (*EUropean League Against Rheumatism*) a décidé de créer en 2018 un groupe de travail nommé « *Therapeutic Drug Monitoring of biopharmaceuticals in rheumatology* » ayant comme objectif de travailler sur le suivi thérapeutique pharmacologique des biomédicaments. Parmi les différentes questions auxquelles le groupe est amené à répondre, l'une d'entre elle concerne l'impact économique du TDM. En effet, effectuer un suivi thérapeutique pharmacologique individuel a forcément un coût. Dans une situation budgétaire déjà difficile, l'une des interrogations principales est de savoir si ce surcoût peut être contrebalancé par une meilleure prise en charge des patients.

Le travail présenté ici consiste en une revue systématique de la littérature (SLR) pour étudier les données connues de l'impact économique du TDM dans les rhumatismes inflammatoires tel que la polyarthrite rhumatoïde, la spondyloarthrite axiale et le rhumatisme psoriasique. Aussi, nous avons recherché les données étudiant le point de vue des soignants et des patients concernant le TDM. Ces recherches s'intégraient dans une revue systématique de la littérature plus importante réalisée sous l'égide de l'EULAR Task Force « *TDM of biopharmaceuticals in rheumatology* ». Les autres questions de cette SLR ne seront pas abordées ici.

a)



b)

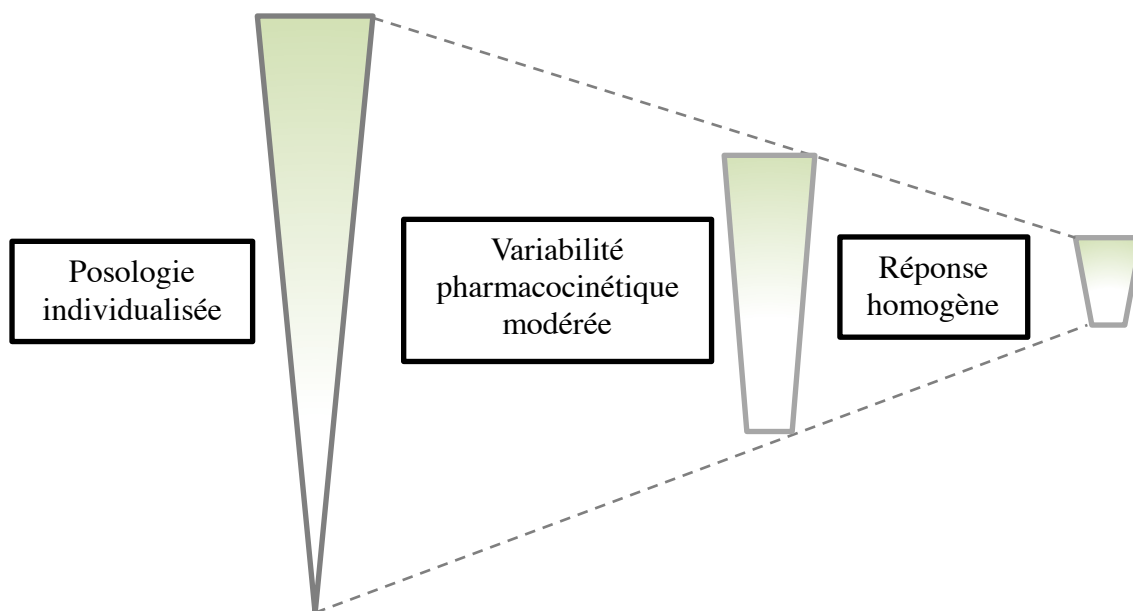


Figure 3 : Représentation de l'objectif du TDM (d'après Pr. Gertjan Wolbink, meeting « EULAR Study Group of TDM », décembre 2018, Amsterdam)

a) Modèle actuel de la posologie unique responsable d'une hétérogénéité importante de la réponse

b) Modèle basé sur le TDM permettant, grâce à une posologie individualisée, l'obtention d'une réponse homogène

II. Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature en accord avec les recommandations COCHRANE.¹⁵ Cette revue systématique a été réalisée sous l'égide de l'EULAR via le groupe de travail «*Therapeutic Drug Monitoring of biopharmaceuticals in rheumatology*» constitué en 2018 et dirigé par le professeur John Isaacs (*Newcastle, UK*). Au cours de l'année 2019, cet «*EULAR Study Group*» a créé une «*Task Force*» qui s'est réunie à Zurich en septembre de la même année où il a alors été rédigé treize questions de recherche («*Research Questions*» ou RQ). Parmi ces questions, deux abordent les méthodes et tests biologiques disponibles pour la réalisation du TDM (RQ1 et 2) et les onze autres (RQ3 à 12 (avec 2 questions dans la RQ3)) étudient l'état des connaissances du TDM en pratique clinique. Au décours, quatre «*fellows*» (J. Elin-Gehin (*Oslo, Norvège*), B. Hernández-Breijo (*Madrid, Espagne*), C. Krieckaert (*Amsterdam, Pays-Bas*), G. Le Mélédo (*Tours, France*)) ont été désignés pour effectuer le travail avec l'appui de deux méthodologistes (V. Navarro (*Madrid, Espagne*), A. Van Tubergen (*Maastricht, Pays-Bas*)). Chaque «*fellow*» s'est vu attribuer 3 à 4 questions de recherche.

a) Stratégie de recherche :

Pour réaliser cette SLR, deux recherches distinctes ont été réalisées. La première concernait les RQ1 et 2 et ne sera pas abordée ici. Pour la deuxième, concernant les RQs 3 à 12, les bases de données bibliographiques PUBMED, MEDLINE, COCHRANE et EMBASE ont été utilisées. Après reformulation des questions de recherche selon la méthode PICO (*Patient-Intervention-Comparaison-Outcomes*) et avec l'aide d'une documentaliste (C. Weill (*Paris, France*)), la stratégie de recherche a été adaptée à chaque base de données en utilisant des termes MeSH (*Medical Subject Headings*) ainsi que du texte libre (*annexes 1 et 2*). Pour la base de données Cochrane, l'ensemble des revues concernant les trois rhumatismes étudiés (Polyarthrite rhumatoïde, Spondyloarthrite, Rhumatisme Psoriasique) a été analysé. La recherche s'est limitée aux études conduites chez l'Homme, chez l'adulte et publiées en anglais, espagnol, français, néerlandais, ou norvégien (nationalité des quatre «*fellows*»). La période d'inclusion des articles a été effectuée jusqu'en janvier 2020. Par ailleurs, les abstracts des congrès EULAR et ACR 2018 et 2019 ont aussi été analysés.

b) Sélection des articles :

Nous avons retenu les études pour lesquelles le « *Therapeutic Drug Monitoring* » avait été utilisé et permettait de répondre à l'une des questions de recherche dans la population d'intérêt. Celle-ci comprenait donc les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondyloarthrite ou de rhumatisme psoriasique. Les patients devaient être traités par un biomédicament, sans restriction de classe, qui pouvait aussi bien être le médicament princeps qu'un biosimilaire. Les études de cas et les revues narratives étaient exclues.

Après avoir regroupé l'ensemble des références issues des différentes bases de données, les articles en double ont été retirés via le logiciel ZOTERO[®]. L'ensemble des articles restant a ensuite été analysé sur le logiciel RAYYAN[®]. Deux binômes ont été formés (C. Krieckaert/G. Le Mélédo et J. Elin-Gehin/B. Hernández-Breijo). Chaque duo avait pour tâche la sélection des articles pouvant répondre aux questions de recherche attribuées aux deux « *fellows* » composant le binôme. Indépendamment, chacun réalisait une première sélection des articles en se basant sur les titres puis le résumé. En cas de désaccord, l'article était conservé pour l'étape suivante qui consistait à lire complètement le texte avant de le retenir ou non.

Concernant les abstracts issus des congrès EULAR et ACR 2018 et 2019, une sélection a été effectuée selon le même procédé. Pour ceux retenus, il a été vérifié qu'aucun article n'avait été publié depuis, auquel cas l'article lui-même était incorporé dans la liste des articles sélectionnés.

c) Extractions des données

L'auteur, l'année de publication, le type d'étude, les objectifs, les caractéristiques de la population étudiée, les critères de jugement et les résultats principaux ont été recueillis pour chaque article. Ces données ont été retranscrites dans des tables de synthèse (« *evidence tables* ») qui étaient relues par les méthodologistes.

Dans le travail présenté ici, nous n'aborderons que les 4 dernières questions de recherche qui étudient l'impact économique ainsi que les points de vue des médecins et patients concernant le TDM. Ces questions ont été formulées de la manière suivante :

RQ9. Quels sont les coûts et conséquences (avantages et inconvénients) du TDM par rapport à la pratique standard ?

RQ10. Quels facteurs ont été identifiés comme influençant la rentabilité du TDM ?

RQ11. De quelles données dispose-t-on concernant le point de vue des patients à propos du TDM ?

RQ12. De quelles données dispose-t-on concernant le point de vue des médecins à propos du TDM ?

III. Résultats

La revue systématique de la littérature a permis d'identifier 1939 articles parmi lesquels 143 ont été retenus pour répondre aux différentes questions de recherche. L'examen des références a permis d'obtenir cinq articles supplémentaires portant à 148 le nombre total d'articles sélectionnés pour l'extraction des données. Quatre abstracts non publiés ont aussi été inclus (Figure 4).

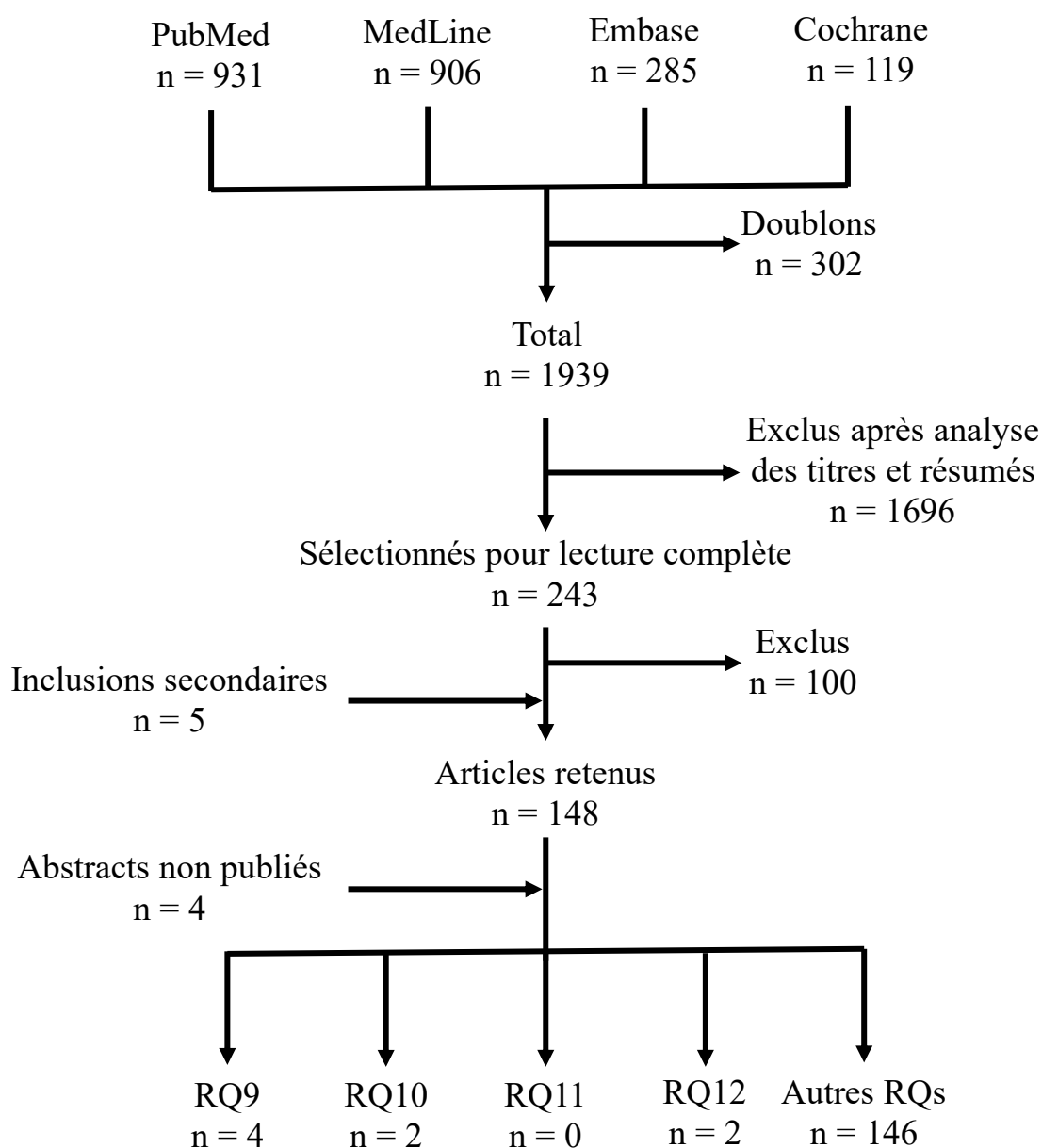


Figure 4 : Organigramme de la revue systématique de la littérature

Concernant la question de recherche 9, « *quels sont les coûts et conséquences (avantages et inconvénients) du TDM par rapport à la pratique standard ?* », quatre articles ont été retenus et analysés.¹⁶⁻¹⁹ Deux articles consistaient en des modélisations selon un modèle de Markov^{16,18}, un article était une étude dite de micro-costing¹⁷ et le dernier une étude observationnelle.¹⁹ Les données extraites sont présentées dans le tableau 1.

Pour répondre à la question 10, « *quels facteurs ont été identifiés comme influençant la rentabilité du TDM ?* », deux études ont été retenues. On retrouvait l'étude de modélisation de Krieckaert & al¹⁶ ainsi que l'étude de micro-costing de Jani *et al.*¹⁷, déjà incluses dans pour RQ9. Les analyses dédiées à la question 10 sont rapportées dans le tableau 2.

Aucune donnée correspondant à la question 11, « *de quelles données dispose-t-on concernant le point de vue des patients à propos du TDM ?* » n'a été retrouvée.

Enfin, deux abstracts concernaient la question de recherche 12, « *de quelles données dispose-t-on concernant le point de vue des médecins à propos du TDM ?* ».^{20,21} La synthèse de ces abstracts est présentée dans le tableau 3.

Auteur, Année	Type d'étude	Population	Intervention	Durée de suivi	Critères de jugement	Résultats
Krieckaert et al, 2015 ¹⁶	Modélisations selon un modèle de Markov	5000 simulations basées sur une cohorte de 272 patients atteints de PR et traités par adalimumab (81% de femmes ; âge moyen 54 ans (± 12 ans) ; 74% de patients sous méthotrexate)	Modélisations pour évaluer la rentabilité d'un traitement personnalisé basé sur la réponse clinique et la concentration d'adalimumab (CR) en comparaison à la pratique habituelle Protocole après 6 mois de traitement : A) Réponse EULAR bonne ou modérée + CR <5mg/L : arrêt du traitement B) Réponse EULAR bonne ou modérée + CR [5-12mg/L] : poursuite du traitement C) Réponse EULAR bonne ou modérée + CR >12mg/L : réduction de fréquence de traitement D) Absence de réponse EULAR + CR >5mg/L : switch pour un autre bDMARD (non Anti-TNFα) E) Absence de réponse EULAR + CR <5mg/L : switch pour un autre anti-TNFα	36 mois	Années de vie pondérées par la qualité (QALYs) ; coûts	1) Les simulations montrent une meilleure efficacité du traitement dans la cohorte recevant des soins personnalisés. Un traitement personnalisé permet une réduction des coûts et un gain en QALYs dans 72% des simulations. Dans les 28% restants, il était retrouvé une réduction des coûts mais une perte de QALYs. 2) Étant donné qu'une petite perte de QALYs est généralement acceptable, la probabilité de la rentabilité du traitement personnalisé était proche de 100% en comparaison à la pratique habituelle. 3) Pour l'ensemble de la cohorte, après 3 ans de traitement, le rapport coût-efficacité différentiel (ICER) était de -666,541 euros par QALY gagnée en utilisant la perspective sociétale (-2450.5€/patient, -816.8€/patient/an) et -646,266€ par QALY gagnée en utilisant la perspective du système de soins (-2,376€/patient, -792€/patient/an)
Jani et al, 2016 ¹⁷	Étude de « micro-costing »	Patients atteints de rhumatismes inflammatoires (PR, SpA, RP) et traités par Anti-TNF	Identifier les coûts médicaux directs associés aux dosages des concentrations résiduelles d'anti-TNF α et d'ADA en pratique clinique quotidienne.	/	Coût par patient	1) Les dosages étaient réalisés en double pour chaque patient. Quarante échantillons pouvaient être analysés en même temps. 2) Le coût pour évaluer une fois les concentrations d'anti-TNFα et d'ADA chez un patient était de 152,52£ (147,68-159,24)

						3) Les coûts étaient dus à : a) Nécessité d'un nouveau rendez-vous pour obtenir l'échantillon de sang au moment adapté pour obtenir les concentrations résiduelles : 67% du coût total soit 105,5£ par patient. b) Consommables (<i>kits ELISA, réactifs, pipettes, plaque à puits...</i>) : 23% du coût total soit 37,47 £ par patient. c) Main d'œuvre (<i>temps de travail de secrétariat, d'assistant de laboratoire, de biologiste...</i>) : 10% du coût total.
Laine et al, 2016 ¹⁸	Modélisations selon un modèle de Markov	Simulations de deux groupes de 100 patients basées sur une base de données de patients atteints de PR (1137 échantillons de patients sous infliximab et 436 sous adalimumab)	Comparaison du coût total des dosages combinés (bDMARDs et ADA) à l'absence de dosage	3 à 6 mois	Coût	1) Coût estimé pour tester 100 patients : 20 000€ (soit 200€/patient) 2) Dans la cohorte non-testée, le coût d'un traitement inefficace chez 5 patients suivis tous les 3 mois (ou chez 2,5 patients suivis tous les 6 mois) a été estimé à 22 065€. 3) En supposant que le TDM peut empêcher à un traitement d'être inefficace, il serait rentable à partir du moment où 5 patients sur 100 sont traités de manière non optimale pendant 3 mois (ou 2,5 patients pendant 6 mois) (22 065-20000 = 2065€)

Gonzalez-Fernandez et al, 2018 ¹⁹	Étude observationnelle rétrospective entre 2009 et 2016	Deux groupes de patients atteints de SpA et traités par bDMARDs. Caractéristiques similaires entre le premier groupe de 129 (2009) et le second groupe de 224 patients (2016) (60% d'hommes, 73% d'HLA B27 positif, ASDAS 2,01-2,11 ; BASDAI 3,25-3,54)	Évaluer le coût annuel et analyser les facteurs influençant les coûts liés au traitement avant (2009) et après (2016) l'instauration d'une optimisation thérapeutique (allongement de l'intervalle ou réduction de doses des traitements) basée sur la clinique et le TDM	De 2009 à 2016	Coût annuel	1) Aucun patient n'avait de traitement optimisé en 2009. En 2016, 47,5% des patients avaient un traitement optimisé (majoritairement avec l'infliximab (70,3%)). Cette optimisation a conduit à une réduction des coûts de 545,908€ en 2016 comparé à 2009 tout en étant associé à une diminution de l'activité de la maladie (p<0,001).
--	---	---	---	----------------	-------------	--

Légendes : ADA (Anti-Drug Antibody) ; Anti-TNF α (Anti-Tumor Necrosis Factor alpha) ; ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) ; BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ; bDMARD (biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) ; CR (concentration résiduelle) ; ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) ; HLA (Human Leukocyte Antigen) ; ICER (incremental Cost Effectiveness Ratio) ; PR (Polyarthrite Rhumatoïde) ; QALYs (Quality Adjusted Life Years =) ; RP (Rhumatisme psoriasique) ; SpA (Spondyloarthrite) ; TDM (Therapeutic Drug Monitoring)

Tableau 1 : Synthèse des études incluses dans la RQ 9 « quels sont les coûts et conséquences (avantages et inconvénients) du TDM par rapport à la pratique standard ? »

Auteur, Année	Type d'étude	Population	Intervention	Durée de suivi	Critères de jugements	Résultats
Krieckaert et al, 2015 ¹⁶	Modélisations selon un modèle de Markov	5000 simulations basées sur une cohorte de 272 patients atteints de PR et traités par adalimumab (81% de femmes ; âge moyen 54 ans (± 12 ans) ; 74% de patients sous méthotrexate)	Modélisations pour évaluer la rentabilité d'un traitement personnalisé basé sur la réponse clinique et la concentration d'adalimumab (CR) en comparaison à la pratique habituelle Protocole après 6 mois de traitement : <i>F) Réponse EULAR bonne ou modérée + CR <5mg/L : arrêt du traitement</i> <i>G) Réponse EULAR bonne ou modérée + CR [5-12mg/L] : poursuite du traitement</i> <i>H) Réponse EULAR bonne ou modérée + CR >12mg/L : Réduction de fréquence de traitement</i> <i>I) Absence de réponse EULAR + CR >5mg/L : switch pour un autre bDMARD (non Anti-TNFα)</i> <i>J) Absence de réponse EULAR + CR <5mg/L : switch pour un autre anti-TNFα</i>	36 mois	Années de vie pondérées par la qualité (QALYs) ; Coûts	1) Pour l'ensemble de la cohorte, après 3 ans de traitement, le rapport coût-efficacité différentiel (ICER) était de -666,541 euros par QALY gagnée en utilisant la perspective sociétale (- 2450.5€/patient, -816.8 €/patient/an) et -646,266€ par QALY gagnée en utilisant la perspective du système de soins (-2,376€/patient, -792€/patient/an) 2) Facteurs d'influence : <i>a) Seuil de réponse clinique utilisé :</i> Si la réponse modérée était exclue et que la bonne réponse EULAR était utilisée seule, l'ICER était de -223,200€/QALY en utilisant la perspective sociétale et de -225,450€/QALY en utilisant la perspective du système de soins. <i>b) Seuil de CR utilisé :</i> Si le seuil de 5mg/L était diminué à 2mg/L, l'ICER était de -523,668€/QALY en utilisant la perspective sociétale et de -488 497€/QALY en utilisant la perspective du système de soins. <i>c) Si les deux facteurs étaient combinés, l'ICER était de -196,006€/QALY en utilisant la perspective sociétale et de -174,448€/QALY en utilisant la perspective du système de soins.</i>

Jani et al, 2016 17	Étude de « micro- costing »	Patients atteints de rhumatismes inflammatoires (PR, SpA, RP) et traités par Anti-TNF α	Identifier les coûts médicaux directs associés aux dosages des concentrations résiduelles d'anti-TNF α et d'ADA en pratique clinique quotidienne.	/	Coût par patient	1) Les dosages étaient réalisés en double pour chaque patient. Quarante échantillons pouvaient être analysés en même temps. 2) Le coût pour évaluer une fois les concentrations d'anti-TNF et d'ADA chez un patient était de 152,52£ (147,68-159,24) 3) Facteurs d'influence : a) <i>Nombre d'échantillons par patient</i> : Si, au lieu de deux, un seul dosage par ELISA était réalisé par patient, le coût total était réduit à 133,78£ par patient. b) <i>Nombre de rendez-vous par patient</i> : Si le dosage de la concentration résiduelle ne nécessitait pas un nouveau rendez-vous dédié, le coût total était diminué à 50,52£ par patient. (exemple : Le traitement est administré le lendemain du rendez-vous de suivi habituel) c) <i>Nombre total d'échantillons analysés en même temps</i> : Un kit ELISA pouvant être utilisé pour le dosage de 40 échantillons au maximum, un nombre supérieur d'échantillons nécessite un nombre plus important de kits et induit une augmentation des coûts. Si 50 échantillons devaient être analysés, 2 kits ELISA étaient nécessaires, augmentant alors le coût total à 173,79£ par patient.
------------------------	-----------------------------------	--	--	---	------------------	---

Légendes : ADA (Anti-Drug Antibody) ; Anti-TNF (Anti-Tumor Necrosis Factor alpha) ; bDMARD (biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) ; CR (concentration résiduelle) ; ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) ; ICER (incremental Cost Effectiveness Ratio) ; PR (Polyarthrite Rhumatoïde) ; QALYs (Quality Adjusted Life Years =) ; RP (Rhumatisme psoriasique) ; SpA (Spondyloarthrite) ; TDM (Therapeutic Drug Monitoring)

Tableau 2 : Synthèse des études incluses dans la RQ 10 « quels facteurs ont été identifiés comme influençant la rentabilité du TDM ? »

Auteur, Année	Type d'étude	Population	Intervention	Durée de suivi	Critères de jugements	Résultats
Gavan et al, 2018 ²⁰ (Abstract)	Étude qualitative à travers une enquête téléphonique semi-structurée réalisée de janvier 2015 à septembre 2015 en Angleterre	Onze rhumatologues prenant en charge des patients atteints de rhumatismes inflammatoires (PR, SpA, RP) traités par Anti-TNF α	Analyser les barrières potentielles aux dosages des CR et des ADA en pratique clinique quotidienne	/	Perceptions et expériences du TDM	1) Tous les cliniciens étaient conscients de la disponibilité du TDM mais 10 d'entre eux ne l'utilisaient pas en pratique clinique quotidienne. 2) <u>Cinq barrières ont été identifiées :</u> a. Défaut dans la reconnaissance du lien avec le problème clinique b. Défaut de compréhension de l'objectif des dosages de CR et d'ADA c. Manque de preuves robustes soutenant l'utilité du TDM d. Capacité insuffisante pour mettre en œuvre les tests localement e. Coûts supplémentaires associés aux dosages
Perry, 2018 ²¹ (Abstract)	Étude pilote pour la mise en place d'un service national de suivi pharmacologique en Ecosse	Rhumatologues prenant en charge des patients atteints de rhumatismes inflammatoires (PR, SpA, RP) traités par adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab ou rituximab	Analyser les CRF (<i>Clinical Request Form</i>) des échantillons reçus (n=96) pour comprendre les raisons du clinicien à utiliser le TDM en pratique clinique quotidienne	/	Justifications des demandes de TDM	1) Déterminer si une immunogénicité s'est produite ou si les CR sont trop basses (n=36) 2) Pour être confiant sur une réduction de posologie du biomédicament (n=28) 3) Pour switcher vers un biosimilaire (n=6) 4) Autres raisons (n=15)

Légendes : ADA (Anti-Drug Antibody) ; Anti-TNF (Anti-Tumor Necrosis Factor alpha) ; bDMARD (biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) ; CR (concentration résiduelle) ; CRF (Clinical Request Form) ; PR (Polyarthrite Rhumatoïde) ; RP (Rhumatisme psoriasique) ; SpA (Spondyloarthrite) ; TDM (Therapeutic Drug Monitoring)

Tableau 3 : Synthèse des études inclues dans la RQ 12 « de quelles données dispose-t-on concernant le point de vue des médecins à propos du TDM ? »

IV. Discussion

Notre revue de la littérature sur l'intérêt médico-économique du TDM des biomédicaments dans les rhumatismes inflammatoires de l'adulte n'a identifié que quatre articles. Compte tenu du type d'étude de ces références, il est délicat de pouvoir répondre à cette question. Les arguments soutenant une rentabilité du TDM des biomédicaments dans les rhumatismes inflammatoires de l'adulte sont, à l'heure actuelle, faibles. Les articles identifiés concernaient des études de modélisation ou rétrospectives.¹⁶⁻¹⁹

Dans les maladies inflammatoires chroniques des intestins (MICI), les données, bien que limitées, sont plus importantes. Celles-ci concordent sur la rentabilité du suivi pharmacologique des anti-TNF α . En 2013, dans une étude randomisée utilisant un algorithme décisionnel, Steenholdt *et al.* rapportaient une rentabilité du TDM de l'infliximab dans les maladies de Crohn. En effet, les coûts étaient abaissés de 34%, respectivement 6038€ dans le groupe avec TDM contre 9178€ dans le groupe contrôle ($p < 0,001$).²² En 2018, Guidi *et al.* reprenaient l'algorithme décisionnel de Steenholdt *et al.* dans une étude prospective comparant une stratégie basée sur le TDM à une cohorte historique. A 12 semaines, il était observé une augmentation de posologie moins importante dans le groupe avec TDM. En revanche il y avait d'avantage de rotation thérapeutique vers un autre anti-TNF α . Sur le plan économique, l'utilisation du TDM permettait une diminution des coûts de 15% soit 887€ par patient.²³ Une autre étude randomisée de 2015, menée par Vande Casteele *et al.*, concluait aussi à une rentabilité du TDM aussi bien dans la période d'optimisation de dose que dans celle d'entretien avec respectivement une réduction des coûts de 28% puis une différence de 300€ par an par patient.²⁴ Enfin, deux revues de 2017 et 2020, reprenant la majorité des études, concluaient à une rentabilité du TDM sans conséquence défavorable sur l'efficacité clinique.^{25,26}

Ces résultats issus des études dans les MICI concordent avec ceux retrouvés dans notre SLR à propos des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte. Ainsi, l'étude de modélisation de Krieckaert *et al.*, évaluant une stratégie thérapeutique basée sur la réponse clinique et la concentration d'adalimumab dans la polyarthrite rhumatoïde, concluait que la personnalisation du traitement permettait une réduction des coûts et un gain en QALYs dans 72% des cas. Après trois ans de traitement, l'ICER (incremental cost-effectiveness ratio) était calculé à -2450,50€ par patient pour chaque QALY gagnée.¹⁶ Une seconde étude de modélisation, publiée par Laine *et al.*, concluait là aussi à une possible diminution des coûts grâce au TDM à partir du moment où il affectait la décision thérapeutique chez 2 à 5% des patients.¹⁸

L'étude rétrospective publiée par Gonzalez-Fernandes *et al.*, comparant deux groupes de patients, l'un sans optimisation de traitement et l'autre avec une optimisation basée sur le TDM et la réponse clinique, rapportait un gain de plus d'un demi-million d'euros grâce au TDM. Ce résultat est toutefois à nuancer par l'absence de groupe contrôle où l'optimisation aurait été décidée sur les données cliniques seules. De plus, les coûts inhérents au TDM n'étaient pas pris en compte.¹⁹ Ces coûts ont d'ailleurs été étudiés par Jani *et al.* qui les ont estimés entre 50,52£ et 173,79£ par patient selon les conditions utilisées pour le dosage.¹⁷ Bien que les données disponibles dans les rhumatismes inflammatoires de l'adulte soient pauvres, elles concordent vers une possible rentabilité du TDM. De plus, il s'y ajoute la possibilité de réduire la posologie en cas de surexposition comme récemment démontrée dans la polyarthrite rhumatoïde.²⁷⁻²⁹ Si ces résultats venaient à être confirmés, l'impact médico-économique pourrait être considérable étant donné le coût des biomédicaments, même si l'introduction récente des biosimilaires en a permis une réduction non négligeable.³⁰

Il faut toutefois mettre en parallèle ces données avec la récente étude prospective, randomisée et multicentrique NOR-DRUM présentée à l'EULAR en 2020.³¹ Les auteurs ont testé l'hypothèse d'une supériorité du TDM par rapport à la pratique standard chez des patients débutant un traitement par infliximab pour un rhumatisme inflammatoire chronique (PR, SpA, Rhumatisme psoriasique), une MICI (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) ou un psoriasis cutané. La conclusion de cette étude, réalisée sur près de 400 patients, est que le TDM n'est pas supérieur à la pratique habituelle pour obtenir la rémission à la semaine 30. On peut toutefois reprocher aux auteurs d'avoir utilisé les mêmes objectifs de concentration d'infliximab à atteindre quelle que soit la pathologie, le seuil utilisé pour envisager la diminution de dose (8,1mg/L) étant également discutable. De plus, les auteurs n'ont pas présenté les résultats en termes de consommation d'infliximab, ce qui aurait pu permettre d'évaluer l'impact économique du TDM. En effet, une équivalence sur l'efficacité clinique associée à une rentabilité en termes de coût rendrait le TDM très pertinent.

Le principe du TDM est ancien. Dès les années 80, le suivi pharmacologique a été préconisé pour un large éventail de médicaments tel que la théophylline, la phénytoïne, les aminoglucosides, le lithium, les anticonvulsivants ou encore les anti-arythmiques comme la digoxine.^{32,33} Depuis, le TDM a été utilisé dans diverses situations cliniques, parfois à grande échelle, parfois dans un cadre plus restreint. Bien que le principe du suivi pharmacologique, décrit par Vožeh comme « *l'utilisation des concentrations de médicaments pour optimiser la dose de façon individuelle chez un patient* », soit le même pour tout médicament, le contexte

thérapeutique est quant à lui différent. Ainsi, pour analyser l'intérêt médico-économique du TDM, il est essentiel de prendre en considération la spécificité de chaque situation clinique tout en gardant en tête que cette diversité rend toute comparaison hasardeuse.¹⁴ Pour avoir un aperçu de la question, nous avons examiné quatre autres situations à savoir, i) les antibiotiques dans les infections bactériennes sévères, ii) les immunosuppresseurs dans la prévention du rejet d'organe, iii) la chimiothérapie dans le cancer et iv) les traitements dans les pathologies neuro-psychiatriques.

Dans les infections bactériennes, les données médico-économiques semblent limitées. Néanmoins, dès 1984, Vožeh rapportait déjà deux études suggérant une rentabilité du suivi pharmacologique des aminoglycosides dans les infections à bactéries gram négatives.¹⁴ D'autres études, citées dans la revue narrative de Bertino *et al.*, suivirent avec des conclusions similaires.³⁴ En 1999, Van Lent-Evers *et al.* concluaient que le TDM permettait une meilleure efficacité de l'antibiothérapie, une diminution du temps d'hospitalisation et de la néphrotoxicité, le tout permettant alors une réduction des coûts en comparaison à la pratique habituelle.³⁵ Aussi, bien que son but n'était pas l'intérêt économique du TDM, une revue systématique de la littérature de 2013 sur le TDM de la vancomycine, rapportait deux études indiquant une très probable rentabilité du TDM via la prévention de la néphrotoxicité liée à une surexposition notamment chez les patients de soins intensifs ou d'oncologie.³⁶ Ces données concordent avec une étude récente de Zhang *et al.* comparant deux groupes de 69 patients insuffisants rénaux traités par vancomycine, l'un avec utilisation du TDM et l'autre sans TDM. L'utilisation du suivi pharmacologique permettait une réduction de la néphrotoxicité ($p=0,021$) avec un ICER de 22,638¥ par épisode néphrotoxique.³⁷ Ainsi, dans ces situations d'infections bactériennes, où le pronostic vital est engagé à court terme, la réduction des coûts grâce au suivi sérique des médicaments semble principalement liée à la réduction des effets indésirables.

Dans le domaine de la transplantation, là aussi les études de rentabilité du TDM sont peu nombreuses. En 2010, Rousseau *et al.* ont étudié la rentabilité d'une posologie individualisée du mycophenolate mofetil (MMF) grâce au TDM. La comparaison de deux groupes de 65 patients montrait une légère augmentation du coût total dans le groupe avec TDM (47 477€ par an par patient contre 46 783€). En revanche, les auteurs constataient une diminution du risque d'échec thérapeutique (défini par le décès, la perte du greffon, le rejet aigue ou l'arrêt du MMF pour effets indésirables) dans ce groupe ($p<0,05$), avec un ICER de 3757€ par événement.³⁸

Dans les pathologies cancéreuses, quelques études de suivi pharmacologique ont permis de conclure à une rentabilité du TDM. Pour le 5-fluorouracile (5-FU), Féty *et al.* montraient qu'une adaptation personnalisée du traitement permettait une réduction des coûts de 14,6%.³⁹

Dans une autre étude plus récente, Goldstein *et al.* ont étudié à l'aide d'un modèle de Markov l'intérêt médico-économique du TDM du 5-FU dans les cancers colorectaux métastatiques. Le suivi pharmacologique du 5-FU permettait un gain de 2.03 QALYs pour un coût de 50,205\$ contre 1,46 QALYs pour 37,173\$ dans le groupe comparatif sans TDM. L'ICER était donc de 22,695\$ par QALY et restait <50,000\$ quel que soit le type d'analyse statistique, soit inférieur à la propension à payer (*Willingness To Pay* ou WTP) habituellement utilisée aux USA. Une autre analyse selon un modèle de Markov a été publiée dans le cadre du cancer du sein traité par tamoxifen. Celle-ci concluait à un gain de 0,0115 QALYs et 1564€ par patient grâce au suivi sérique de l'endoxifen, métabolite actif du tamoxifen.⁴⁰ En revanche, une récente étude suédoise de modélisation de Centanni *et al.*, étudiant le suivi pharmacologique des inhibiteurs de tyrosine kinase, retrouvait une rentabilité faible du TDM estimée à 173 150€ par QALY, soit des valeurs supérieures au WTP suédois de 57 000€. A noter cependant que l'utilisation d'un biomarqueur (ici sVEGFR-3) plutôt que la concentration sérique du médicament permettait une rentabilité plus importante estimée à 36 684€ par QALY.⁴¹ Enfin, une revue systématique très récente de juillet 2020, ayant retrouvé 11 références (6 articles et 5 abstracts), concluait en une cohérence des données pour la rentabilité du TDM. Celle-ci se manifestait soit grâce à un ICER sous le WTP (64%) ou grâce à une diminution des coûts.⁴²

Dans les maladies chroniques psychiatriques telles que la dépression ou les troubles psychotiques, là encore peu d'études de rentabilité du suivi pharmacologique sont disponibles. Elles semblent toutefois montrer une diminution des coûts de soins de santé.⁴³ En ce qui concerne la neurologie et surtout l'épilepsie, deux revues publiées en 2019 et 2020 ne font mention que de deux études montrant une rentabilité du TDM des anti-épileptiques.^{44,45}

En somme, la rentabilité du suivi pharmacologique est une question qui se pose depuis plus de trente ans. Déjà en 1990, Garder *et al.* écrivaient “ *TDM is often classified as a support service and therefore must illustrate its credibility [by cost-effectiveness and cost-benefit analyses] to survive*”.⁴⁶ A l'heure actuelle, les données sont pauvres dans l'ensemble des domaines d'utilisation du TDM et particulièrement en ce qui concerne les anticorps thérapeutiques dans les rhumatismes inflammatoires chroniques. Toutefois, la plupart des données, bien que critiquables, semblent converger vers une rentabilité de celui-ci. D'avantage d'efforts doivent donc être faits dans la conception d'essais cliniques randomisés pour évaluer l'impact économique du TDM des biomédicaments dans les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte. Bien que l'utilité clinique du TDM semble modérée, sa possible utilité économique pourrait devenir très intéressante et permettre d'importantes diminutions de coûts.

Concernant l'acceptabilité du TDM, second aspect de notre revue systématique, nous avons constaté un manque important de données. Bien que la décision partagée avec le patient soit considérée comme primordiale dans plusieurs recommandations européennes récentes, elle reste peu étudiée.^{47,48} Ses bénéfices, notamment sur l'observance ou la satisfaction du patient, ont pourtant été suggérés par diverses études.⁴⁹ De plus, les données concordent sur la préférence des patients d'être actifs dans leur prise en charge. Le TDM pouvant représenter des contraintes pour les patients, il semble indispensable d'étudier leur point de vue.

De même, les données concernant le point de vue des cliniciens à propos du TDM sont maigres. Cela est probablement lié au fait qu'aujourd'hui l'intérêt du TDM dans les rhumatismes inflammatoires chroniques reste controversé. Toutefois, dans d'autres pathologies telles que les maladies psychiatriques, quelques études ont mis en évidence la faible utilisation du TDM, avec une prévalence allant de 0,36% à 14,9%, malgré des indications d'utilisation relativement claires.^{50,51} Ainsi, si des données plus robustes viennent confirmer l'utilité du TDM, la dissémination de son utilisation représentera un nouveau défi.

Conclusion

Les données médico-économiques du TDM dans les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte sont faibles. Cependant, elles semblent toutes converger vers une possible rentabilité du TDM. Bien que les données de l'utilité clinique du TDM restent controversées, son impact économique potentiel justifie une évaluation précise du rapport coût-efficacité. De même, l'acceptabilité du TDM dans les rhumatismes inflammatoires est très peu étudiée. Des travaux dans ce domaine sont nécessaires auprès des praticiens et des patients.

Bibliographie

1. Smolen, J. S., Aletaha, D. & McInnes, I. B. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 388, 2023–2038 (2016).
2. Taurog, J. D., Chhabra, A. & Colbert, R. A. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N. Engl. J. Med.* 374, 2563–2574 (2016).
3. Ritchlin, C. T., Colbert, R. A. & Gladman, D. D. Psoriatic Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 376, 957–970 (2017).
4. Wright, K. T., Giardina, C. & Vella, A. T. Therapeutic targeting of the inflammome. *Biochem. Pharmacol.* 92, 184–191 (2014).
5. Medina, F. *et al.* Current Practice for Therapeutic Drug Monitoring of Biopharmaceuticals in Rheumatoid Arthritis: *Ther. Drug Monit.* 39, 364–369 (2017).
6. Medina, F. *et al.* Current Practice for Therapeutic Drug Monitoring of Biopharmaceuticals in Spondyloarthritis: *Ther. Drug Monit.* 39, 360–363 (2017).
7. Gils, A., Bertolotto, A., Mulleman, D., Bejan-Angoulvant, T. & Declerck, P. J. Biopharmaceuticals: Reference Products and Biosimilars to Treat Inflammatory Diseases. *Ther. Drug Monit.* 39, 308–315 (2017).
8. Fautrel, B. *et al.* Coûts d'utilisation des services de soins de santé imputables à la polyarthrite rhumatoïde en France : analyse d'une base de données représentative nationale. *Rev. Rhum.* 84, 42–46 (2017).
9. Sauer B.C. *et al.* Effectiveness and costs of biologics in veterans with rheumatoid arthritis. *Am. J. Pharm. Benefits* 7, 280–289 (2015).
10. Bouvenot, G. Les biothérapies dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte : des prix et des coûts à surveiller. Invitation à une plus large réflexion sur les prix des médicaments. *Bull. Académie Natl. Médecine* 202, 2053–2057 (2018).
11. Lo, J., Chan, L. & Flynn, S. A Systematic Review of the Incidence, Prevalence, Costs, and Activity/Work Limitations of Amputation, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Back Pain, Multiple Sclerosis, Spinal Cord Injury, Stroke, and Traumatic Brain Injury in the United States: A 2019 Update. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* S0003999320302161 (2020)

12. Dreesen, E., Bossuyt, P., Mulleman, D., Gils, A. & Pascual-Salcedo, D. Practical recommendations for the use of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Clin. Pharmacol. Adv. Appl.* Volume 9, 101–111 (2017).
13. Paintaud, G. *et al.* Rationale for Therapeutic Drug Monitoring of Biopharmaceuticals in Inflammatory Diseases: *Ther. Drug Monit.* 39, 339–343 (2017).
14. Voieh, S. Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring. 10.
15. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
16. Krieckaert, C. L. M. *et al.* Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. *Ann. Rheum. Dis.* 74, 361–368 (2015).
17. Jani, M. *et al.* A microcosting study of immunogenicity and tumour necrosis factor alpha inhibitor drug level tests for therapeutic drug monitoring in clinical practice. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 55, 2131–2137 (2016).
18. Laine, J., Puolakka, K., Jokiranta, S., Eklund, K. & Väkeväinen, M. Cost-effectiveness of routine measuring of serum drug concentrations and anti-drug antibodies in treatment of rheumatoid arthritis patients with TNF- α blockers. *Biol. Targets Ther.* 67 (2016)
19. González-Fernández, M. *et al.* Cost evolution of biological agents for the treatment of spondyloarthritis in a tertiary hospital: influential factors in price. *Int. J. Clin. Pharm.* 40, 1528–1538 (2018).
20. Gavan, S. P., Daker-White, G., Payne, K. & Barton, A. AB1264 Barriers against testing anti-tnf drug levels and anti-drug antibodies in routine clinical practice. in *Public health, health services research and health economics* 1726.3-1727 (BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism, 2018).
21. Perry, M. E. SAT0194 Significant overtreatment with biological drugs is common in routine care for patients where serum drug levels are monitored. in *Saturday, 16 JUNE 2018* 958.1-958 (BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism, 2018).
22. Steenholdt, C. *et al.* Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 63, 919–927 (2014).

23. Guidi, L. *et al.* Therapeutic Drug Monitoring is More Cost-Effective than a Clinically Based Approach in the Management of Loss of Response to Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: An Observational Multicentre Study. *J. Crohns Colitis* (2018)
24. Vande Casteele, N. *et al.* Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 148, 1320-1329.e3 (2015).
25. Martelli, L., Olivera, P., Roblin, X., Attar, A. & Peyrin-Biroulet, L. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J. Gastroenterol.* 52, 19–25 (2017).
26. Yao, J., Jiang, X. & You, J. H. S. A Systematic Review on Cost-effectiveness Analyses of Therapeutic Drug Monitoring for Patients with Inflammatory Bowel Disease: From Immunosuppressive to Anti-TNF Therapy. *Inflamm. Bowel Dis.* 26, 1233–1242 (2020).
27. l’Ami, M. J. *et al.* Successful reduction of overexposure in patients with rheumatoid arthritis with high serum adalimumab concentrations: an open-label, non-inferiority, randomised clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 77, 484–487 (2018).
28. Mulleman, D. & Balsa, A. Adalimumab concentration-based tapering strategy: as good as the recommended dosage. *Ann. Rheum. Dis.* 77, 473–475 (2018).
29. Marotte, H., Rinaudo-Gaujous, M., Petiet, C., Fautrel, B. & Paul, S. Tapering without relapse in rheumatoid arthritis patients with high TNF blocker concentrations: data from STRASS study. *Ann. Rheum. Dis.* 79, e81–e81 (2020).
30. Gils, A. Combining Therapeutic Drug Monitoring with Biosimilars, a Strategy to Improve the Efficacy of Biologicals for Treating Inflammatory Bowel Diseases at an Affordable Cost. *Dig. Dis.* 35, 61–68 (2017).
31. Syversen, S. W. *et al.* OP0017 Therapeutic drug monitoring compared to standard treatment of patients starting infliximab therapy : results from a multicentre randomised trial of 400 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 79, 12 (2020).
32. What Therapeutic Drugs should be Monitored? *The Lancet* 326, 309–310 (1985).
33. McLeod, D. C. & Taylor, W. J. Therapeutic Drug Monitoring as a Standard of Care. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 19, 473–474 (1985).
34. Bertino, J. S., Rodvold, K. A. & Destache, C. J. Cost Considerations in Therapeutic Drug Monitoring of Aminoglycosides: *Clin. Pharmacokinet.* 26, 71–81 (1994).

35. van Lent-Evers, N. A. E. M., Mathôt, R. A. A., Geus, W. P., van Hout, B. A. & Vinks, A. A. T. M. M. Impact of Goal-Oriented and Model-Based Clinical Pharmacokinetic Dosing of Aminoglycosides on Clinical Outcome: A Cost-Effectiveness Analysis: *Ther. Drug Monit.* 21, 63–73 (1999).
36. Ye, Z.-K., Tang, H.-L. & Zhai, S.-D. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 8, e77169 (2013).
37. Zhang, Y. *et al.* Therapeutic Drug Monitoring Coupled With Bayesian Forecasting Could Prevent Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in Renal Insufficiency Patients: A Prospective Study and Pharmacoeconomic Analysis. *Ther. Drug Monit.* 42, 600–609 (2020).
38. Rousseau, A. *et al.* Cost-Effectiveness Analysis of Individualized Mycophenolate Mofetil Dosing in Kidney Transplant Patients in the APOMYGRE Trial: *Transplantation* 89, 1255–1262 (2010).
39. Fety, R. *et al.* Clinical impact of pharmacokinetically-guided dose adaptation of 5-fluorouracil: results from a multicentric randomized trial in patients with locally advanced head and neck carcinomas. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 4, 2039–2045 (1998).
40. van Nuland, M. *et al.* Cost-effectiveness of monitoring endoxifen levels in breast cancer patients adjuvantly treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res. Treat.* 172, 143–150 (2018).
41. Centanni, M. & Friberg, L. E. Model-Based Biomarker Selection for Dose Individualization of Tyrosine-Kinase Inhibitors. *Front. Pharmacol.* 11, 316 (2020).
42. Vithanachchi, D. T., Maujean, A., Downes, M. J. & Scuffham, P. A comprehensive review of economic evaluations of therapeutic drug monitoring interventions for cancer treatments. *Br. J. Clin. Pharmacol.* bcp.14494 (2020)
43. Ostad Haji, E., Hiemke, C. & Pfuhlmann, B. Therapeutic Drug Monitoring for Antidepressant Drug Treatment. *Curr. Pharm. Des.* 18, 5818–5827 (2012).
44. Al-Roubaie, Z., Guadagno, E., Ramanakumar, A. V., Khan, A. Q. & Myers, K. A. Clinical utility of therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: Systematic review. *Neurol. Clin. Pract.* 10.1212/CPJ.0000000000000722 (2019)
45. Johannessen Landmark, C., Johannessen, S. I. & Patsalos, P. N. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 16, 227–238 (2020).

46. Gardner, D. M. & Hardy, B. G. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring. *Can. J. Hosp. Pharm.* 43, 7–12, xii (1990).
47. Smolen, J. S. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* annrheumdis-2019-216655 (2020)
48. Gossec, L. *et al.* EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 79, 700–712 (2020).
49. Lofland, J. *et al.* Shared decision-making for biologic treatment of autoimmune disease: influence on adherence, persistence, satisfaction, and health care costs. *Patient Prefer. Adherence* Volume 11, 947–958 (2017).
50. Wallerstedt, S. M. & Lindh, J. D. Prevalence of Therapeutic Drug Monitoring for Antidepressants and Antipsychotics in Stockholm, Sweden: A Longitudinal Analysis. *Ther. Drug Monit.* 37, 461–465 (2015).
51. Ooba, N. *et al.* Prevalence of Therapeutic Drug Monitoring for Lithium and the Impact of Regulatory Warnings: Analysis Using Japanese Claims Database. *Ther. Drug Monit.* 40, 252–256 (2018).

Annexes

Annexe 1: *Formule de recherche MedLine*

((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Spondylarthritis"[Mesh]) OR "Arthritis, Psoriatic"[Mesh]) AND (((((((("Drug Monitoring"[Mesh] OR "Antirheumatic Agents/blood"[Mesh]) OR "Biosimilar Pharmaceuticals"[Mesh]) OR ("Antibodies, Monoclonal/blood"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal/economics"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal/pharmacokinetics"[Mesh])) OR ("Receptors, Tumor Necrosis Factor/blood"[Mesh] OR "Receptors, Tumor Necrosis Factor/economics"[Mesh] OR "Receptors, Tumor Necrosis Factor/pharmacokinetics"[Mesh])) OR ("Tumor Necrosis Factor-alpha/blood"[Mesh] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/economics"[Mesh] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/pharmacokinetics"[Mesh])) OR ("Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/blood"[Mesh] OR "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/economics"[Mesh] OR "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/pharmacokinetics"[Mesh])) OR ("Abatacept/blood"[Mesh] OR "Abatacept/economics"[Mesh])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Dutch[lang] OR French[lang] OR Norwegian[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms]))

Annexe 2: Formule de recherche PubMed

((((((((((((((((((((((("Spondylarthritis"[Mesh] OR "Spondylarthritis"[All Fields]) OR "spondylarthropathy"[All Fields]) OR "spondylarthropathies"[All Fields]) OR "spondyloarthritides"[All Fields]) OR "spondylarthritides"[All Fields]) OR "spondyloarthropathy"[All Fields]) OR "axial spondyloarthritis"[All Fields]) OR "axial spondylitis"[All Fields]) OR "axial spondylarthritis"[All Fields]) OR (peripheral[All Fields] AND ("spondylitis"[MeSH Terms] OR "spondylitis"[All Fields]))) OR "peripheral spondylarthritis"[All Fields]) OR "ankylosing Spondylarthritis"[All Fields]) OR "ankylosing Spondylarthritides"[All Fields]) OR "ankylosing spondylitis"[All Fields]) OR "spondylarthritis ankylopoietica"[All Fields]) OR "spondylitis ankylopoietica"[All Fields]) OR "marie-strumpell spondylitis"[All Fields]) OR "marie strumpell spondylitis"[All Fields]) OR "marie strumpell disease"[All Fields]) OR "bechterew disease"[All Fields]) OR ("spondylarthropathies"[MeSH Terms] OR "spondylarthropathies"[All Fields] OR ("bechterew"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]))) OR "bechterew's syndrome"[All Fields]) OR "bechterew's disease"[All Fields]) OR "marie-strumpell disease"[All Fields]) OR ("spondylitis, ankylosing"[MeSH Terms] OR ("spondylitis"[All Fields] AND "ankylosing"[All Fields]) OR "ankylosing spondylitis"[All Fields] OR ("ankylosing"[All Fields] AND "spondyloarthritides"[All Fields]))) OR "ankylosing spondyloarthritis"[All Fields]) OR "peripheral spondyloarthritis"[All Fields]) OR (((((((((((("Arthritis, Psoriatic"[Mesh] OR "psoriatic arthritis"[All Fields]) OR "psoriasis arthritis"[All Fields]) OR psoriatic[All Fields]) OR (("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields]) AND arthritic[All Fields])) OR "arthritic psoriasis"[All Fields]) OR "psoriatic arthropathy"[All Fields]) OR "psoriatic arthropathies"[All Fields]) OR (("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields]) AND ("joint diseases"[MeSH Terms] OR ("joint"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "joint diseases"[All Fields] OR "arthropathies"[All Fields]))) OR "psoriasis arthropathy"[All Fields]) OR "psoriasis arthropathica"[All Fields]) OR (psoriatic[All Fields] AND arthropathica[All Fields])) OR "psoriatic rheumatism"[All Fields]) OR (("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields]) AND ("rheumatic diseases"[MeSH Terms] OR ("rheumatic"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "rheumatic diseases"[All Fields] OR "rheumatism"[All Fields]))) OR (((((((((((rheumatoid[All Fields] AND ("arthritis"[MeSH Terms] OR "arthritis"[All Fields] OR "polyarthritides"[All Fields])) OR "rheumatoid arthritides"[All Fields]) OR (rheumatoid[All Fields] AND ("joint diseases"[MeSH Terms] OR ("joint"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "joint diseases"[All Fields] OR

"arthropathies"[All Fields])) OR (rheumatoid[All Fields] AND polyarthropathies[All Fields]))
 OR (rheumatoid[All Fields] AND polyarthropathy[All Fields])) OR "rheumatoid
 arthropathy"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritic"[All Fields]) OR (rheumatoid[All Fields]
 AND polyarthritic[All Fields])) OR "rheumatoid polyarthrititis"[All Fields]) OR "rheumatoid
 arthritis"[All Fields]) OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh])) AND ((((((("antidrug antibody"[All
 Fields] OR "antidrug antibodies"[All Fields]) OR "ADA"[All Fields]) OR "ADAs"[All Fields])
 OR "anti-drug antibody"[All Fields]) OR "anti-drug antibodies"[All Fields]) OR
 (((((((((((((((((((((((("Drug Monitoring"[Mesh] OR "drug monitoring"[All Fields]) OR "drug
 level"[All Fields]) OR "drug levels"[All Fields]) OR "serum level"[All Fields]) OR "serum
 levels"[All Fields]) OR "serum concentration"[All Fields]) OR "serum concentrations"[All
 Fields]) OR "drug concentration"[All Fields]) OR "drug concentrations"[All Fields]) OR
 "therapeutic drug monitoring"[All Fields]) OR "TDM"[All Fields]) OR "drug
 measurement"[All Fields]) OR "drug measurements"[All Fields]) OR "plasma
 concentration"[All Fields]) OR "plasma concentrations"[All Fields]) OR "trough levels"[All
 Fields]) OR "trough level"[All Fields]) OR "trough concentration"[All Fields]) OR "trough
 concentrations"[All Fields]) OR "therapeutic range"[All Fields]) OR "concentration effect"[All
 Fields]) OR "concentration-effect"[All Fields]) OR "concentration-response"[All Fields]) OR
 "concentration response"[All Fields])))) AND (((((((((((((((((((((((("biosimilar"[All
 Fields] OR "anti tnf"[All Fields]) OR "anti-tnf"[All Fields]) OR "Biosimilar
 Pharmaceuticals"[Mesh]) OR "biosimilars"[All Fields]) OR ("Tumor Necrosis Factor-
 alpha/blood"[Mesh] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/economics"[Mesh] OR "Tumor
 Necrosis Factor-alpha/pharmacokinetics"[Mesh])) OR "TNFalpha"[All Fields]) OR "anti-
 TNF"[All Fields]) OR "antiTNF"[All Fields]) OR "anti TNF"[All Fields]) OR "anti
 TNFalpha"[All Fields]) OR "anti-TNFalpha"[All Fields]) OR "anti-TNF-alpha"[All Fields])
 OR "anti-TNF alpha"[All Fields]) OR "anti TNF alpha"[All Fields]) OR "biological
 treatments"[All Fields]) OR "biological treatment"[All Fields]) OR "biotherapy"[All Fields])
 OR "monoclonal antibody"[All Fields]) OR "monoclonal antibodies"[All Fields]) OR "tumor
 necrosis factor alpha"[All Fields]) OR "bDMARDs"[All Fields]) OR "bDMARD"[All Fields])
 OR "biological disease modifying anti-rheumatic drugs"[All Fields]) OR "biological disease
 modifying anti-rheumatic drug"[All Fields]) OR "biopharmaceuticals"[All Fields]) OR
 "biopharmaceutical"[All Fields]) OR "TNF inhibitor"[All Fields]) OR "TNF inhibitors"[All
 Fields]) OR "TNF-inhibitors"[All Fields]) OR "TNF-inhibitor"[All Fields]) OR ("Antibodies,
 Monoclonal/blood"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal/economics"[Mesh] OR "Antibodies,
 Monoclonal/pharmacokinetics"[Mesh])) OR (((((((((((("sarilumab"[All Fields] OR

"infliximab"[All Fields]) OR "ixekizumab"[All Fields]) OR "secukinumab"[All Fields]) OR "ustekinumab"[All Fields]) OR "tocilizumab"[All Fields]) OR "anakinra"[All Fields]) OR "abatacept"[All Fields]) OR "adalimumab"[All Fields]) OR "etanercept"[All Fields]) OR "certolizumab"[All Fields]) OR "golimumab"[All Fields]) OR "rituximab"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang] OR Norwegian[lang] OR Spanish[lang])) AND "adult"[MeSH Terms])

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized loop followed by a horizontal line.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

LE MÉLÉDO Guillaume

50 pages – 3 tableaux – 4 figures – 2 annexes

Résumé :

Objectif : Étudier l'intérêt médico-économique et les points de vue des soignants et des patients vis à vis du suivi thérapeutique pharmacologique ou « *Therapeutic Drug Monitoring* » (TDM) des biomédicaments dans les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte.

Matériels et méthodes : Les questions de recherche ont été définies par un groupe européen créé par la European League Against Rheumatism (EULAR). Une revue systématique de la littérature (SLR) a été effectuée selon les recommandations Cochrane à partir des bases de données PUBMED, MEDLINE, COCHRANE et EMBASE. La période d'inclusion portait jusqu'à janvier 2020. Les abstracts des congrès EULAR et ACR (American College of Rheumatology) de 2018 et 2019 ont aussi été analysés. Les études retenues étaient celles qui permettaient de répondre spécifiquement aux différentes questions de recherche. Les données étaient alors extraites et retranscrites dans des tables de synthèse. Les résultats présentés ici portent sur les aspects médico-économiques et d'acceptabilité du TDM.

Résultats : Quatre questions de recherche, 2 sur l'intérêt médico-économique et 2 sur l'acceptabilité du TDM, ont été définies par la EULAR study group. La SLR a permis d'identifier 1939 articles parmi lesquels seules 4 références ont été retenues pour répondre aux deux questions concernant l'intérêt médico-économique. Seuls deux abstracts ont été inclus pour répondre à la question de l'acceptabilité selon le point de vue des soignants. Aucune étude n'a été retrouvée pour répondre à la question de l'acceptabilité selon le point de vue des patients.

Conclusion : Les données de la littérature concernant l'intérêt médico-économique et d'acceptabilité du TDM des biomédicaments dans les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte sont maigres. Les articles inclus suggèrent un intérêt médico-économique potentiel de l'utilisation du TDM. L'acceptabilité du TDM n'est quasiment pas étudiée à ce jour.

Mots clefs : Therapeutic Drug Monitoring ; biomédicaments ; rhumatismes inflammatoires ; coût-efficacité ; acceptabilité

Jury :

Président du Jury : Professeur Philippe GOUPILLE

Directeur de thèse : Professeur Denis MULLEMAN

Membres du Jury : Professeur Pascal RICHETTE

Docteur Laurence PICON

Docteur Solène BRUNET-HOUDARD

Date de soutenance : 04 septembre 2020