

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Saad Dahlab - Blida 1
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



Thèse d'exercice de fin d'études
Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

**Rupture de Stock d'Imatinib au Cours de la Pandémie
de Covid-19 : Impact sur les Réponses Thérapeutiques
des Patients Atteints de Leucémie Myéloïde Chronique**

Session : Juillet 2022

Soutenue par

BAKHTI Asma

BELAICHE Fatma

Devant le jury composé de :

Présidente : Dr. A. BRIKI Maitre-assistante en Pharmacologie – Université Blida 1
Pharmacie Principale – CHU Frantz Fanon de Blida

Promotrice : Pr. K. REGGABI Maitre de Conférences A en Pharmacologie – Université Blida 1
Principale – CHU Frantz Fanon de Blida

Co-Promotrice : Pr.A. BOUCHAKOUR Maître de Conférences A en Hématologie – Université Blida 1
Service d'Hématologie – CLCC Zabana de Blida

Examinatrice : Dr. N. HERROUG Pharmacienne Spécialiste en Pharmacologie – CHU Frantz
Fanon de Blida

Remerciements

On remercie Dieu de tout puissant de nous avoir donné la sante et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

*Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Pr K. REGGABI**, on la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant la préparation de ce mémoire.*

*Merci tout particulier à Madame le **Pr A. BOUCHAKOUR**, Co-promotrice de notre thèse d'exercice, qui a suivi et encouragé notre parcours du début à la fin. Merci d'avoir partagé avec nous votre expérience et vos réflexions.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury **Dr A.Briki** et **Dr N.Herroug** pour l'intérêt qu'elles ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

A tous les médecins ainsi que les pharmaciens que nous avons interrogés, vous nous avez ouvert votre porte et vous avez répondu à nos interrogations avec une vive attention et votre accueil était chaleureux. On vous remercie de tout cœur :

***Monsieur le Pr M.BRADAÏ**, Chef de Service d'Hématologie du CLCC Zabana de Blida, Vous nous avez accordé votre confiance en nous ouvrant les portes de votre service d'Hématologie, dans le cadre de la réalisation de ce travail. Nous y avons beaucoup appris sur la leucémie myéloïde chronique.*

***Monsieur le Pr M.RAMAOUN**, Chef de Service d'Hématologie du CHU de Blida ; Nous voulons vous remercier également pour votre précieuse collaboration et disponibilité.*

***Au Dr H. OUABEL**, hématologue au niveau du service d'Hématologie du CHU de Blida ; Nous vous remercions chaleureusement pour votre soutien dans la réalisation de ce travail.*

*Nous exprimons également nos sincères remerciements à **Madame H.Chennoufi** directrice technique de la PCH pour son aide précieuse et sa patience.*

***Au Dr DJOUAH** pharmacienne hospitalière au niveau du CLCC Zabana de Blida*

Et enfin que toute personne qui a participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire soit sincèrement remerciée et que les enseignants qui ont participé à nos formations soient sincèrement remerciés également.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

À mes parents pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

À mes frères et sœurs.

À tous ceux qui me sont chers.

Asma

Dédicace

Je dédie ce travail :

À mes parents qui m'ont soutenue et encouragée durant ces années d'études.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

À mes frères, Mohamed et Ishak. A mes sœurs, Asma et Waffa qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotions lors de la réalisation de ce travail. Ils m'ont chaleureusement supportée et encouragée tout au long de mon parcours.

À ma famille, mes proches et à tous ceux qui me sont chers.

À mes amies : Fadoua et Louiza qui m'ont toujours encouragée, et à qui je souhaite plus de succès

Fatma

Table des matières

Remerciements	i
Liste des figures	xxiv
Liste des tableaux	xxiv
Liste des annexes	xxvi
Liste des abréviations	xxvii
Introduction.....	1
Partie théorique.....	2
Chapitre 1-Imatinib, première thérapie ciblée orale.....	3
1.1.Historique.....	3
1.2.Concepts des thérapies ciblées	4
1.2.1.Classification des thérapies ciblées	4
1.2.2.Inhibiteurs de tyrosine-kinases (ITK)	6
1.2.3.Inhibiteurs de tyrosine kinases commercialisés en Algérie	7
1.3.Imatinib	8
1.3.1.Structure chimique	8
1.3.1.1.Dénomination Commune Internationale (DCI).....	8
1.3.1.2. Nom chimique.....	8
1.3.1.3. Nom IUPAC	8
1.3.1.4. Synonymes.....	8
1.3.1.5. Formule moléculaire.....	8
1.3.1.6.Formule structurelle	8
1.3.2. Propriétés physicochimiques	9
1.3.2.1.Description	9
1.3.2.2.Poids moléculaire	9

1.3.2.3.Solubilité	9
1.3.2.4.Coefficient de distribution.....	9
1.3.2.5. Point de fusion.....	9
1.3.2.6. PH.....	9
1.3.2.7.Pka.....	9
1.3.3.Forme pharmaceutique et présentation	9
1.3.4. Pharmacocinétique.....	10
1.3.5. Pharmacodynamie.....	11
1.3.6. Indications.....	12
1.3.7.Contre-indications	13
1.3.8.Effets indésirables et leur surveillance	14
1.3.9.Mises en garde et précautions d'emploi chez les populations particulières.....	16
1.3.10.Interactions médicamenteuses	18
1.4.Circuit d'acquisition de l'imatinib au niveau de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux en Algérie.....	19
1.4.1.Définition des besoins	19
1.4.2.Commande.....	19
1.4.3.Approvisionnement technique	19
1.4.4.Réception.....	19
1.4.5.Stockage	20
1.4.6.Distribution.....	20
1.4.7.Dispensation.....	20

Chapitre 2-Traitement de la leucémie myéloïde chronique par l’imatinib.....	21
2.1.Rappel historique et définition de la leucémie myéloïde chronique	21
2.2.Epidémiologie.....	22
2.3.Etiologies	23
2.4.Physiopathologie.....	23
2.4.1.Gène BCR-ABL et protéine de fusion	23
2.4.2.Voies de signalisation intracellulaire conduisant à la leucémogénèse.....	24
2.5.Présentation clinique	25
2.5.1.Phase chronique	26
2.5.2.Phase accéléré	27
2.5.3.Phase d’acutisation ou crise blastique	27
2.6. Diagnostic.....	28
2.6.1. Diagnostic biologique	28
2.6.1.1. Diagnostic cytologique	28
2.6.1.2. Diagnostic cytogénétique	28
2.6.1.3. Diagnostic moléculaire	29
2.6.2.Facteurs pronostiques	29
2.7. Traitement.....	30
2.7.1.Evolution du traitement de la LMC au fil du temps.....	30
2.7.2.Protocole thérapeutique de la leucémie myéloïde chronique.....	31
2.7.2.1. Traitement de la phase chronique de la LMC	31
2.7.2.2. Traitement de la phase d’accélération et de la phase blastique de la LMC	32

2.7.2.3. Traitement de la maladie résistante.....	33
2.7.2.4. Traitement des patients qui ne tolèrent pas les inhibiteurs de Tyrosine-kinase.....	33
2.7.2.5. Traitement de première ligne de la LMC de l'enfant	34
2.8. Suivi de la réponse au traitement	35
2.8.1. Utilité clinique de la RT-PCR dans le suivi thérapeutique des ITK.....	36
2.8.2. Dosage plasmatique	38
Chapitre 3- Pandémie de COVID-19 et ruptures de stock de médicaments.....	39
3.1. Généralités sur la Pandémie de COVID-19	39
3.2. Coronavirus.....	39
3.3. COVID-19	40
3.3.1. Symptômes de la maladie Covid-19.....	40
3.3.2. Personnes les plus à risque.....	41
3.3.3. Protocoles thérapeutiques	41
3.3.3.1. Dans le monde.....	41
3.3.3.1.1. Forme bénigne.....	41
3.3.3.1.2. Forme modérée.....	41
3.3.3.1.3. Forme sévère ou critique	42
3.3.3.1.4. Vaccins contre la COVID-19.....	42
3.3.3.2. En Algérie	43
3.3.3.2.1. Traitement spécifique	44
3.3.3.2.2. Traitement alternatif	44
3.3.3.2.3. Traitement cortisonique	44
3.3.3.2.4. Traitement anticoagulant	45

3.3.3.2.5. Antibiothérapie.....	45
3.3.3.2.6. Traitement de la détresse respiratoire aiguë et la phase hyper-inflammatoire de l'infection.....	46
3.3.3.2.7. Vaccins anti COVID-19 utilisés en Algérie.....	46
3.4. Impact de la pandémie de COVID-19 sur les échanges commerciaux dans le monde.....	46
3.5. Impact de la pandémie de COVID-19 sur le marché pharmaceutique dans le monde.....	47
3.6. Apparition de la pandémie COVID-19 en Algérie et ses impacts sur la disponibilité de l'imatinib.....	48
3.6.1. Apparition de la pandémie COVID-19 en Algérie	48
3.6.2. Impact de la pandémie COVID 19 sur le marché pharmaceutique algérien.....	49
Partie Pratique	51
1. Présentation et objectifs	52
2. Matériels et méthodes.....	52
2.1. Matériels.....	52
2.2. Méthodes.....	53
3. Résultats et discussion.....	55
3.1. Première partie :Présentation des mouvements des spécialités à base d'imatinib entre la Pharmacie Centrale des Hôpitaux et les pharmacies hospitalières.....	55
3.1.1. Pharmacie du CLCC Zabana de Blida.....	55
3.1.1.1. Répartition des quantités d'imatinib commandées, reçues et sorties par année des janvier 2019 à juin 2022.....	55
3.1.1.2. Répartition des quantités mensuelles moyennes d'imatinib commandées, reçues et sorties par année de janvier 2019 à juin 2022.....	58

3.1.1.3. Répartition des quantités d’imatinib commandées, reçues et sorties par mois pour chaque année de janvier 2019 à juin 2022.....	59
3.1.2. Pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida.....	64
3.1.2.1. Répartition des quantités mensuelles moyennes d’imatinib commandées, reçues et sorties par année de janvier 2019 à juin 2022.....	64
3.1.2.2. Répartition des quantités mensuelles moyennes d’imatinib commandées, reçues et sorties par année de janvier 2019 à juin 2022.....	67
3.1.2.3. Répartition des d’imatinib commandées, reçues et sorties par mois pour chaque année de janvier 2019 à juin 2022.....	69
3.2. Seconde partie : Etude rétrospective évaluant l’impact des ruptures de stock d’imatinib observées au cours de la pandémie de Covid-19 sur la réponse au traitement des patients atteints de LMC.....	74
3.2.1. Service d’Hématologie de l’EHS CLCC Zabana de Blida.....	74
3.2.1.1. Analyse descriptive de l’échantillon.....	74
3.2.1.1.1. Sexe.....	75
3.2.1.1.2. Age.....	75
3.2.1.1.3. Données relatives au poids et à la taille des Patients.....	76
3.2.1.1.4. Répartition selon la wilaya.....	77
3.2.1.1.5. Niveau d’instruction.....	78
3.2.1.2. Données diagnostiques.....	79
3.2.1.2.1. Présence de splénomégalie.....	79
3.2.1.2.2. Nombre des globules blancs au diagnostic.....	79
3.2.1.2.3. Myélogramme.....	81

3.2.1.2.4.Diagnostic cytogénétique.....	81
3..2.1.2.5.Biologie moléculaire.....	82
3 .2.1.2.6.Phase de la maladie.....	82
3.2.1.2.7. Scores pronostics.....	83
3.2.1.3. Traitement.....	86
3.2.1.3.1. Posologie initiale.....	86
3.2.1.3.2. Posologie au moment de l'étude.....	87
3.2.1.3.3. Année de début de traitement par imatinib dans notre échantillon.....	89
3.2.1.3.4. Durée de traitement au moment de début de l'étude.....	90
3.2.1.3.5. Durée de traitement au moment de la fin de l'étude.....	91
3.2.1.4.Arrêt de traitement.....	92
3.2.1.4.1.Interruption momentanée de traitement par imatinib.....	92
3.2.1.4.2.Causes de l'interruption momentanée d'imatinib.....	93
3.2.1.4.3.Période d'arrêt du traitement à cause de la rupture d'imatinib.....	94
3.2.1.4.4.Durée cumulée d'arrêt d'imatinib à cause de la rupture	95
3.2.1.4.5. Durée de traitement des patients ayant interrompu leur traitement au moment de la rupture de stock d'imatinib.....	96
3.2.1.4.6.Switchs vers les inhibiteurs de tyrosine-kinases de Seconde génération.....	97
3.2.1.5.Suivi de la réponse au traitement.....	98
3.2.1.5.1.Réponse hématologique	98
3.2.1.5.2.Perte de la réponse hématologique complète.....	101
3.2.1.5.3.Réponse moléculaire.....	102
3.2.1.6.Illustration des conséquences de la rupture d'imatinib par un cas clinique.....	104
3.2.2. Service d'Hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida.....	106

3.2.2.1. Analyse descriptive de l'échantillon.....	106
3.2.2.1.1.Sexe.....	106
3.2.2.1.2. Age.....	107
3.2.2.1.3. Poids et taille.....	108
3.2.2.1.4. Wilaya.....	108
3.2.2.1.5. Niveau d'instruction.....	109
3.2.2.2.Données diagnostiques.....	110
3.2.2.2.1.Présence d'une splénomégalie.....	110
3.2.2.2.2.Nombre de globules blancs au diagnostic.....	111
3.2.2.2.3.Myélogramme.....	112
3.2.2.2.4.Diagnostic cytogénétique.....	112
3.2.2.2.5.Biologie moléculaire.....	113
3.2.2.2.6.Phase de la maladie au diagnostic.....	113
3.2.2.2.7.Scores pronostics.....	114
3.2.2.3. Traitement.....	114
3.2.2.3.1.Posologie initiale.....	114
3.2.2.3.2.Posologie au moment de l'étude.....	115
3.2.2.3.3.Année de début du traitement par l'imatinib.....	116
3.2.2.3.4.Durée de traitement au moment du début de l'étude.....	117
3.2.2.3.5.Durée de traitement au moment de la clôture de l'étude.....	118
3.2.2.4.Arrêt de traitement.....	119
3.2.2.4.1.Interruption momentanée du traitement.....	119
3.2.2.4.2.Causes d'interruption du traitement.....	120
3.2.2.4.3.Période d'arrêt de traitement par l'imatinib.....	121
3.2.2.4.4. Durée cumulée de l'arrêt du traitement par l'imatinib.....	122

3.2.2.4.5. Durée de traitement des patients qui ont arrêté leur traitement au moment de la rupture de stock.....	123
3.2.2.5. Suivi de la réponse au traitement.....	124
3.2.2.5.1. Réponse hématologique de l'ensemble des patients.....	124
3.2.2.5.2. Réponse hématologique des patients qui ont arrêté leur traitement	
Par imatinib avant la rupture	125
3.2.2.5.3. Perte de la réponse hématologique complète.....	126
3.2.2.5.4. Réponse moléculaire.....	127
Conclusion.....	129
Bibliographie.....	I
Annexes.....	XI
Résumé	XXIX

Liste des figures

Figure 1 :	Principales cibles moléculaires des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de tyrosine kinase.....	5
Figure 2 :	Structure chimique de mésylate d'imatinib.....	8
Figure 3 :	Mécanisme d'action de l'imatinib sur BCR-ABL.....	12
Figure 4 :	Chromosome Philadelphie. La translocation réciproque t (9;22)entraîne la formation d'un chromosome 22 de taille plus petite, appelé : chromosome Philadelphie qui porte un gène de fusion spécifique BCR ABL	22
Figure 5 :	Le gène chimérique BCR-ABL.....	24
Figure 6 :	Voies de signalisation cellulaire.....	25
Figure 7 :	Schéma de l'évolution de la LMC (Ph+: correspond au chromosome Philadelphie : correspond aux anomalies génétiques additionnelles).....	26
Figure 8 :	Les grandes étapes de l'évolution du traitement de la leucémie myéloïde chronique.....	31
Figure9 :	Concentrations plasmatiques dosées chez les patients après la prise d'imatinib avec prédiction de la moyenne prévue de la population (ligne continue) et intervalle de prédiction de 90% (lignes traitillées).....	38
Figure 10 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d'imatinib 400 mg de janvier 2019 à juin 2022, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida.....	55
Figure 11 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d'imatinib 100mg de janvier 2019 à juin 2022, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida.....	56

Figure 12 :	Répartition des quantités mensuelles moyennes par année, commandées, reçues et sorties d’imatinib 400 mg de janvier 2019 à juin 2022, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida.....	58
Figure 13 :	Répartition des quantités mensuelles moyennes par année, commandées, reçues et sorties d’imatinib 100 mg de janvier 2019 à juin 2022, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida.....	58
Figure 14 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 400 mg par mois pour l’année 2019, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida.....	59
Figure 15 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 100 mg par mois pour l’année 2019, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida.....	60
Figure 16 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 400 mg par mois pour l’année 2020, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana Blida.....	60
Figure 17 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 100 mg par mois pour l’année 2020, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida.....	61
Figure 18 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 400 mg par mois pour l’année 2021, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida.....	61
Figure 19 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 100 mg par mois pour l’année 2021, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida.....	62

Figure 20 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib400 mg par mois pour l’année 2022, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida.....	62
Figure 21 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib100 mg par mois pour l’année 2022, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida.....	63
Figure 22 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 400 mg de janvier 2019 à juin 2022, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida.....	64
Figure 23 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 100 mg de janvier 2019 à juin 2022, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida.....	65
Figure 24 :	Répartition des quantités mensuelles moyennes par année, commandées, reçues et sorties d’imatinib 400 mg de janvier 2019 à juin 2022, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida.....	67
Figure 25 :	Répartition des quantités mensuelles moyennes par année, commandées, reçues et sorties d’imatinib 100 mg de janvier 2019 à juin 2022, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida.....	67
Figure 26 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 400 mg par mois pour l’année 2019, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida.....	69
Figure 27 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 100 mg par mois pour l’année 2019, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida.....	69

Figure 28 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 400 mg par mois pour l’année 2020, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida.....	70
Figure 29 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 100 mg par mois pour l’année 2020, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida.....	70
Figure 30 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 400 mg par mois pour l’année 2021, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida.....	71
Figure 31 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 100 mg par mois pour l’année 2021, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida.....	71
Figure 32 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib400 mg par mois pour l’année 2022, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida.....	72
Figure 33 :	Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib100 mg par mois pour l’année 2022, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida.....	72
Figure 34 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d’hématologie du CLCC Zabana de Blida selon le sexe.....	75
Figure 35 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d’hématologie du CLCC Zabana de Blida par tranche d’âge.....	76
Figure 36 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d’hématologie du CLCC Zabana de Blida selon la wilaya.....	77

Figure 37 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon leur niveau d'instruction.....	78
Figure 38 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon la présence de splénomégalie au diagnostic.....	79
Figure 39 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon leur Taux de globules blancs au diagnostic.....	80
Figure 40 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon que le myélogramme ait été effectué ou non.....	81
Figure 41 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon le fait que le diagnostic cytogénétique ait été effectué ou non.....	82
Figure 42 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la phase de leur maladie au diagnostic.....	83
Figure 43 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon le risque lié au score de Sokal.....	84
Figure 44 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon le risque lié au score EUTOS.....	84
Figure 45 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon le risque lié au score de Hasford.....	85
Figure 46 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon le risque lié au score ELTS.....	86
Figure 47 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon la posologie initiale d'imatinib prescrite.....	87

Figure 48 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon la posologie actuelle d'imatinib.....	88
Figure 49 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de l'année de début de traitement par imatinib	89
Figure 50 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la durée de traitement au début de l'étude	90
Figure 51 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la durée de traitement au moment à la fin de l'étude.....	91
Figure 52 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction d'une éventuelle interruption momentanée du traitement par l'imatinib.....	92
Figure 53 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la cause d'interruption momentanée du traitement par l'imatinib.....	93
Figure 54 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la cause d'interruption momentanée du traitement par l'imatinib (données cumulées)	93
Figure 55 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la période d'interruption du traitement par l'imatinib.....	94
Figure 56 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la durée cumulée de l'arrêt d'imatinib à cause de la rupture.....	95

Figure 57 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la durée de traitement par imatinib au moment de la rupture de stock.....	96
Figure 58 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la cause du switch vers ITK2.....	97
Figure 59 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de l'obtention d'une réponse hématologique complète à n'importe quel moment.....	98
Figure 60 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de l'obtention d'une réponse hématologique complète à 3 mois.....	99
Figure 61 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida qui ont arrêté leur traitement en fonction de moment d'obtention de la RHC.....	100
Figure 62 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida ayant interrompu leur traitement en fonction de la perte de la réponse hématologique complète.....	101
Figure 63 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction du fait qu'ils aient bénéficié d'un suivi moléculaire ou non.....	102
Figure 64 :	courbe d'évolution des réponses moléculaires avant et après la rupture de traitement (cas clinique).....	105
Figure 65 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blidaselon le sexe.....	106

Figure 66 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon les tranches d'âge.....	107
Figure 67 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon la wilaya.....	108
Figure 68 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida par niveau d'instruction.....	109
Figure 69 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon la présence de splénomégalie au diagnostic.....	110
Figure 70 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon leur Taux de globules blancs au diagnostic.....	111
Figure 71 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida selon que le myélogramme ait été effectué ou non...	112
Figure 72 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon le fait que le diagnostic cytogénétique ait été effectué ou non.....	112
Figure 73 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de la phase de leur maladie.....	113
Figure 74 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon la posologie initiale d'imatinib prescrite.....	114
Figure 75 :	La répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida selon le traitement et la posologie d'imatinib au moment de l'étude.....	115
Figure 76 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de l'année de début de traitement par imatinib.....	116

Liste des figures

Figure 77 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de la durée de traitement au moment du début de l'étude.....	117
Figure 78 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de la durée de traitement au moment de la clôture de l'étude.....	118
Figure 79 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de l'interruption momentanée ou non de leur traitement.....	119
Figure 80 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon la cause d'arrêt du traitement.....	120
Figure 81 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon les causes d'arrêt du traitement cumulées.....	120
Figure 82 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon la période d'arrêt de traitement.....	121
Figure 83 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de la durée cumulée de l'arrêt du traitement par l'imatinib.....	122
Figure 84 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de la durée de traitement au moment de la rupture.....	123
Figure 85 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de moment d'obtention d'une réponse hématologique complète.....	124

Figure 86 :	Répartition des patients qui ont arrêté leur traitement en fonction de moment de l'obtention de la RHC.....	125
Figure 87 :	Répartition des patients ayant interrompu leur traitement suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de la perte de la réponse hématologique complète.....	126
Figure 88 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction du fait qu'ils aient bénéficié d'une évaluation moléculaire ou non.....	127

Liste des Tableaux

Tableau 1 :	Présentant les spécialités contenant des inhibiteurs de tyrosine kinase inscrits à la nomenclature nationale algérienne des produits pharmaceutiques à juin 2021 (cités par ordre alphabétique).....	7
Tableau 2 :	Les principaux effets indésirables de l'imatinib et leur prévention.....	14
Tableau 3 :	Critères clinico-biologiques d'accélération selon le registre international des greffes de moelle osseuse (IBMTR).....	27
Tableau 4 :	Types de réponses au traitement par ITK (recommandations ELN 2013).....	35
Tableau 5 :	Évaluation de la réponse au traitement selon les recommandations de l'European LeukemiaNet, 2020.....	37
Tableau 6 :	Posologies des corticoïdes utilisés dans le protocole anti COVID-19 en Algérie.....	44
Tableau 7 :	Données relatives à l'âge des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida.....	75
Tableau 8 :	Données relatives aux caractéristiques anthropométriques des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida.....	76
Tableau 9 :	Données relatives aux nombre de globules blancs au diagnostic des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida	80
Tableau 10 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la phase de leur maladie au diagnostic.....	82
Tableau 11 :	Représentant les données liées au cas clinique.....	104
Tableau 12 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon le sexe	106
Tableau 13 :	Données relatives à l'âge des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida au diagnostic	107

Tableau 14 :	Données relatives aux nombre de globules blancs au diagnostic des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida.....	111
Tableau 15 :	Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de la phase de leur maladie au diagnostic	113

Liste des annexes

Annexe 1

Questionnaire

p. XI

Annexe 2

Tableaux correspondant aux graphiques de la première partie pratique des deux pharmacies CLCC et CHU

p. XIII

Annexe 3

Tableaux correspondant aux graphiques de la deuxième partie pratique des deux services d'hématologie CLCC et CHU

p. XVII

Liste des abréviations

ABL:	Gène Abelson
ABL:	Protéine Abelson
ACA :	Aberration Chromosomique Additionnelles
AINS :	Anti- Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM:	Autorisation de Mise sur le Marché
ANPP:	Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques
APD :	Aides Publiques au Développement
ARA-C:	Cytarabine
ARN:	Acide Ribonucléique
ASC :	Aire Sous la Courbe
ASM:	Mastocytose Systémique Aggressive
ATP:	Adenosine Triphosphate
BCR:	Breakpoint Cluster Region (gène)
BCR-ABL :	Break-point Cluster Region-Abelson (gène de fusion)
BCR-ABL:	Break-point Cluster Region-Abelson (protéine de fusion)
BHE:	Barrière Hémato-Encéphalique
C3G:	Céphalosporine de 3eme Génération
CCYR:	Réponse Cytogénétique Complète
CD117:	Cluster Differentiation117
CEL:	Leucémie Chronique à Eosinophiles
CHU:	Centre Hospitalo-universitaire
C-KIT :	Transmembrane Tyrosine Kinase receptor
CMAX :	Concentration Plasmatique au Pic

Cmin:	Concentration Plasmatique Résiduelle
CoV:	Coronavirus
COVID-19:	Corona Virus Disease 2019
Cpl:	Concentration plasmatique
CYP 3A4:	Cytochrome P 3A4
CYP 450:	Cytochrome P450
CYP2C9:	Cytochrome P2C9
CYP2D6:	Cytochrome 2D6
CYP3A4:	Cytochrome P 3A4
DCI:	Dénomination Commune Internationale
DFSP:	Dermato-Fibro-Sarcome Protuberans
DTR:	Direction Technico-Réglementaire
EGF-R:	Epidermal Growth Factor Receptor
ELN:	European LeukemiaNet
ELTS:	EUTOS Long-Term Survival
EPH:	Etablissement Public Hospitalier
EPSP:	Etablissement Public de Santé de Proximité
ESMO:	European Society for Medical Oncology
EUTOS:	European Treatment and Outcome Study
FDA:	Food and Drug Administration
FISH:	Hybridation In Situ en Fluorescence
FMI:	Fond Monétaire International
FR:	Fréquence Respiratoire
GIST:	Tumeurs Stromales Gastro- Intestinales
GVHD :	Graft Versus Host Disease

GVL:	Graft Versus Leukemia
HBPM:	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HTA:	Hyper Tension Artérielle
IBMTR:	International Bone Marrow Transplantation Registry
IDE:	Investissements Directs Etrangers
IFN-α:	Interleukine-6
IPP:	Inhibiteur de la Pompe à Proton
IQVIA:	Anciennement quintiles et IMS health inc
ITK:	Inhibiteur de Tyrosine-Kinase
IUPAC:	International Union of Pure and Applied Chemistry
KIT:	Human receptor tyrosine-kinase ou stem cell factor receptor
LAL:	Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LCR:	Liquide Céphalorachidien
LMC:	Leucémie Myéloïde Chronique
LNCPP:	Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques
MERS-CoV:	Corona Virus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient)
MO:	Moelle osseuse
MP:	Matières Premières
MRD:	Minimal Résiduel Disease
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network aux Etats-Unis
NFS:	Numérotation Formules Sanguines.
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ORSEC:	Organisation des Secours
PCH :	Pharmacie Centrale des Hôpitaux

PDGF-R:	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PH:	Potentiel d'Hydrogène
Pka:	Potentiel de la force d'un acide
RBP:	Recommandations de Bonne Pratique
RMM:	Réponse Moléculaire Majeure
RMP:	Réponse Moléculaire Partielle
RQ-PCR:	Real-Time Quantitative PCR
RT-PCR:	Reverse Transcriptase PCR
SARS-CoV:	Corona Virus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère)
SHE:	Syndrome Hyperéosinophile
SMD:	Syndromes Myélodysplasiques
SMP:	Syndromes myéloprolifératifs

Introduction

La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est une hémopathie maligne classée comme maladie chronique[1].

La prise en charge de cette maladie a connu des avancées considérables durant les deux dernières décennies. Jusqu'en 2000, les traitements proposés aux patients atteints de LMC étaient l'interféron alpha et la greffe de la moelle osseuse réservée à une minorité de personne et au prix d'une toxicité importante [2].

Les progrès thérapeutiques récents ont conduit à l'application de thérapeutique dite ciblée très efficace ayant une activité anti-tyrosine kinase, avec l'imatinib en tête de liste, inhibiteur de tyrosine-kinases (ITK) de première génération [3].

L'imatinib a en effet révolutionné la prise en charge de la LMC, en raison des résultats thérapeutiques impressionnants, auxquels d'ajoute un avantage de taille, son administration par voie orale, permettant de traiter ces patients atteints d'une maladie chronique en ambulatoire [4]. Bien que prescrit en continu jusqu'à un passé récent, il y a actuellement des perspectives d'arrêt de traitement chez les bons répondeurs.

La pandémie de Covid-19 qui a été déclarée en mars 2020 est cependant venue perturber la prise en charge des patients atteints de LMC, au même titre que beaucoup d'autres pathologies, avec notamment, des ruptures de stock d'imatinib.

L'objectif de notre travail est de mettre en évidence la rupture de stock d'imatinib, qui a été observée au cours de la pandémie COVID-19 et d'évaluer son impact sur la réponse au traitement des patients atteints de Leucémie Myéloïde Chronique (LMC).

Notre travail est divisé en deux parties :

Une première partie, théorique, consiste en une revue bibliographique, organisée en trois chapitres relatifs à la pharmacologie de l'imatinib, au traitement de la leucémie myéloïde chronique par l'imatinib et finalement la Pandémie de COVID-19 et son implication dans les ruptures de stock de médicaments.

La partie pratique de notre travail consiste en une étude rétrospective des mouvements de l'imatinib au sein des pharmacies de deux structures hospitalières d'une part et une étude rétrospective menée au niveau de deux services d'hématologie, intitulée « impact des ruptures de stock d'imatinib au cours de la pandémie de Covid-19 sur la réponse au traitement par l'imatinib chez les patients atteints de LMC ».

Partie théorique

Chapitre 1

Imatinib, première thérapie ciblée orale

1.1 Historique

Une recherche scientifique qui dure une vingtaine d'années et se termine en course contre la montre pour sauver des vies. C'est le paradoxe de l'histoire exceptionnelle de l'imatinib.

1984/85 : Identification de la protéine BCR-ABL (Break-point Cluster Region-Abelson) dont l'activité tyrosine-kinase dérégulée entraîne la prolifération incontrôlée des globules blancs.

1992 : Synthèse de Glivec® (imatinib), premier traitement ciblé de la leucémie myéloïde chronique (LMC), par le laboratoire Novartis.

1994 : Initiation de la collaboration du Nicholas Lydon de Ciba Geigy avec le Dr Brian Druker, expert mondialement reconnu des tyrosine-kinases et de leur rôle dans la LMC.

Juin 1998 : Début d'un essai clinique de phase I, chez les patients atteints de LMC résistants à l'interféron alpha.

1998 : Découverte de la protéine *KIT* (*human receptor tyrosine-kinase ou stem cell factor receptor ou encore cluster différenciation CD117*), facteur clé des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) par Hirota.

Juin 1999 : Initiation de trois essais cliniques de phase II, portant sur chacun des stades évolutifs de la LMC.

Juin 2000 : Début d'une étude clinique de phase III comparant Glivec® à un traitement standard de l'association d'Interféron alpha et de Cytarabine (Ara-C) chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

14 février 2001 : Imatinib désigné comme médicament orphelin en Europe.

27 février 2001 : dépôt du dossier de demande d'AMM (Autorisation de mise sur le marché) pour Glivec® dans la LMC auprès des autorités internationales, dont la FDA (Food and Drug Administration).

9 octobre 2001 : Dépôt du dossier de demande d'extension d'indication dans les GIST, auprès des autorités de santé européennes.

7 novembre 2001 : Obtention de l'AMM pour le Glivec® en Europe, pour le traitement des patients atteints de LMC à chromosome Philadelphie positif (Ph+), en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique.

4 mai 2002 : Première extension d'indication pour le traitement des patients adultes atteints de GIST malignes Kit (Le proto-oncogène c-KIT code pour un récepteur transmembranaire à activité tyrosine-kinase, le *cluster différentiation*CD117) positives non ré sécables et/ou métastatiques.

19 décembre 2002 : Deuxième extension d'indication pour Glivec® dans le traitement des patients atteints de LMC chromosome Philadelphie (bcr - abl) positive nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention [31].

2005 : Introduction du premier inhibiteur de tyrosine-kinase (ITK), l'Imatib (générique indien de l'imatinib) en Algérie et utilisation chez les patients atteints de LMC [29].

1.2 Concepts des thérapies ciblées

Les thérapies ciblées ont pour objectif de bloquer les voies de signalisation spécifiques dérégulées, à l'origine de la prolifération de certaines lignées cellulaires.

1.2.1 Classification des thérapies ciblées

La classification des thérapies ciblées est donnée selon leur composition ou leur cible :

- En fonction de leur composition, les thérapies ciblées peuvent être classées en deux catégories :
 - Anticorps monoclonaux (ce sont des médicaments biologiques).
 - Petites molécules (notamment des inhibiteurs de protéines-kinases) (figure1).

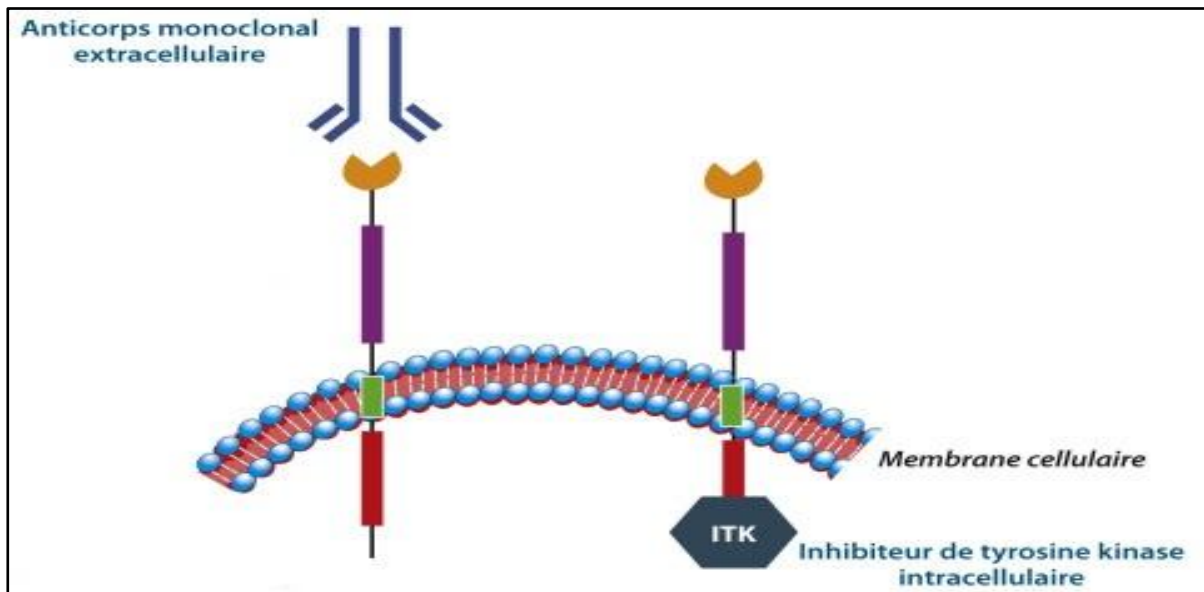


Figure 1 : Principales cibles moléculaires des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) [28].

- En fonction des cibles considérées en :
 - Médicaments agissant sur des cibles exprimées par les cellules cancéreuses elles-mêmes : Ces cibles peuvent être des récepteurs membranaires, des kinases intracellulaires, des antigènes de surface, ... [20]
 - Plusieurs familles de médicaments appartiennent à cette classe, parmi lesquelles les inhibiteurs de BCR-ABL tel que l'imatinib.
 - Médicaments agissant sur le microenvironnement tumoral : il s'agit, plus communément, des « anti-angiogéniques »
 - Médicaments agissant sur le système immunitaire : Il s'agit de l'«immunothérapie anti-cancéreuse » proprement dite [27].

1.2.2 Inhibiteurs de tyrosine-kinases (ITK)

Les protéines kinases sont souvent des tyrosine-kinases.

Le génome humain code pour près de 90 tyrosine-kinases (TK) différentes, jouant toutes un rôle dans la régulation de réponses biologiques comme la prolifération cellulaire, la migration, la différenciation et la survie [22].

L'activité tyrosine-kinase est localisée soit au niveau de la partie intracellulaire du récepteur qui s'auto-phosphoryle lors de l'activation par le ligand (récepteurs à activité tyrosine-kinase intrinsèque), soit à l'intérieur du cytoplasme (récepteurs à tyrosine-kinase associée) [30].

Les inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK) sont de petites molécules dérivées de la 2-phénylamino-pyrimidine inhibant spécifiquement l'activité enzymatique TK de certains récepteurs en interagissant avec les sites de liaison de l'ATP (Adénosine tri-phosphate) des TK. La phosphorylation de substrats, nécessaire pour conduire aux effets biologiques comme la prolifération, est ainsi rendue impossible.

Plusieurs familles d'ITK ont été développées, parmi lesquelles :

- Les inhibiteurs de Bcr-Abl : imatinib, nilotinib et dasatinib.
- Les inhibiteurs de l'EGF-R (epidermal growth factor receptor) : géfitinib, erlotinib, lapatinib.
- Les inhibiteurs du VEGF-R (vascular endothelium growth factor receptor) : sunitinib et sorafénib [22].

Les inhibiteurs de BCR-ABL, dont l'imatinib est le chef de file, représentent une classe d'ITK cytoplasmiques ; elle regroupait 5 molécules, jusqu'à un passé récent : imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib et ponatinib [27].

L'imatinib est un mimétique de l'ATP qui se fixe sur une séquence spécifique d'une quinzaine d'acides aminés de la TK soluble Bcr-Abl. C'est donc un inhibiteur compétitif puissant de l'activité TK de Bcr-Abl. Toutefois, il est également capable d'inhiber l'activité kinase du PDGF-R (récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes) et c-kit (oncogène correspondant au récepteur PDGF-R bêta) [22].

1.2.3 Inhibiteurs de tyrosine kinases commercialisés en Algérie

Selon la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine (mise à jour 15 juin 2021), les spécialités contenant des inhibiteurs de tyrosine kinase actuellement enregistrés en Algérie sont :

Tableau 1 : Présentant les spécialités contenant des inhibiteurs de tyrosine kinase inscrits à la nomenclature nationale algérienne des produits pharmaceutiques à juin 2021 (cités par ordre alphabétique)

Dénomination commune internationale (DCI)	Nom de la marque	Forme	Dosage	Conditionnement
Afatinib dimaléate	Giotrif	Comprimé	20 mg	B/ 28
Afatinib dimaléate	Giotrif	Comprimé	30 mg	B/ 28
Afatinib dimaléate	Giotrif	Comprimé	40 mg	B/ 28
Afatinib dimaléate	Giotrif	Comprimé	50 mg	B/ 28
Axitinib	Inlyta	Comprimé	1 mg	B/ 56
Axitinib	Inlyta	Comprimé	5 mg	B/ 56
Crizotinib	Xalkori	Gélule	200 mg	Pilulier de 60
Crizotinib	Xalkori	Gélule	500 mg	Pilulier de 60
Dasatinib	Elpix	Comprimé	20 mg	B/ 60
Dasatinib	Elpix	Comprimé	50 mg	B/ 60
Dasatinib	Elpix	Comprimé	70 mg	B/ 60
Dasatinib	Sprycel	Comprimé	20 mg	B/ 60
Erlotinib	Birlotib	Comprimé	100 mg	Pilulier/10
Erlotinib	Birlotib	Comprimé	150 mg	Pilulier/10
Erlotinib	Mirata	Comprimé	100 mg	B/ 10
Erlotinib	Mirata	Comprimé	150 mg	B/ 10
Gefetinib	Iressa	Comprimé	250 mg	B/ 30
Ibrutinib	Imbruvica	Gélule	140 mg	Pilulier de 90
Imatinib mesylate	Imatib 400	Comprimé	400 mg	B/ 30
Imatinib mesylate	Imalek 100	Comprimé	100 mg	B/ 10
Imatinib mesylate	Imalek 400	Comprimé	400 mg	B/ 06
Lapatinib	Tykerb	Comprimé	250 mg	B/ 70
Nilotinib	Tasigna	Gélule	200 mg	B/ 28
Nilotinib	Tasigna	Gélule	150 mg	B/ 112
Palpociclib	Ibrance	Gélule	75 mg	Pilulier de 21
Palpociclib	Ibrance	Gélule	100 mg	Pilulier de 21
Palpociclib	Ibrance	Gélule	125 mg	Pilulier de 21
Pazopanib	Votrient	Comprimé	400 mg	Pilulier/ 60
Pazopanib	Votrient	Comprimé	200 mg	Pilulier/ 30
Regorafenib	Stivarga	Comprimé	40 mg	B/1 flacon de 28 B/3flacons de 28
Sunitinib Malate	Sutent	Gélule	12.5 mg	B/ 30
Sunitinib Malate	Sutent	Gélule	25 mg	B/ 30
Sunitinib Malate	Sutent	Gélule	50 mg	B/ 30

1.3 Imatinib

1.3.1 Structure chimique

1.3.1.1 Dénomination Commune Internationale (DCI)

Mésylate d'imatinib. Utilisé (sous forme de mésylate) pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique et des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) [23].

1.3.1.2 Nom chimique

(Méthanesulfonate de 4-[(4-méthyl-1-pipérazinyl) méthyl]-N-[4-méthyl-3- [[4-(3 pyridinyl)-2-pyrimidinyl] amino]-phényl] benzamide).

1.3.1.3 Nom IUPAC

4-[(4-Methylpiperazin-1-yl) méthyl]-N-[4-méthyl-3-[(4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-yl) amino]phényl] benzamide [24].

1.3.1.4 Synonymes

Mésylate d'imatinib, Gleevec, Glivec, STI 571, CGP 57148.

1.3.1.5 Formule moléculaire

C₂₉H₃₁N₇O. CH₄SO₃ [6].

1.3.1.6 Formule structurelle

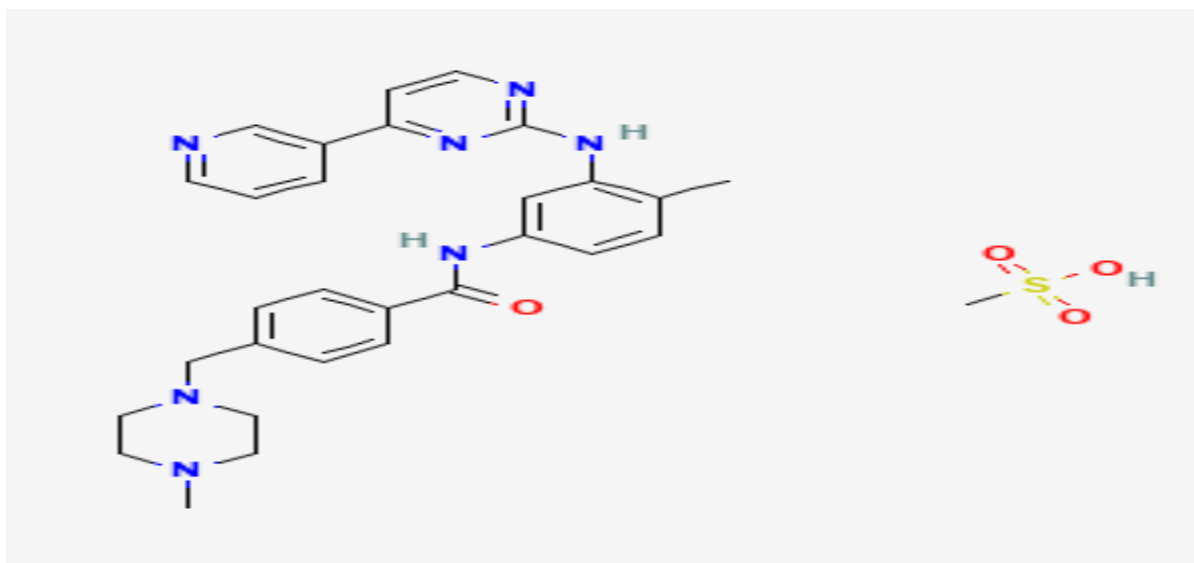


Figure 2 : Structure chimique de mésylate d'imatinib [6]

1.3.2 Propriétés physicochimiques

1.3.2.1 Description

Poudre blanche ou blanchâtre pouvant être teintée de brun ou de jaune [5].

1.3.2.2 Poids moléculaire

Mesylate d'imatinib : 589,7 g/mol [5] [6].

Imatinib : 493.6 g/mol [7].

1.3.2.3 Solubilité

Très soluble ou librement soluble dans l'eau et les solutions aqueuses de faible pH, soit dans les tampons aqueux de $\text{pH} \leq 5.5$.

Très légèrement soluble dans des tampons aqueux neutres à alcalins. La solubilité diminue à mesure que le pH du tampon aqueux augmente (éventail de 5,5 à 8,0). Insoluble à pH élevé (8,0) [5] [6].

Librement soluble à très soluble dans le diméthylsulfoxyde, le méthanol et l'éthanol ; insoluble dans le n-octanol, l'acétone et l'acétonitrile [7].

1.3.2.4 Coefficient de distribution

Coefficient de distribution > 100 (n-octanol/solution tampon phosphate pH 6,8 moyen à 37 ± 1 °C) $\log D = 3,5$ [8].

1.3.2.5 Point de fusion

210-220 °C [8].

1.3.2.6 PH

Le pH d'une solution aqueuse à 1 % est d'environ 5,5 [8].

1.3.2.7 Pka

7,8 - 3,8 - 3,3 [5].

1.3.3 Forme pharmaceutique et présentation

D'après la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine (mise à jour 15 juin 2021), deux présentations galéniques des ITK sont enregistrées : la forme gélules et comprimés.

Le mésylate d'imatinib disponible en Algérie existe sous 2 dosages: 100 mg et 400 mg.

1.3.4 Pharmacocinétique

➤ Absorption

L'imatinib est actif par voie orale et passe la muqueuse digestive avec une excellente biodisponibilité de l'ordre de 98%, indiquant également l'absence d'effet de premier passage hépatique.

Lorsqu'il est pris au cours d'un repas riche en lipides, le taux d'absorption de l'imatinib est peu réduit (Diminution de 11% de la C_{max} et prolongation de 1,5 h de t_{max}), avec une légère diminution de l'ASC (Aire Sous la Courbe) (7,4%) comparée à une prise à jeun.

➤ Distribution

A des concentrations d'imatinib cliniquement significatives, la fraction liée aux protéines plasmatiques est approximativement de 95%, sur la base des études *in vitro*. Il s'agit principalement d'une liaison à l'albumine et aux alpha-glycoprotéines acides, et dans une moindre mesure, aux lipoprotéines.

La distribution tissulaire est élevée avec un volume de distribution de 400 à 500 L, et un passage restreint de la barrière hémato-encéphalique (BHE) avec un rapport de concentration LCR/plasma inférieur à 5%.

➤ Biotransformation

Le métabolisme de l'imatinib est principalement hépatique. Le CYP3A4 est la principale iso-enzyme qui catalyse sa biotransformation.

Son principal métabolite circulant est le dérivé pipérazine N-diméthyle ou norimatinib, qui présente *in vitro* une activité similaire à l'imatinib.

L'affinité pour les protéines plasmatiques du métabolite N-déméthylé est similaire à celle de la molécule mère.

➤ Élimination

L'élimination de l'imatinib est essentiellement biliaire sous forme N-déméthyle imatinib. Après administration d'une dose orale d'imatinib marqué au ^{14}C , environ 81% de la dose est éliminée au bout de 7 jours (68% dans les fèces et 13% dans les urines).

La forme inchangée représente 25% de la dose (5% dans les urines, 20% dans les fèces), le reste étant composé de métabolites [25] [26].

1.3.5 Pharmacodynamie

L'imatinib a été reconnu comme un inhibiteur très puissant et sélectif des tyrosine-kinases ABL [9].

Les inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK) se fixent de manière compétitive sur les sites de liaisons de l'ATP et bloquent ainsi l'activation des sites tyrosine-kinase. Par voie de conséquence, la signalisation cellulaire en aval est interrompue, rétablissant ainsi le contrôle de la prolifération de la survie cellulaire. Dans les tumeurs solides, les inhibiteurs de tyrosine-kinase induisent également une inhibition de l'angiogenèse et de la diffusion métastatique [10]. L'imatinib inhibe puissamment la tyrosine-kinase Bcr-Abl au niveau cellulaire in vitro et in vivo [11]. Il inhibe sélectivement la prolifération et induit une apoptose dans les lignées cellulaires Bcr-Abl positives ainsi que dans les cellules leucémiques fraîches provenant de patients atteints de LMC ou de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Ph+ [12].

L'analyse de la structure cristallographique du domaine kinase d'Abl complexé avec l'Imatinib, montre qu'il existe des liens avec la poche de liaison à l'ATP et que l'Imatinib force la boucle d'activation dans une conformation non phosphorylée inactive. En somme, l'Imatinib agit en stabilisant la forme inactive de la tyrosine-kinase Bcr-Abl. Cela inhibe l'autophosphorylation de l'enzyme, qui interfère avec son activation et bloque le signal de transduction [13]. L'imatinib se lie au site ATP-dépendant du domaine tyrosine-kinase de Bcr-Abl par six liaisons hydrogène et par des interactions de Van der Waals s'exerçant entre le groupement méthyl-pipérazine (4) et la poche hydrophobe de l'enzyme. Il se lie uniquement à la kinase dans sa conformation inactive, pour laquelle la boucle d'activation n'est pas phosphorylée [14].

Cependant, l'Imatinib ne permet pas d'éradiquer la totalité des cellules leucémiques donc il ne peut pas entraîner à lui seul la guérison de la LMC [15].

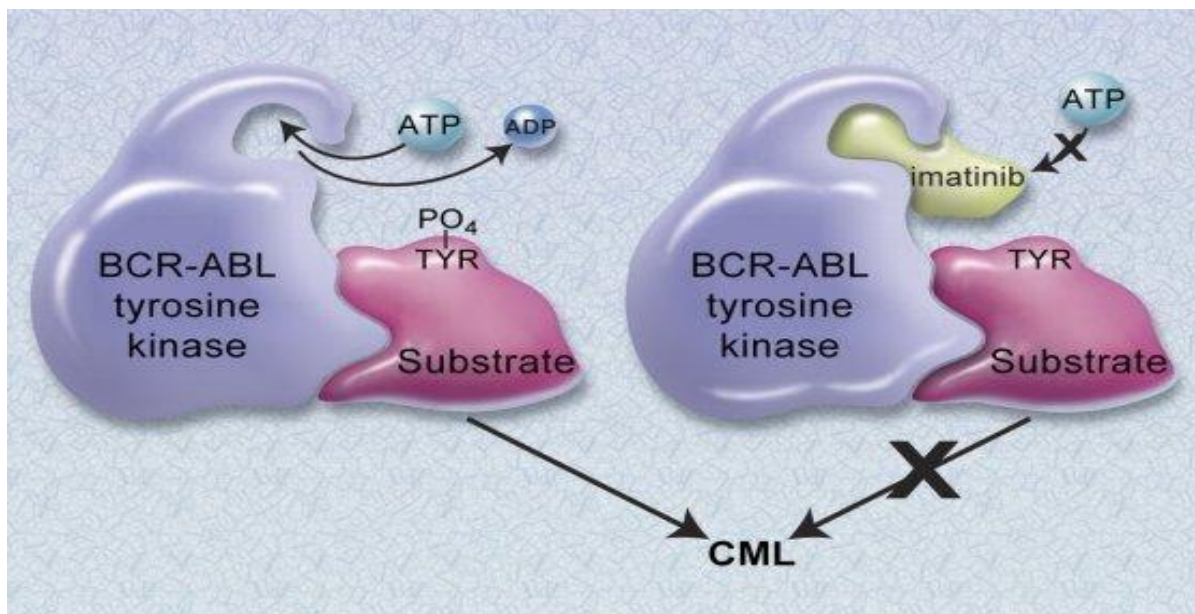


Figure 3: Mécanisme d'action de l'imatinib sur BCR-ABL [19].

1.3.6 Indications

- ✓ Leucémie myéloïde chronique Ph⁺ (LMC Ph⁺) nouvellement diagnostiquée : Patients adultes et pédiatriques en phase chronique.
- ✓ LMC Ph⁺ en crise blastique, phase accélérée ou phase chronique après l'échec du traitement par l'interféron-alpha.
- ✓ Patients adultes atteints de leucémie aigue lymphoblastique Ph⁺ (LAL) récidivante ou réfractaire.
- ✓ Patients pédiatriques atteints de LAL Ph⁺ nouvellement diagnostiquée, combinaison avec la chimiothérapie.
- ✓ Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMP/SMD).
- ✓ Mastocytose systémique agressive (ASM) sans mutation D816V c-Kit ou avec statut mutationnel c-Kit inconnue.
- ✓ Syndrome hyperéosinophile (SHE) et/ou leucémie chronique à éosinophiles (CEL).
- ✓ Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable, récurrent et/ou métastatique.
- ✓ Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).
- ✓ Traitement adjuvant des GIST [5].

1.3.7 Contre-indications

L'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients représente la seule contre-indication (absolue).

L'imatinib est contre indiqué chez la femme enceinte et en cas d'hypersensibilité à la substance active [16].

1.3.8 Effets indésirables et leur surveillance

Tableau 2 : les principaux effets indésirables de l'imatinib et leur prévention [21]

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/prévention
Gastro –intestinale			
Nausée, vomissement	Très Fréquent	1 à 2	-Surveillance de la perte de poids. -Alimentation : 1-fragmentée en plusieurs repas légers. 2-liquide et froide. 3-moins grasse, sans friture ou épices. -Prescription possible de traitements antiémétiques
Diarrhée	Très Fréquent	1 à 2	-Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. -Hydratation abondante. -Prescription possible de Traitements anti diarrhéiques
Epigastralgies	Très Fréquent	1 à 2	-Eviter la prise au coucher. - Prescription possible de protecteur gastrique d'inhibiteur de la pompe à proton (IPP) ou d'anti H2.
Hématologique			
Leucopénie, Anémie, Thrombopénie	Très Fréquent	1 à 4	-Surveillance NFS régulière. -Arrêt si neutropénie et/ou thrombopénie et reprise à dose normale ou réduite si récidive.
Neurologique			
céphalée, syndrome confusionnel, paresthésie	Très fréquent à rare		

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/prévention
Musculo-squelettique			
Crampes musculaires, Arthralgie, Douleurs osseuses	Très fréquent	1 à 4	-Supplémentation possible en magnésium et oligoéléments. -Prescription possible de myorelaxant, antalgique et Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
Œdème			
Superficiel : membre inférieur, face, lèvre, Périorbite sévère: épanchement pleural ou péricardique, ascite, OAP, œdème cérébral.	Très fréquent à fréquent	1 à 4	-Surveiller prise de poids. -Prescription possible de Diurétique
Rash, urticaire, exanthème Photosensibilisation, Dépigmentation.	Très Fréquent		-Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. -Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total. -Prescription possible d'antihistaminique ou de corticoïde par voie orale.
Cardio-vasculaire			
Insuffisance cardiaque Arythmie HTA.	Rare		-Surveillance clinique et prise de tension hebdomadaire, puis mensuelle au-delà du 1 ^{er} mois. -Adaptation de la posologie ou arrêt du traitement possible.
Pulmonaire			
Pneumopathies interstitielles fibrose.			-Surveillance toux et dyspnée, consultation médicale si majoration des symptômes. -Arrêt possible du traitement
Hépatique			
Cholestase, hépatite.		1 à 4	-Surveillance bilan hépatique régulière. Arrêt du traitement si : bilirubine >3N ou transaminases > 5N et reprise à posologie diminuée

1.3.9 Mises en garde et précautions d'emploi chez les populations particulières

Femmes en âge de procréer

Il faut conseiller à la femme apte à procréer qui reçoit l'imatinib d'employer une méthode contraceptive efficace (c.-à-d. associée à un taux de grossesse inférieur à 1 %) au cours de son traitement et pendant au moins 15 jours après la fin de celui-ci.

La femme apte à procréer doit obtenir un résultat négatif à un test de grossesse (analyse de sang ou d'urine) ayant un seuil de sensibilité d'au moins 25 mUI/ml dans la semaine précédant le début du traitement par imatinib.

Femmes enceintes

L'imatinib peut faire du tort au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Des effets tératogènes de même que d'importantes pertes après l'implantation des ovules fécondés ont été observés lors des études chez le rat.

Des rapports produits après la commercialisation font état d'avortements spontanés lors de traitements par imatinib et d'anomalies congénitales chez les nourrissons nés de mère en ayant consommé.

Aucune étude clinique n'a porté sur l'emploi d'imatinib chez la femme enceinte.

Femmes allaitantes

L'imatinib et son métabolite actif peuvent tous deux être excrétés dans le lait maternel chez l'humain et l'animal. Des cas d'exposition à l'imatinib durant l'allaitement chez l'humain ont été recensés, y compris un cas montrant un rapport lait/plasma de 0,5 pour l'imatinib et de 0,9 pour son métabolite.

Étant donné que les effets d'une exposition du nourrisson à l'imatinib peuvent être graves, la mère devrait s'abstenir d'allaiter au cours de son traitement par imatinib et pendant au moins 15 jours après la fin de celui-ci.

Fertilité masculine

Le facteur de croissance des cellules souches et les gènes c-Kit sont connus pour jouer un rôle important dans le développement des cellules germinales.

Aucune étude n'a été réalisée chez des hommes ayant reçu imatinib dans le but d'évaluer ses effets sur la fertilité masculine et la spermatogenèse.

Toutefois, la littérature médicale contient des données cliniques révélant une importante oligospermie suite à l'utilisation d'imatinib ainsi que d'autres indiquent le maintien de la fertilité masculine.

Il existe également des données précliniques témoignant d'une altération de la spermatogenèse ainsi que d'une diminution du poids des testicules, de l'épididyme et du nombre de spermatozoïdes mobiles, sans toutefois entraîner une baisse de la fertilité.

Enfants

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi d'imatinib chez les enfants de moins de 2 ans atteints de LMC. Les données sur l'utilisation dans d'autres indications chez les enfants sont très limitées, voire inexistantes.

Des rapports de cas ont démontré des retards de croissance chez des enfants et des préadolescents qui recevaient imatinib. Il n'y a pas eu d'études menées à cet égard et les effets à long terme du traitement prolongé sur la croissance des enfants demeurent inconnus. Lors d'une étude de toxicologie juvénile, des effets sur la croissance et un retard de la maturation sexuelle ont été observés chez des rats. Par conséquent, on recommande fortement que la croissance des enfants traités par imatinib soit étroitement surveillée.

Personnes âgées: (65 ans ou plus)

Environ 20 % des participants aux études de phase II sur la LMC avaient plus de 65 ans. L'efficacité d'emploi d'imatinib était comparable chez les participants de tous les âges.

Au cours de l'étude sur le traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales, 221 patients (31 %) étaient âgés de plus de 65 ans. Aucune différence entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients plus jeunes n'a été décelée quant à l'innocuité. L'efficacité d'imatinib était comparable dans les deux groupes d'âge [5].

Insuffisants rénaux

L'imatinib et ses métabolites sont peu excrétés par le rein et la clairance rénale de l'imatinib est négligeable. Une diminution de la clairance totale n'est donc pas attendue chez les patients insuffisants rénaux. Toutefois, la prudence est recommandée.

Insuffisants hépatiques

Bien que le métabolisme de l'imatinib soit principalement hépatique, l'exposition moyenne à l'imatinib n'est pas augmentée chez les patients qui présentent une altération de la fonction hépatique. Chez ces patients :

- la numération formule sanguine et les enzymes hépatiques devront être étroitement surveillées.

- la dose recommandée est de 400 mg/ jour. Elle peut être réduite si le patient développe une toxicité [9].

1.3.10 Interactions médicamenteuses

L'iso-enzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 est une source d'interactions médicamenteuses :

- Inducteurs enzymatiques, entraînent une diminution des concentrations plasmatiques d'imatinib : dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, millepertuis.
- Inhibiteurs enzymatiques, entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques d'environ 40 % : antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, voriconazole), érythromycine, clarithromycine, télithromycine, ritonavir, le jus de pamplemousse.

L'impact clinique de ces interactions reste mal évalué mais elles sont à éviter. Des thérapeutiques alternatives entraînant une moindre induction ou inhibition doivent être envisagées.

Le GLIVEC® est également lui aussi responsable d'une inhibition du CYP 3A4 et augmente donc la concentration plasmatique (Cpl) des substrats de cette isoenzyme : simvastatine (Cpl x 3), ciclosporine, alcaloïdes de l'ergot de seigle, bépridil, quinidine, astémizole, terféndine et pimozide qui ont un index thérapeutique étroit, estazolam et triazolam, inhibiteurs calciques de type dihydropyridine.

Il interagit également avec le CYP2C9. Il faut donc passer sous héparine les patients prenant de la warfarine. De même, l'imatinib inhibe l'activité de CYP2D6 et provoque donc une augmentation de concentration de métoprolol, seul médicament à marge thérapeutique étroite métabolisé par l'isoenzyme et donc nécessitant une surveillance particulière.

Des cas d'hypothyroïdie ayant été rapportés, d'où la nécessité de surveiller étroitement les taux de TSH chez les patients sous lévothyroxine.

In vitro, l'imatinib inhibe le métabolisme hépatique, plus précisément l'O-glucuroconjugaison du paracétamol. Il faut donc utiliser avec prudence le paracétamol de manière isolée et à dose modérée sous prescription, le principal problème restant l'automédication [17] [18].

1.4. Circuit d'acquisition de l'imatinib au niveau de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux en Algérie

L'imatinib fait partie des médicaments enregistrés à la nomenclature nationale algérienne des produits pharmaceutiques, inclus dans le plan cancer. Il s'agit d'un produit à dispensation strictement hospitalière, quel qu'en soit le dosage, faisant de la (PCH) Pharmacie Centrale des Hôpitaux la principale interface des pharmacies hospitalières lors de son acquisition.

La procédure d'approvisionnement, au niveau de la PCH, est quasiment identique à celle des autres médicaments enregistrés importés. Elle suit globalement les étapes suivantes :

1.4.1 Définition des besoins

Les services utilisateurs qui sont les établissements hospitaliers : Centre Hospitalo-Universitaires (CHU), Etablissement Public Hospitalier (EPH), Etablissement public de santé de proximité (EPSP) ...etc, définissent leurs besoins annuels en produits pharmaceutiques, parmi lesquels l'imatinib, et les transmettent à la PCH qui prend en charge ces besoins.

1.4.2 Commande

Dans cette étape intervient la direction technico-réglementaire (DTR) de la PCH pour s'assurer que les produits commandés (imatinib) sont enregistrés, donc autorisés à être mis sur le marché national, et répondent à la réglementation fixée dans le cahier des conditions techniques pour l'importation des produits pharmaceutiques.

1.4.3 Approvisionnement technique

L'imatinib va subir un approvisionnement technique auprès du ou des fournisseur(s) ayant obtenu le marché. Il s'agissait jusque-là de fournisseurs internationaux mais le projet de fabrication locale de ce médicament impliquera également à l'avenir un approvisionnement local, probablement associé à une importation.

1.4.4 Réception

Lors de la réception de l'imatinib intervient la DTR qui est en étroite collaboration avec les autorités sanitaires de contrôle (ANPP ou Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques et LNCPP ou Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques anciennement) pour libérer la commercialisation des produits sur le territoire national.

A ce titre, des analyses systématiques sont effectuées, lot par lot à la réception pour s'assurer que le produit est conforme, avant de procéder aux étapes suivantes et libérer le lot.

1.4.5 Stockage

La gestion des stocks permet de garantir à travers une rotation des stocks le maintien des produits en bon état et d'optimiser l'espace d'entreposage, par conséquent, cela permet de savoir quand s'approvisionner et les quantités à acheter, tout en évitant la rupture de stock ou le sur-stockage, donc aller vers une meilleure maîtrise des espaces et contrôler les coûts.

Cela permet aussi à la PCH de bien planifier et constituer un stock ORSEC (organisation des secours) et un stock stratégique [105].

1.4.6 Distribution

Aux différentes structures qui ont besoin, exemples : vers les directions régionales de la PCH (Alger à sidi moussa, Annaba, Oran, Biskra et Bechar), et les pharmacies hospitalières.

1.4.7 Dispensation

L'arrivée du traitement au destinataire final, à savoir le malade, en dispensation ambulatoire à partir des pharmacies hospitalières (directement ou indirectement par le biais du service).

Chapitre 2

Traitement de la leucémie myéloïde chronique par l'imatinib

2.1 Rappel historique et définition de la leucémie myéloïde chronique

L'histoire de la leucémie myéloïde chronique commence en 1845. Cette année-là, le médecin anglais John Hugues Bennet et le médecin allemand Rudolph Virchow décrivent, chacun de leur côté, un cas différent de patient souffrant d'une augmentation anormale de la rate et du foie et présentant un taux excessif de globules blancs dans le sang. Bennet pense que l'origine de la maladie est infectieuse. Pour Virchow, le problème se situe au niveau de la moelle osseuse, siège de la fabrication du sang. Il donne à ce phénomène le nom de « leucémie », du grec leukos, « blanc » [54].

Au début des années 1960, et avec l'apparition de la cytogénétique, deux chercheurs de la ville de Philadelphie, Peter Nowell et David Hungerford, ont identifié un chromosome de petite taille dans les cellules tumorales des patients atteints de la LMC. Ils lui donnèrent le nom de la ville dans laquelle il avait été découvert [32] [33].

La leucémie myéloïde chronique fait partie des maladies du sang qui sont regroupées sous le nom de « syndromes myéloprolifératifs ». Elle se caractérise par une production excessive et persistante de globules blancs (ou leucocytes) au niveau de la moelle osseuse. Une partie de ces globules blancs sont anormaux. Ce sont des cellules immatures, c'est-à-dire dont le développement n'est pas terminé lorsqu'elles passent dans le sang. La maladie est liée à l'apparition d'une anomalie due à la fusion de deux chromosomes au niveau des cellules souches de la moelle osseuse, provoquant l'apparition d'un petit chromosome anormal, le chromosome Philadelphie. Cette anomalie résulte de l'assemblage par erreur d'un gène du chromosome 9, dénommée ABL (Abelson), avec un gène du chromosome 22, nommé BCR (Breakpoint Cluster Region). Cela produit le gène dit BCR-ABL, représenté en (figure 4), qui est présent uniquement dans les cellules de la maladie. Ce Gène produit anormalement une enzyme, la tyrosine- kinase, elle-même responsable de la production accrue de globules blancs [34].

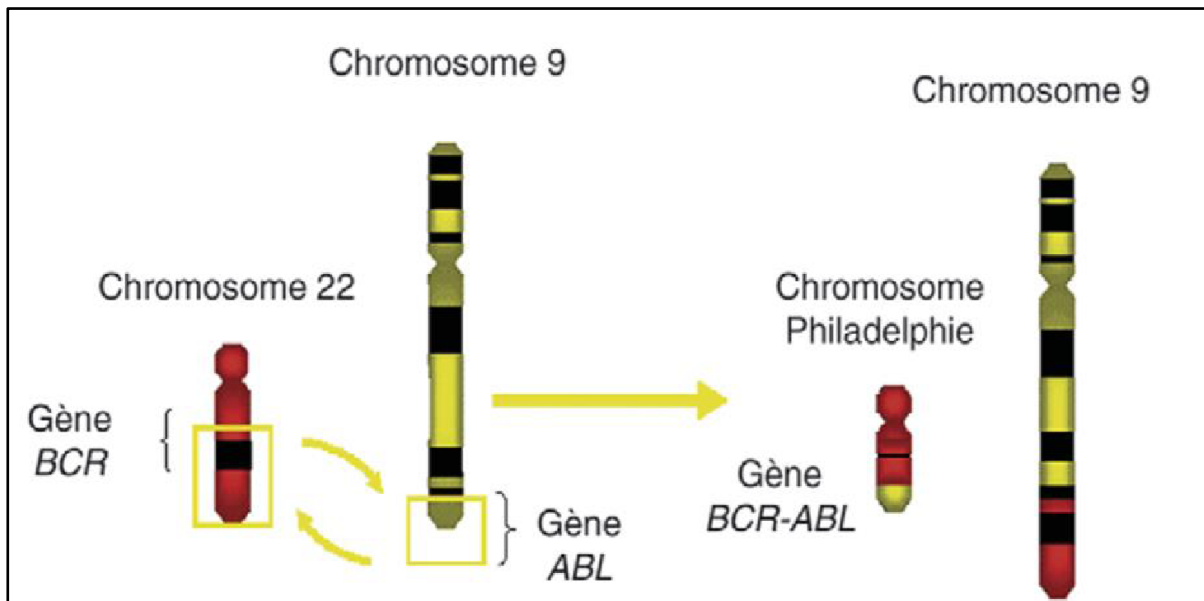


Figure 4: Chromosome Philadelphie. La translocation réciproque t (9;22) entraîne la formation d'un chromosome 22 de taille plus petite, appelé : chromosome Philadelphie qui porte un gène de fusion spécifique BCR-ABL [34].

2.2 Epidémiologie

Dans le dernier plan cancer 2015-2019 et selon les registres des cancers régionaux, les hémopathies malignes représentent environ 10% de l'ensemble des cancers en Algérie [47].

La Leucémie myéloïde chronique (LMC) représente 7 à 15% des leucémies chez l'adulte.

Son incidence en Algérie est de 0,53/100000 habitants avec une prévalence de 1030 en 2014.

L'âge médian au diagnostic est de 48 ans, avec des extrêmes allant de 03 à 90 ans. Il est à noter un pic de fréquence dans la tranche d'âge (45-49ans), avec une légère prédominance masculine (sex-ratio homme /femme égal à 1,2).

La répartition des patients selon la profession ne retrouve pas de notion d'exposition à risque. Le délai entre le début des troubles et la date de diagnostic est en moyenne de 127 jours avec des extrêmes allant de 1 à 667 jours [48].

2.3 Etiologies

La leucémie myéloïde chronique se caractérise par une anomalie chromosomique acquise (chromosome Philadelphie) sans aucune prédisposition génétique [35].

Dans la grande majorité des cas, aucune étiologie n'est retrouvée. Cependant, l'exposition à des radiations ionisantes pourrait jouer un rôle favorisant. Cette hypothèse, suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima, est confortée in vitro par l'augmentation de la fréquence de détection du réarrangement Bcr-Abl après irradiation de lignées cellulaires initialement Bcr-Abl négatives [36].

L'exposition au benzène pourrait également faire partie des facteurs de risques mais cette étiologie est actuellement discutée. Quoi qu'il en soit c'est l'exposition professionnelle qui est mise en cause. Les autres agents pétrochimiques ne semblent pas avoir de lien avec la LMC [37].

Il faut préciser néanmoins aux patients qu'aucune donnée scientifique n'établit de lien entre les radiographies médicales ou dentaires et un risque élevé de LMC [103].

2.4 Physiopathologie

2.4.1 Gène BCR-ABL et protéine de fusion :(figure 5)

Le gène de fusion BCR-ABL, aussi appelé gène de Philadelphie ou chromosome Ph1, est le résultat d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22.

La translocation t (9;22) (q34;q11) transpose un segment de l'oncogène ABL situé en position 9q34, à la place d'un segment du gène BCR situé en position 22q11, créant ainsi un gène hybride BCR-ABL

Le gène de fusion BCR-ABL code pour une protéine de fusion possédant une activité tyrosine-kinase dérégulée. Cela est dû à l'absence de domaines responsables de l'auto-inhibition de la kinase, combinée à la présence de domaines responsables de l'auto-activation.

La protéine BCR-ABL est active de manière constitutive entraînant ainsi l'activation de divers mécanismes qui entrent en jeu dans la multiplication cellulaire [55] [56].

Ainsi, par l'activation directe ou indirecte de nombreuses voies de signalisation intracellulaires, le chromosome Ph1 confère aux cellules un avantage de croissance et des capacités de différenciation anormales. En fonction des points de cassure, le gène de fusion qui résulte de la translocation code pour différentes protéines (distinguées par leurs poids moléculaires différents). Ainsi, dans environ 95 % des cas, la transcription de ce gène de fusion produit une protéine chimérique de 210 kDa, la P210 BCR-ABL. Ce chromosome est retrouvé dans près de 95 % des LMC.

Dans moins de 5 % des cas, les points de cassures surviennent dans des régions alternatives, donnant ainsi naissance à des gènes de fusion et à des transcrits atypiques et codent pour les protéines P190, P210 et P230 dans le cas des LMC ou la protéine P190 dans le cas de Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) [55] [56].

En résumé, le gène de fusion BCR-ABL est présent dans l'ensemble des LMC, 3 à 5 % des LAL de l'enfant, et entre 15 et 30 % des LAL de l'adulte [49] [56].

En conséquence, le gène de fusion BCR-ABL est systématiquement recherché pour poser le diagnostic des LMC et des LAL Ph+.

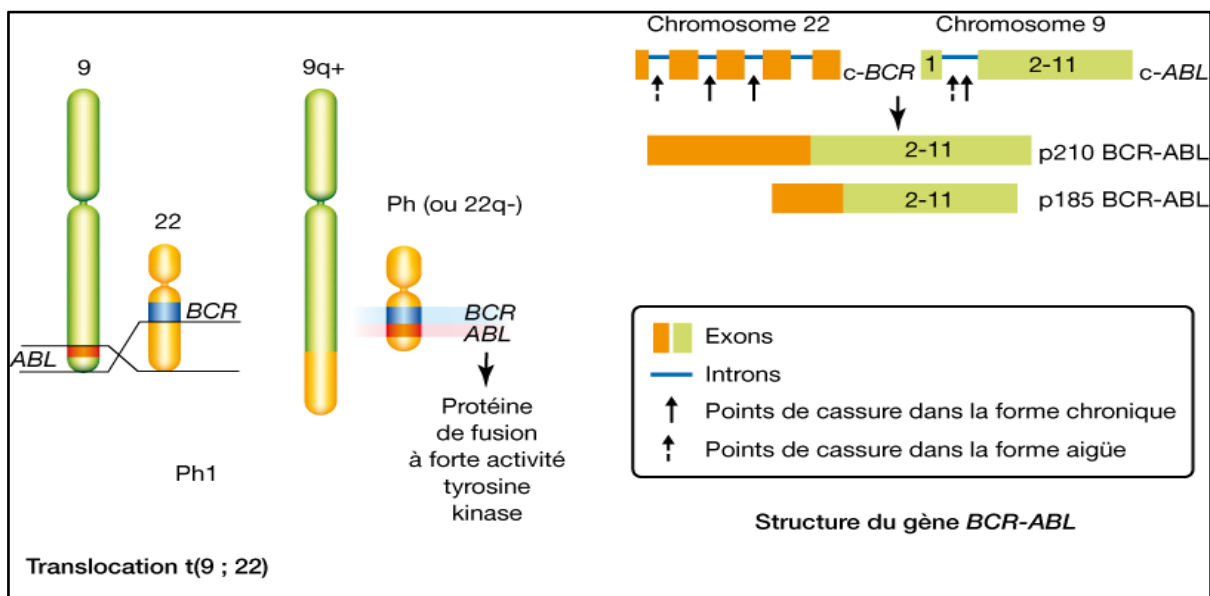


Figure 5: Le gène chimérique BCR-ABL [59]

2.4.2 Voies de signalisation intracellulaire conduisant à la leucémogénèse

La phosphorylation d'un nombre très important de substrats est responsable des propriétés de la cellule leucémique, ce qui la distingue d'une cellule normale.

En effet, l'autoactivation et la perte de la régulation de l'activité tyrosine kinase entraînent l'activation, directe ou indirecte, et le recrutement de voies de signalisation impliquées dans les processus de prolifération, d'apoptose, de différenciation et d'adhésion cellulaire.

La protéine Bcr-Abl active différentes voies de signalisation. Pour simplifier, sont représentées ici les principales. Cependant, de très nombreux substrats protéiques ont été identifiés comme étant directement ou indirectement phosphorylés par l'activité kinase de Bcr-Abl (figure 6) [38].

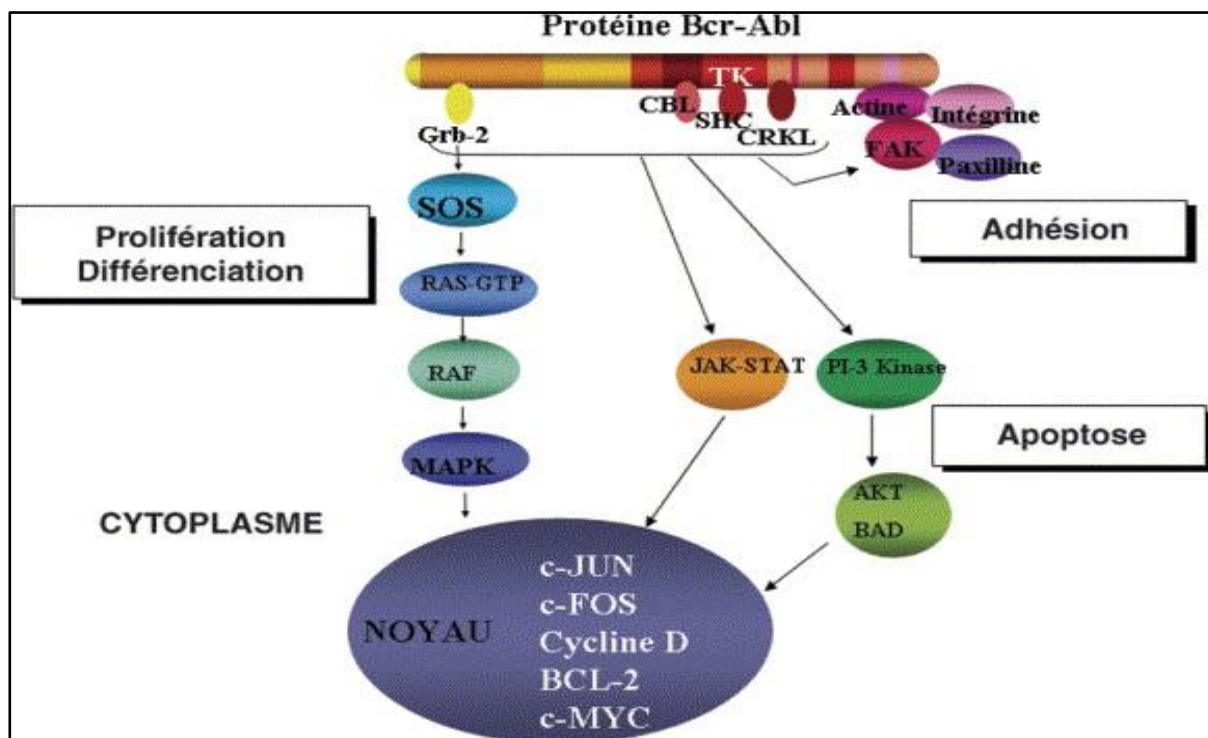


Figure 6: Voies de signalisation cellulaire [38]

2.5 Présentation clinique

L'histoire naturelle de la LMC comprend trois phases évolutives : une première phase dite « chronique », pauci symptomatique, suivie d'une deuxième phase, caractérisée par une accélération de la maladie, et enfin une troisième phase, appelée « transformation aiguë », prenant l'aspect d'une leucémie aiguë secondaire, résistante ou réfractaire au traitement, conduisant au décès du patient.

Il existe donc un passage progressif d'une hyperproduction chronique d'éléments matures variés à une prolifération rapide de cellules immatures (arrêt de la différenciation et emballement d'un ou plusieurs sous-clones).

Cette évolution est partiellement expliquée par la physiopathologie de la maladie précédemment décrite.

La phase chronique peut parfois passer inaperçue et les malades se présentent directement en phase accélérée ou blastique [38].

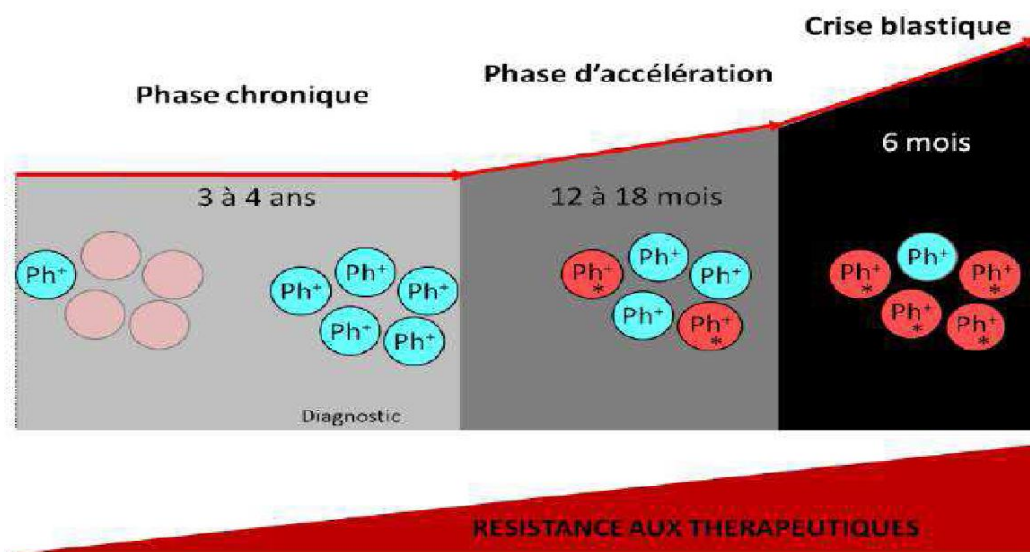


Figure 7 : Schéma de l'évolution de la LMC (Ph⁺: correspond au chromosome Philadelphie : correspond aux anomalies génétiques additionnelles) [39]

2.5.1 Phase chronique [40] [9]

Cette première phase, d'installation progressive et insidieuse dure en moyenne 3 à 5 ans, ce qui explique que 50% des patients soient asymptomatiques au moment du diagnostic, suspecté devant un hémogramme réalisé à titre systématique. Cependant, trois grands syndromes peuvent se rencontrer:

- Un syndrome tumoral, largement caractérisé par une splénomégalie (46–76%), parfois responsable d'une symptomatologie digestive.
- Une altération de l'état général, liée à l'hyper-métabolisme, associant asthénie, amaigrissement et plus rarement une fébricule, un syndrome hémorragique et des sueurs.
- Plus rarement, la maladie peut être découverte à l'occasion d'une complication inaugurale
 - ✓ Signes de leucostase, avec en particulier un priapisme.
 - ✓ Une thrombose veineuse.
 - ✓ Une crise de goutte.
 - ✓ Un infarctus splénique ou une rupture spontanée de la rate.

Caractéristiques biologiques [104].

- Blastes < 10%
- Basophiles < 20 %
- Plaquettes > 100 G/L
- Absence d'envahissement extra-médullaire.

2.5.2 Phase accéléré : [38]

Elle correspond à la transition entre la phase chronique et la phase blastique. Sa durée est de 12 à 18 mois en moyenne. Elle peut cependant être quasi inexistante, la phase blastique étant alors « explosive » (environ 20% des cas). L'International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR) a défini des critères cliniques et biologiques de l'accélération, qui précède de peu la phase blastique réfractaire à tout traitement (tableau 3).

Tableau 3 : Critères clinico-biologiques d'accélération selon le registre international des greffes de moelle osseuse (IBMTR) [38]

- Leucocytose difficile à contrôler avec un traitement conventionnel : hydroxyurée ou busulfan
- Doublement rapide du taux de leucocytes (5 j)
- Présence de plus de 10 % de blastes sanguins ou médullaires
- Présence de plus de 20 % de blastes + promyélocytes sanguins ou médullaires
- Présence de plus de 20 % de polynucléaires basophiles ou éosinophiles sanguins
- Anémie ou thrombopénie non due au traitement
- Thrombocytose persistante
- Anomalies cytogénétiques surajoutées
- Majoration brutale de la splénomégalie
- Développement d'une myélofibrose ou d'un chlorome
- Patient en phase chronique mais ayant présenté une crise blastique

2.5.3 Phase d'acutisation ou crise blastique

Elle survient dans un délai médian de 4 ans et se définit par la présence de plus de 20 % de blastes médullaires ou plus de 30 % de blastes et promyélocytes sanguins ou médullaires [38].

Et selon l'ELN, la présence de 30 % ou plus de cellules de la leucémie immatures, appelées blastes dans le sang ou la moelle osseuse, signe l'aggravation de la maladie et le passage à la phase blastique, de même que la prolifération extra-médullaire de blastes, en dehors de la rate [74].

Elle s'accompagne en général d'une majoration des signes cliniques d'accélération (altération de l'état général, splénomégalie, anémie, thrombopénie, fibrose médullaire) et parfois d'une symptomatologie propre : fièvre, hépatomégalie, adénopathies et douleurs osseuses.

Comme toute leucémie aiguë, elle est possiblement accompagnée d'un syndrome tumoral et de signes d'insuffisance médullaire. Des localisations blastiques extramédullaires peuvent également se voir, notamment une atteinte méningée ou des chloromes des tissus mous.

Deux tiers des acutisations sont de phénotype myéloblastique et un tiers est de phénotype lymphoblastique.

La probabilité d'obtenir une seconde phase chronique est faible et celle-ci est de courte durée. Avec des chimiothérapies intensives, elle est de 20 à 30% pour les transformations myéloblastiques, avec une durée médiane de deuxième phase chronique de 2 à 3 mois, et 60 à 80 % pour les transformations lymphoblastiques, avec une médiane de 6 à 9 mois [38].

2.6 Diagnostic

2.6.1 Diagnostic biologique

2.6.1.1 Diagnostic cytologique

L'examen biologique essentiel est l'hémogramme.

On y retrouve une forte leucocytose : la formule leucocytaire est caractéristique avec 90 à 95 % d'éléments granuleux, une polynucléose neutrophile, une basophilie, une éosinophilie et surtout une myélémie importante, entre 10 et 50 % des éléments de la formule.

Cette myélémie est faite de myélocytes, de métamyélocytes, de promyélocytes et, plus rarement, de myéloblastes. Ces cellules ont toutes une morphologie normale.

Un myélogramme est alors réalisé. Cet examen n'est pas nécessaire au diagnostic. En effet, il ne fait que confirmer l'hyperplasie myéloïde. Il est en revanche indispensable pour quantifier le pourcentage de blastes et préciser le stade de la maladie. Il permet également de réaliser le caryotype.

Rarement effectuée, la biopsie médullaire permet de quantifier la myélofibrose [9].

2.6.1.2 Diagnostic cytogénétique

Le but du diagnostic cytogénétique est d'affirmer la présence du chromosome Ph.

L'examen de référence est le caryotype par cytogénétique conventionnelle.

Le Ph est présent chez 95 % des malades. Chez les autres 5 %, il s'agit d'un Ph masqué par une translocation complexe ou d'autres anomalies.

La quantification du nombre de métaphases Ph positives est un critère majeur de la réponse au traitement.

Le caryotype permet aussi de détecter les anomalies cytogénétiques additionnelles, témoin d'une évolution clonale (trisomie 8, ...).

Cette technique a plusieurs inconvénients : elle nécessite un prélèvement médullaire, elle est lourde et relativement longue.

La FISH ou hybridation in situ en fluorescence utilise des sondes fluorescentes spécifiques permettant la détection de la fusion des gènes BCR et ABL. Elle permet de détecter les chromosomes Ph "masqués", non détectés sur le caryotype conventionnel. Cette technique se réalise sur les cellules sanguines en interphase ; elle est rapide et plus sensible que la cytogénétique classique [9].

2.6.1.3 Diagnostic moléculaire

Le diagnostic moléculaire se fait sur un prélèvement sanguin. Sont distinguées :

- La RT-PCR (Reverse Transcriptase PCR, examen qualitatif) qui recherche l'ensemble des transcrits de fusion BCR-ABL et identifie pour un patient donné le transcrit en présence (b2a2, b3a2 selon le point de cassure sur le gène BCR). Elle permet de confirmer le diagnostic en cas de Ph "masqué" ou en cas d'échec du caryotype.
- La RQ-PCR (Real-Time Quantitative PCR, examen quantitatif) qui permet la détection du transcrit de fusion BCR-ABL et sa quantification. Cette technique est la référence pour la prise en charge et le suivi de la maladie résiduelle, permettant ainsi d'adapter le traitement du patient.

Par ailleurs, une hyperuricémie et une hyperuraturie sont fréquemment retrouvées [9].

2.6.2 Facteurs pronostiques

Le diagnostic positif se complète d'une évaluation des critères de gravité, intégrés dans des scores pronostiques, calculés et validés sur des cohortes de patients.

Ces trois scores pronostiques ont été élaborés dans le contexte de traitements différents et leur significativité dépend du traitement institué :

Score de SOKAL :

Le plus connu d'entre eux, le score de Sokal [52], a été établi sur une cohorte de patients traités par interféron en 1984. Il a par la suite été validé pour d'autres traitements.

Ses paramètres comportent l'âge du patient, la taille de la rate, le nombre de plaquettes et le nombre de blastes sanguins.

Il définit trois niveaux de risque d'évolution vers la transformation : faible, intermédiaire et élevé.

Le score de Sokal reste le plus utilisé en pratique, bien qu'il soit antérieur aux thérapeutiques actuelles [53].

Score EURO (HASFORD)

En 1998, le score de Hasford [58] a été développé de manière à intégrer en supplément des précédents deux autres paramètres susceptibles d'après la littérature d'impacter le pronostic : il s'agit du pourcentage de basophiles et d'éosinophiles dans la formule sanguine. Les mêmes niveaux de risque sont définis [53].

Score EUTOS

Dans un souci de simplification, le score EUTOS a été publié en 2011[57], il dépend uniquement de la basophilie sanguine et de la taille de la rate à l'examen clinique.

La somme de ces deux paramètres affectés de coefficients définit la probabilité du patient de ne pas être en réponse cytogénétique complète (CCyR) à 18 mois de traitement [53].

Score ELTS

The EUTOS long-term survival (ELTS), score pronostic de la survie à long terme chez les patients atteints de la LMC, a été développé sur la base de 2205 patients adultes atteints de LMC en phase chronique.

Le score ELTS sert à l'évaluation prospective de l'efficacité anti-leucémique à long terme et de la survie globale des patients recevant un traitement de première intention par l'imatinib [107].

2.7 Traitement

2.7.1 Evolution du traitement de la LMC au fil du temps

En dehors de la greffe de moelle osseuse, dont l'indication reste limitée, la LMC a longtemps été une pathologie sans traitement curatif, la chimiothérapie n'étant qu'à visée symptomatique.

La splénectomie et l'arsenic ont constitué les tout premiers traitements.

Le busulfan en 1953 puis l'hydroxyurée (HYDREA®) dans les années 1970 ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique. Le traitement reposait alors sur une cytoréduction grâce à ces agents

alkylants. La durée moyenne de la phase chronique était de l'ordre de 3 ans et la LMC était une affection constamment mortelle.

Ce n'est qu'en 1980 que l'interféron-alpha (IFN- α) a permis une amélioration de la survie globale des patients avec obtention de rémissions cytogénétiques complètes et durables [41].

Au début des années 1980 également, il a été établi que la greffe de moelle allogénique était un traitement curatif permettant la disparition du chromosome Ph mais applicable chez une minorité de patients en raison de leur âge avancé ou de l'absence de donneur [42].

Par la suite, un effet synergique entre l'IFN- α et la cytarabine a été démontré, cette association a représenté le traitement standard hors greffe [41] jusqu'à l'apparition de l'imatinib en 1998 qui a remplacé l'IFN- α et la greffe comme traitement de première intention pour les patients atteints de LMC en phase chronique.

La découverte des ITK dont l'imatinib a réellement bouleversé la prise en charge des malades en modifiant leur médiane de survie mais également la surveillance du traitement.

Néanmoins, certains patients sous imatinib présentent des résistances ou une absence de réponse thérapeutique en dépit de l'expression avérée de la molécule cible. Même si cette proportion reste faible, celles-ci ont fait l'objet de recherches, ce qui a mené à la seconde génération d'ITK : dasatinib et nilotinib, et bien d'autres molécules encore à l'essai [43] (figure 8).

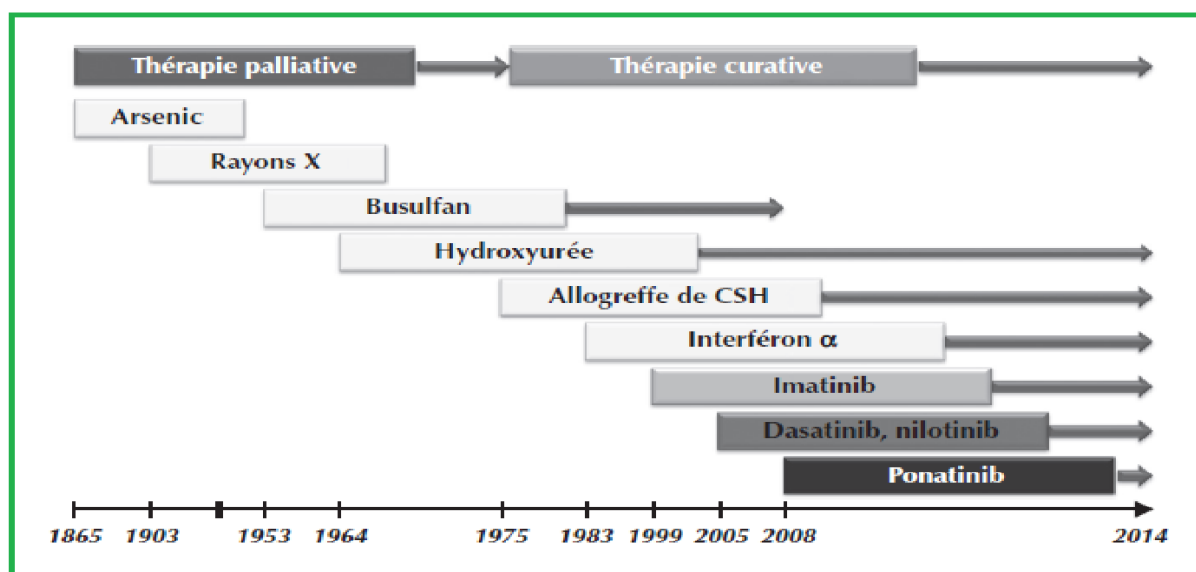


Figure 8: Les grandes étapes de l'évolution du traitement de la leucémie myéloïde chronique [44] [45] [46].

2.7.2 Protocole thérapeutique de la leucémie myéloïde chronique

2.7.2.1 Traitement de la phase chronique de la LMC

Aujourd'hui, tous les patients doivent d'abord être traités par un inhibiteur de la tyrosine-kinase mutée, connue également sous le nom de tyrosine-kinase BCR-ABL. D'autres agents, comprenant

l'interféron et l'hydroxy-urée, peuvent jouer un rôle, cependant limité, dans le traitement de première intention.

L'hydroxy-urée est utilisée pour diminuer rapidement l'étendue de la maladie et le nombre de globules blancs. L'imatinib est un inhibiteur oral de tyrosine kinase de première génération. Les inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération comme le dasatinib ou le nilotinib peuvent également être envisagés pour tous les patients atteints de LMC dès le diagnostic. Les patients ne doivent pas interrompre leur traitement par imatinib, dasatinib ou nilotinib, sauf indication contraire dans le cadre d'un essai clinique ou en présence d'effets secondaires graves. Initialement, ces traitements devaient être pris à vie car il a été montré qu'interrompre le traitement provoquait la rechute ou la progression de la LMC [60]. Aujourd'hui, l'arrêt du traitement (après plusieurs années) fait partie des objectifs thérapeutiques.

En 1ère ligne, le traitement de référence est représenté par les ITK de 1ère génération (imatinib, GLIVEC[®]) ou de 2ème génération (nilotinib TASIGNA[®], dasatinib SPRYCEL[®], bosutinib, radotinib en Corée du Sud).

Le traitement peut être débuté d'emblée, en l'absence d'hyperleucocytose symptomatique et/ou de thrombocytose importante.

En phase chronique, la dose de l'imatinib est de 400 mg une fois par jour, celle du nilotinib de 300 mg deux fois par jour et celle du dasatinib de 100 mg une fois par jour, celle du bosutinib est de 400 mgx1/j, celle du radotinib est de 300mg deux fois par jour [61] [63].

2.7.2.2 Traitement de la phase d'accélération et de la phase blastique de la LMC

Durant ces phases, il existe peu de preuves scientifiques pour décider quelles sont les meilleures options de traitement.

Le traitement par inhibiteur de tyrosine kinase peut être commencé pour les patients qui n'ont pas encore été traité par inhibiteur de tyrosine kinase. Passer à un autre inhibiteur de tyrosine - kinase ou à de la chimiothérapie peut aussi être envisagé pour les patients ayant quant à eux déjà été traités par inhibiteur de tyrosine kinase. Cependant, ces options ne sont efficaces que sur une durée limitée. Pour ces patients, la greffe de moelle osseuse allogénique reste la meilleure solution et doit donc être envisagée. Cette transplantation consiste dans un premier temps à détruire les cellules souches de moelle osseuse du patient à l'aide d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie. Dans un deuxième temps, des cellules souches de moelle osseuse d'une tierce personne (allogénique) sont transférées dans le corps du patient. Les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes du patient sont alors remplacés par les cellules du donneur. Les cellules du donneur deviendront toutes des éléments constitutifs du sang du patient. Les cellules du donneur peuvent considérer les cellules du patient comme étrangères, entraînant alors une réaction contre les cellules du patient (ce que l'on désigne sous le nom de maladie du greffon contre l'hôte ou GVHD de l'anglais Graft Versus Host Disease). Lors de la GVHD, les lymphocytes T du donneur contenus dans le greffon se fixent généralement sur la peau, sur le système digestif (bouche, estomac et intestin) et sur le foie du patient. Ces tissus expriment des antigènes d'histocompatibilité mineurs pour lesquels il n'est pas nécessaire de s'assurer qu'il existe une compatibilité entre donneur et receveur lors de la greffe, au

contraire des antigènes majeurs. Ces antigènes mineurs font apparaître les cellules qui les expriment comme étrangères. Dans le même temps, les cellules du donneur considèrent également les cellules leucémiques du patient comme étrangères et les détruisent, ce qui est le principal effet bénéfique d'une greffe de moelle osseuse (dénommé effet du greffon contre la leucémie, ou GVL de l'anglais Graft Versus Leukemia). Les greffes de cellules souches de moelle osseuse offrent une chance d'éradiquer complètement la leucémie et de guérir le patient.

La greffe de moelle osseuse allogénique est le seul traitement curatif établi pour la LMC dans ces deux phases de la maladie [60].

2.7.2.3 Traitement de la maladie résistante

La maladie peut devenir résistante au traitement par inhibiteur de tyrosine-kinases. Cette résistance peut se développer lors de la progression de la maladie en lien, par exemple, avec des mutations de la tyrosine kinase exprimée par le gène BCR-ABL. Lorsque la maladie progresse et que, soit la posologie du traitement est augmentée, soit un autre inhibiteur de tyrosine kinase est utilisé, il est important de détecter les mutations qui provoquent la résistance au traitement par tyrosine kinase. Dans les cas où il existe une incertitude quant à la prise du traitement ou quant à la dose effectivement obtenue dans le sang en raison de la variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique de l'imatinib, les taux d'imatinib doivent être évalués dans le sang. Dans les cas avec présence de la mutation appelée T315I, seul l'inhibiteur de tyrosine kinase ponatinib peut être utilisé mais pour le moment seulement aux Etats-Unis [60].

2.7.2.4 Traitement des patients qui ne tolèrent pas les inhibiteurs de tyrosine kinase

Les patients qui ont des effets secondaires graves provoqués par des inhibiteurs de tyrosine-kinases de première génération, en particulier éruptions cutanées graves et œdèmes importants (gonflement des jambes ou accumulation de liquide dans les poumons) doivent d'abord être traités avec des inhibiteurs de tyrosine-kinases de seconde génération. La majorité des patients qui ne tolèrent pas les inhibiteurs de tyrosine kinase de première génération peuvent être traités avec succès par des inhibiteurs de tyrosine kinase de seconde génération, sans effets secondaires. Pour réduire les risques des effets secondaires, il est possible de réduire le dosage des inhibiteurs de kinase de seconde génération sans diminuer leur efficacité. Chez les patients qui ne tolèrent pas les inhibiteurs de tyrosine kinase, un nouveau traitement par omacétaxine s'est montré récemment efficace et bien toléré. Dans de rares cas, certains patients ne tolèrent aucun inhibiteur de tyrosine-kinase. On envisagera donc une greffe de moelle osseuse provenant d'un frère, d'une sœur ou d'un donneur non apparenté [60].

2.7.2.5 Traitement de première ligne de la LMC de l'enfant

Chez l'enfant, l'hémopathie est rare et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a longtemps été considérée comme le meilleur traitement permettant l'éradication de la maladie. Pour les patients non éligibles pour une allogreffe, un traitement par IFN α avec ou sans cytosine arabinoside était préconisé.

La maladie étant rare (2 à 3 % des cas de leucémie chez l'enfant), l'inscription des patients dans des registres, et surtout dans des essais thérapeutiques, est évidemment nécessaire. L'avènement de l'imatinib a également modifiée les traitements de première ligne chez l'enfant. Les essais de phase I-II ont montré que les doses de 260 à 340 mg/ m², permettant des concentrations plasmatiques suffisantes pour un effet anti-leucémique, étaient à recommander. L'imatinib a donc été enregistré pour l'enfant. La question actuelle est de choisir entre l'imatinib et une allogreffe. Un essai prospectif d'allogreffe ayant inclus des patients entre 1995 et 2004 a donné d'excellents résultats pour les patients greffés en situation allogénique géno-identique, avec une survie à 5 ans de 87 ± 11 %, tandis que les patients qui étaient greffés en situation phéno-identique avaient des résultats moins bons, avec 52 ± 9 % de survie, et, en cas de greffe mismatch, 45 ± 16 %. Le délai entre le diagnostic et l'allogreffe influence la survie chez l'enfant, et la greffe doit être faite, si elle est décidée, dans les 6 mois qui suivent le diagnostic. La stratégie actuelle s'oriente par conséquent vers un traitement initial par imatinib, avec une surveillance rapprochée pendant les 6 premiers mois afin de déterminer si le patient est répondeur ou non selon les critères de réponse de l'ELN décrits pour les sujets adultes. L'absence d'une réponse satisfaisante à l'imatinib justifiée de procéder à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les plus brefs délais. Chez les patients en phase accélérée, le traitement initial repose sur l'imatinib à une dose plus forte, de 400 mg/ m² ou de 500 mg/ m² en cas de phase blastique. Dès l'obtention de la rémission hématologique une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques doit être proposée dans les plus brefs délais [61].

2.8 Suivi de la réponse au traitement

Le tableau 4 ci-dessous résume les différentes réponses pouvant être observées.

Tableau 4 : Types de réponses au traitement par ITK (recommandations ELN 2013) [27]

Réponse hématologique (RH)	Réponse cytogénétique (RCy)	Réponse moléculaire (RM)
<p>Complète (RHC)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence de splénomégalie (Rate non palpable) - Absence de myélémie - Leucocytes < 10 000 / mm³ - Plaquettes < 450 000 / mm³ - Basophiles < 5 % 	<ul style="list-style-type: none"> - Majeure (RCyM) : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Complète (RCyC) Ph+ 0 % ✓ Partielle (RCyP) Ph+ 1 - 35% - Mineure (RCym) Ph+ 36 - 65% - Minime (RCymin) Ph+ 66 - 95% - Absente (noRCy) Ph+ >95% 	<p style="text-align: center;">% BCR-ABL</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↓ 1 Log ↔ 10 % - ↓ 2 Logs ↔ 1 % - ↓ 3 Logs ↔ 0,1 % (RM3) <p>= RMM</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↓ 4 Logs ↔ 0,01 % (RM4) - ↓ 4,5 Logs ↔ 0,0032 % (RM4,5) - ↓ 5 Logs ↔ 0,001 % (RM5) <p style="text-align: center;">≥RM3 = RMM (Réponse Moléculaire Majeure)</p> <p style="text-align: center;">≥RM4 + RM4, 5 = Réponse moléculaire profonde</p>

2.8.1 Utilité clinique de la RT-PCR dans le suivi thérapeutique des ITK

L'ensemble des recommandations de bonne pratique (RBP) préconise d'utiliser la RT-QPCR (réponse moléculaire) dans le cadre du suivi thérapeutique (recommandations non gradées).

Le NCCN (the National Comprehensive Cancer Network aux Etats-Unis) souligne que la RT-QPCR constitue le seul outil capable de suivre l'évolution de la maladie même après l'obtention d'une réponse cytogénétique complète pour la surveillance de la maladie résiduelle (minimal résiduel disease : MRD). Ainsi, les auteurs recommandent la réalisation d'une RT-QPCR tous les trois mois à l'ensemble des patients traités par ITK ; une fois la réponse cytogénétique complète obtenue, la RT-QPCR est recommandée tous les trois mois les deux premières années puis tous les trois à six mois les années suivantes [50].

Par ailleurs, le NCCN précise qu'une très forte corrélation a été mise en évidence entre les résultats obtenus sur des prélèvements de MO et ceux obtenus sur des prélèvements sanguins. Ce qui constitue un avantage majeur pour la RT-QPCR, permettant ainsi d'instaurer une surveillance via la réponse moléculaire sans devoir réaliser des prélèvements de MO [50].

L'ESMO (European Society for Medical Oncology) préconise de réaliser une RT-QPCR tous les trois mois dans le cadre du suivi thérapeutique. Les auteurs soulignent qu'il s'agit de la technique la plus sensible ; elle est particulièrement utile pour la surveillance de la maladie résiduelle. À noter que ces intervalles peuvent être espacés à six mois si une réponse moléculaire majeure est obtenue de manière durable. A l'inverse, ces intervalles doivent être rapprochés à quatre à six semaines en cas d'arrêt de traitement [51].

L'European Leukemia Net (ELN) recommande de suivre l'évolution de traitement par la réalisation d'une RT-QPCR tous les trois mois jusqu'à l'obtention d'une réponse moléculaire majeure ; la surveillance doit être poursuivie tous les trois à six mois puis tous les 12 mois [64].

Dans le cadre du suivi thérapeutique, la prise de décision est basée sur les résultats des réponses hématologique et moléculaire. La cytogénétique est aujourd'hui reléguée au second plan. Les modalités de suivi proposées par l'European LeukemiaNet [63] sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Évaluation de la réponse au traitement selon les recommandations de l'European LeukemiaNet, 2020[63]

Période	Réponse optimale	Avertissement	Echec
Au diagnostic	Ne s'applique Pas à ce moment	Haut risque : Aberration chromosomique additionnelles (ACA) Haut risque : par score ELTS	Ne s'applique pas à ce moment
A 3 mois	BCR-ABL ≤ 10 %	BCR-ABL > 10 %	BCR-ABL >10 % Si confirmé dans 1-3 mois
A 6 mois	BCR-ABL ≤ 1 %	BCR-ABL > 1- 10 %	BCR-ABL > 10 %
A 12 mois	BCR- ABL ≤0.1 % RMM	BCR-ABL > 0.1- 1 %	BCR-ABL > 1 %
A tout moment au cours du traitement	BCR- ABL ≤0.1 % RMM	BCR-ABL > 0.1- 1 %, Perte ≤0.1 % (RMM)	BCR-ABL > 1 % Résistance / Mutations ACA à haut risque

Réponse moléculaire majeure (RMM).

➤ En cas de réponse optimale

L'espérance de vie est identique à celle de la population normale. Il n'y a aucune indication à modifier le traitement. Une réponse moléculaire partielle (RMP) (BCR-ABL1 < 0,01 %), stable et durable, pourra faire envisager l'inclusion dans un protocole testant la possibilité d'arrêt du traitement. Cette tentative ne doit être réalisée que dans le cadre d'un protocole et sous surveillance moléculaire renforcée.

➤ En cas d'échec

Le traitement doit être modifié : passage de l'imatinib à un ITK2 ou changement de l'ITK2. Le choix de l'ITK2 repose sur le profil de tolérance de l'ITK2 et les comorbidités du patient. Dans ces situations d'échec, le dosage de l'imatinibémie puis la recherche d'une mutation de la molécule BCR-ABL1 doivent être réalisés. Si une mutation est détectée, elle peut alors guider le choix de l'ITK2. Une mutation particulière T315I, constamment résistante à l'imatinib et aux ITK2, nécessite le recours au ponatinib, ITK dit de 3^e génération et, si possible, à l'allogreffe de cellules souches.

➤ En cas de réponse intermédiaire (sub-optimale)

La surveillance doit être renforcée, la posologie de l'ITK éventuellement augmentée et le traitement modifié si l'échec se confirme.

➤ En cas d'évolution vers une phase acutisée

L'hospitalisation est nécessaire pour mettre en route un traitement associant poly - chimiothérapie et ITK et, si possible, allogreffe de moelle [62].

2.8.2 Dosage plasmatique

Aujourd'hui, le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de l'imatinib s'est bien implanté, en pratique clinique, dans plusieurs pays du monde mais n'a pas encore été développé en Algérie ou aucun laboratoire ne proposait le dosage de l'imatinib jusqu'à ce qu'un travail de thèse ayant développé cette thématique ait été mené [27].

Le taux plasmatique d'imatinib a été associé aux réponses cytogénétique et moléculaire. Le dosage est en effet significativement plus élevé pour les patients répondeurs. Le taux plasmatique retenu dans la plupart des études occidentales comme valeur seuil nécessaire à la réponse est de 1 000 ng/ml pour la concentration résiduelle [65] et de 1250 ng/ml chez la population algérienne [27]. Si ce seuil n'est pas atteint à la dose standard de 400 mg/j d'imatinib, le passage à 600 ou 800 mg/j doit être tenté [66].

Les concentrations plasmatiques résiduelles d'imatinib (C_{min} , $C_{résid}$ ou C_0) sont très variables d'un sujet à l'autre. Parmi des patients qui se sont vus administrer la même dose de 400 mg d'imatinib, les C_{min} rapportées varient entre 140 et 3910 ng/ml [67].

En effet, la dose standard recommandée de 400 mg/jour donne des concentrations plasmatiques extrêmement variables d'un patient à l'autre, pouvant dépasser une amplitude de 6 à un moment donné (figure 9). Les variations intra individuelles ne dépassent par contre pas 30% environ [71] [72].

Le contrôle de la concentration plasmatique de l'imatinib est souvent recommandé [70] [69]. Une corrélation significative a été observée entre concentrations plasmatiques basses et réponse au traitement insuffisante, ou entre concentrations plasmatiques très hautes et signes de toxicité plus marqués, et plusieurs auteurs indépendants proposent une concentration résiduelle (C_{min}) optimale d'environ 1000 ng/ml [69] [70].

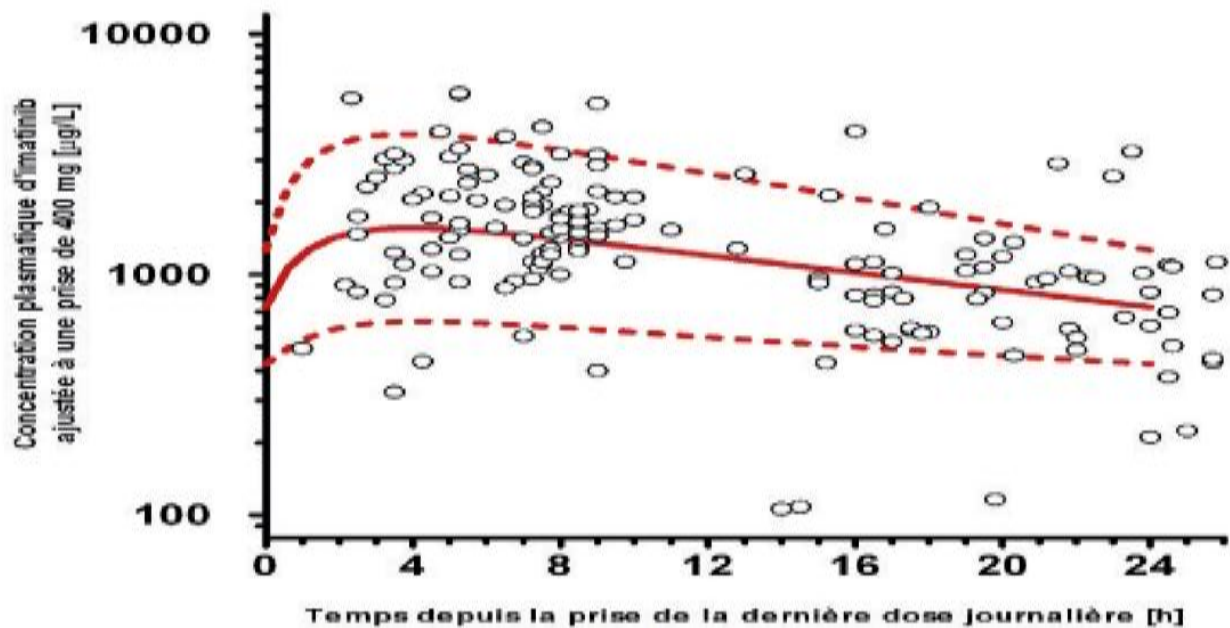


Figure 9: Concentrations plasmatiques dosées chez les patients après la prise d'imatinib avec prédiction de la moyenne prévue de la population (ligne continue) et intervalle de prédiction de 90% (lignes traitillées) [73]

Chapitre 3

Pandémie de COVID-19 et ruptures de stock de médicaments

3.1 Généralités sur la Pandémie de COVID-19

Le 31 décembre 2019, le bureau chinois de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est informé de cas groupés de pneumonies de cause inconnue, détectés dans la ville de Wuhan, province du Hubei (Chine). Les autorités sanitaires chinoises et l'OMS annoncent la découverte d'un nouveau coronavirus qui serait apparu dans cette ville en décembre 2019, à l'origine de l'épidémie.

Ce coronavirus est baptisé SARS-CoV-2 dès le 11 février 2020 et constitue l'agent responsable d'une nouvelle maladie infectieuse respiratoire appelée par la suite COVID-19 (Corona Virus Disease 2019).

Les deux premières transmissions directes du virus ailleurs qu'en Chine sont confirmées : au Japon et en Allemagne. Le 30 janvier 2020, l'OMS déclare l'urgence internationale pour la sixième fois de son histoire [79]. C'est le début officiel d'une épidémie qui deviendra rapidement mondiale et sera officiellement qualifiée de pandémie par l'OMS le 11 mars 2020 [80]. En Algérie, la pandémie de COVID-19 s'est propagée à partir du 25 février 2020 [81].

Le 2 avril 2020, 4 milliards de personnes sont confinées, soit plus de la moitié de la population mondiale [79]. Le choc économique provoqué par la pandémie de COVID-19 a causé des retards de livraison, des hausses de prix et des pénuries qui ont concerné un nombre croissant de secteurs [82].

La première rupture des chaînes de production a été causée par la fermeture de l'économie chinoise en février 2020. Les pénuries ont ensuite concerné les masques et les médicaments au début de la pandémie, puis les vaccins lorsqu'ils furent développés [83].

3.2 Coronavirus

Les coronavirus (CoV) font partie d'une grande famille de virus à ARN (acide ribonucléique) à un seul brin, enveloppés, touchant à la fois l'homme et différentes espèces animales.

Quatre CoVs circulaient couramment parmi les humains : HCoV-229E, -HKU1, -NL63 et -OC43. Ils ont été souvent isolés chez des sujets asymptomatiques, mais ils sont aussi susceptibles de provoquer des symptômes respiratoires et gastro-intestinaux. Ils circulent essentiellement en hiver et au début du printemps.

Cependant, les coronavirus peuvent rapidement muter et se recombinaison pour donner naissance à de nouveaux CoV, capables de se propager des animaux aux humains.

Un nouveau coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV : corona virus du syndrome respiratoire aigu sévère) était apparu en 2002 en Asie, un deuxième au Moyen orient (MERS-CoV:coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient) en 2012 et depuis 2019 (SARS-CoV-2 : coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère), qui provoque la grave pandémie actuelle (appelée COVID-19).Chez l'homme, les CoVs provoquent principalement des symptômes respiratoires et gastro-intestinaux [77].

3.3 COVID-19

Le terme COVID-19 fait référence à « *Coronavirus Disease 2019* », la maladie provoquée par un virus de la famille des *Coronaviridae*, le SARS-CoV-2. Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue, qui a émergé en décembre 2019 dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei en Chine.

Il s'agit d'une maladie respiratoire pouvant être mortelle chez les patients fragilisés par l'âge ou une autre maladie chronique. Elle se transmet par contact rapproché avec des personnes infectées, pourrait aussi être transmise par des patients asymptomatiques mais les données scientifiques manquent pour en attester avec certitude [78].

3.3.1 Symptômes de la maladie Covid-19

L'infection par le coronavirus SARS-CoV-2 est très souvent asymptomatique. Mais elle peut aussi déclencher des symptômes très variables, allant d'un état grippal à une détresse respiratoire pouvant entraîner la mort. Même dans les cas bénins.

- ✓ **Principalement:** fièvre légère, toux sèche et difficultés respiratoire.
- ✓ **Secondairement:** mal de tête, mal de gorge, nez qui coule, nez congestionné, courbatures, fatigue, diarrhée, conjonctivite, éruption cutanée sur le tronc (remarqué dans 20% des cas en Italie). Parfois aussi perte du goût et de l'odorat.
- ✓ **Très rare:** fièvre prolongée, engelures, autres symptômes vasculaires, syndrome inflammatoire multi-systémique de l'enfant et de l'adolescent [84].

✓ **Variant omicron COVID-19:** S'est rapidement répandu dans le monde.

Mais cette version du coronavirus semble provoquer des symptômes plus légers que ses prédécesseurs, ce qui la rapproche davantage d'un rhume ou d'une grippe ordinaire.

Les cinq symptômes les plus courants sont les suivants :

- Nez qui coule.
- Maux de tête.
- Fatigue (légère ou sévère).
- Eternuements.
- Maux de gorge [90].

3.3.2 Personnes les plus à risque

Les sujets les plus à risque sont les personnes âgées présentant d'autres problèmes de santé comme l'hypertension artérielle, des problèmes cardiaques et du diabète.

Le taux de mortalité augmente avec l'âge : il est de 0,2 % pour les personnes les plus jeunes (de 10 à 39 ans), mais atteint 14,8 % pour les personnes âgées de 80 ans et plus.

Le taux de mortalité moyen est évalué entre 1 et 3 % [78].

3.3.3 Protocoles thérapeutiques

3.3.3.1 Dans le monde

3.3.3.1.1 Forme bénigne

Un traitement symptomatique est recommandé, par exemple : des antipyrétique en cas de fièvre et de douleur [92].

3.3.3.1.2 Forme modérée

L'OMS recommande pour les patients atteints de COVID-19 non sévère à haut risque d'hospitalisation :

- une recommandation conditionnelle pour le molnupiravir, remdesevir, sotrovimab et le casirivimab-imdevimab.
- une forte recommandation en faveur pour le nirmatrelvir -ritonavir.
- une recommandation conditionnelle contre les corticoïdes systémiques.
- fortement déconseillée le plasma convalescent [93].

3.3.3.1.1 Forme sévère ou critique

L'OMS recommande fortement :

- ✓ Les corticoïdes systémiques par voie orale ou intraveineuse (dexaméthasone, hydrocortisone, prédnisone ou méthylprednisolone.
- ✓ Les inhibiteurs des récepteurs de l'interleukine-6(IL-6) : tocilizumab ou sarilumab, en association avec les corticoïdes.
- ✓ Baricitinib comme alternative aux inhibiteurs des récepteurs d'IL-6, en association avec les corticoïdes [93].

Une recommandation conditionnelle de casirivimab-imdevimab pour les patients en statut séronégatif, où un génotypage viral rapide est disponible et confirme l'infection par une variante sensible du SARS-CoV-2 [93].

Une recommandation contre le plasma de convalescence, sauf dans le cadre d'un essai clinique.

Une recommandation conditionnelle contre le ruxolitinib et le tofacitinib [93].

Une forte recommandation contre :

- ✓ Hydroxychloroquine
- ✓ Lopinavir/ritonavir
- ✓ L'ivermectine, sauf dans le cadre d'un essai clinique [93].

Remarque :

- ✓ **Thromboprophylaxie**

Chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19, en l'absence d'une indication établie pour augmenter la dose d'anticoagulants, l'OMS recommande d'administrer des anticoagulants aux doses thromboprophylactiques standard plutôt qu'à des doses thérapeutiques [92].

- ✓ **Oxygénothérapie**

L'OMS recommande l'administration immédiate d'une supplémentation en oxygène (SpO₂) à tout patient qui présente des signes d'urgence pendant la réanimation pour atteindre une SpO₂ cible supérieure ou égale 94 % et à tout patient présentant une hypoxémie sans signe d'urgence (patient hypoxémique stable) pour atteindre une SpO₂ cible supérieure 90 % ou supérieure ou égale à 92-95 % chez la femme enceinte [92].

3.3.3.1.4 Vaccins contre la COVID-19

Il existe 4 types de vaccins contre la COVID-19.

➤ Vaccins à ARN

Ces vaccins contiennent une molécule d'ARN (acide ribonucléique), c'est-à-dire du matériel génétique qui va permettre aux cellules humaines de produire transitoirement certaines protéines du virus, mais pas de coronavirus entiers.

Exemple:

- Vaccins BNT162b1 et BNT162b2 de Pfizer et BioNtech.

➤ Vaccins à vecteurs viraux recombinants

Un autre moyen d'acheminer une partie du matériel génétique du coronavirus dans les cellules humaines afin qu'elles produisent certaines protéines du SARS-CoV-2, est d'utiliser un vecteur viral. C'est un virus modifié et inoffensif conçu pour transporter de l'information génétique. Le vecteur viral utilisé n'est pas celui qui cause la COVID-19 mais un adénovirus, un virus responsable de certains rhumes, chez l'homme ou le chimpanzé.

Exemple:

- Vaccin d'AstraZeneca et de l'université d'Oxford : vaccin expérimental vectorisé à l'adénovirus de chimpanzé (ChAdOx1/AZD1222) codant pour la protéine Spike du SARS-CoV-2.

➤ Vaccins à virus entiers, inactivés ou atténués

Ce sont des virus entiers inactivés ou atténués qui sont présentés au système immunitaire. Un virus inactivé est comme un virus "mort" : il ne peut pas se multiplier dans l'organisme.

Ce virus est inactivé au formol (technique de Pasteur) ou par traitement thermique. Quant au virus atténué, il est obtenu par sélection génétique : on ne garde qu'une souche virale qui a acquis des mutations qui le rendent inoffensif.

Exemples :

- Vaccin inactivé CoronaVac créé par Sinovac Life Sciences (Chine).
- Vaccin inactivé de Sinopharm/Wuhan Institute of Virology (Chine).

➤ Vaccins à sous-unités protéiques

Au lieu de présenter le virus entier au système immunitaire, on injecte simplement une des protéines du virus. En général, c'est la protéine Spike du coronavirus qui est choisie.

Exemples :

- vaccin Novavax (NVX-CoV2373), développé par Novavax et fabriqué par Emergent Biosolutions [91].

3.3.3.2 En Algérie

Les protocoles thérapeutiques de prise en charge des patients atteints de COVID-19 ont varié dans le temps. Divers médicaments en ont fait partie, notamment :

3.3.3.2.1 Traitement spécifique

- ✓ Hydroxychloroquine Cp 200mg : à raison de 200 mg, 3 fois par jour pendant 10 jours

En association avec :

- ✓ Azithromycine Cp 250 mg : à raison de 500 mg le premier jour suivi de 250 mg par jour pendant les 4 jours suivants [85].

3.3.3.2.2 Traitement alternatif

Lopinavir / Ritonavir : (comprimé 200/50 mg) à raison de 2 CP, 2 fois par jour pendant 5 à 7 jour [85].

3.3.3.2.3 Traitement cortisonique

Les critères suivants témoignent d'une aggravation qui justifié l'indication d'une corticothérapie :

- ✓ Critères cliniques : apparition de la dyspnée avec une fréquence respiratoire (FR) supérieure à 30 cycles/mn.
- ✓ Critères oxymétriques : saturation partielle en oxygène (SpO2) inférieure ou égale à 90% sous 6L d'oxygène /mn (par voie nasale).
- ✓ Critères biologiques : CRP supérieure à 10.
- ✓ Critères radiologiques :
 - Scanner thoracique : passage de l'étendue des lésions de 25 à 50 % ou plus.
 - Radiographie du thorax : aggravation rapide des lésions radiologiques (opacités alvéolo-interstitielles).

L'apparition d'un ou de plusieurs des critères cités ci-dessus justifie la prescription immédiate de méthylprednisolone à raison de 1 à 2 mg/kg/j sans dépasser 80 mg/j en une seule prise par voie intraveineuse ou par bolus. La durée de cette corticothérapie ne doit pas dépasser 5 jours [86]

L'instruction suivante a apporté certaines modifications : dans le cadre de la prévention des complications inflammatoires tardives de la COVID-19, après appréciation de l'état du patient par le médecin traitant, et en absence de contre-indications, elle recommandait de prescrire de la corticothérapie du sixième au dixième jour de l'apparition de symptômes, selon la posologie suivante en fonction du corticoïde retenu [87].

Tableau 6 : Posologies des corticoïdes utilisés dans le protocole anti COVID-19 en Algérie [87].

Corticoïde	Présentation	Posologie	Posologie
Prédnisone	Cp 5 mg	0.75 à 1.2 mg/kg/j	30 mg/j (6 Cp)
Dexaméthasone	Cp 0.5 mg	0.1 à 0.2 mg/kg/j	6 mg/j (12 Cp)
Prédnisolone	Cp 20 mg	0.35 à 1.2 mg/kg/j	80 mg/j (4 Cp)
Méthylprednisolone	Cp 16 mg	0.6 à 1.2 mg/kg/j	60 mg/j (4 Cp)

3.3.3.2.4 Traitement anticoagulant

Considérant que les médiateurs pro-inflammatoires sont à l'origine de la perturbation de la viscosité plasmatique et du ralentissement circulatoire favorisant la survenue disséminée de microthrombi, un traitement anticoagulant a été envisagé, selon les situations :

- Ne sont pas éligibles au traitement anticoagulant, les patients suivants :
Patients asymptomatiques, symptomatiques bénins (sans dyspnée et sans atteinte radiologique).

- Sont éligibles au traitement anticoagulant les patients suivants :

- Patients hospitalisés, en stade modéré, avec présence d'un foyer pulmonaire peu étendu (limité) ou qui a évolué vers ce stade, à doses prophylactiques : ajouter une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à doses iso-coagulantes le plus précocement possible. Exemples :

- ✓ Enoxaparine 4000 UI/jour pour un IMC inférieur à 30/kg/m² et 6000 UI/jour pour un IMC supérieur à 30/kg/m².

OU

- ✓ Tinzaparine 3500 UI/24h pour un IMC inférieur à 30/kg/m² et 7000 UI/24h pour un IMC supérieur à 30/kg/m² [86].

- Patients à un stade sévère avec lésions pulmonaires étendues et signes d'insuffisance respiratoire et/ou risque thrombo-embolique élevé : à doses curatives, prescrire, sous surveillance clinique et dosage des D-dimères, une HBPM :

- ✓ Enoxaparine à 100 UI/kg/12h par voie sous cutanée.

OU

- ✓ Tinzaparine 175 UI/kg/24h par voie sous cutanée [86].

3.3.3.2.5 Antibiothérapie

Une antibiothérapie probabiliste peut s'inspirer des recommandations émises pour les pneumonies associées aux soins de réanimation :

- Pour les formes non graves :

Amoxicilline + acide clavulanique ou C3G (céphalosporine de 3^{ème} génération) injectable (céfotaxime).

- Pour les formes graves :

C3G injectable (céfotaxime) +/- fluoroquinolone.

- Pour les formes gravissimes :

C3G (céfotaxime) + linézolide + fluoroquinolone [88].

3.3.3.2.6 Traitement de la détresse respiratoire aiguë et la phase hyper-inflammatoire de l'infection

Une antibiothérapie systématique comportant une C3G céfotaxime associée à l'acide ascorbique (vitamine C), au zinc et à l'hydrocortisone sont indiqués dans ce cas.

Vitamine C (acide ascorbique): La dose journalière recommandée est entre 500 et 1000 mg. Ces besoins sont augmentés d'environ 10 % pour les fumeurs, les femmes enceintes et allaitantes et les personnes âgées. Existe sous formes : comprimés, gélules, solution injectable, poudre.

Zinc : La dose journalière recommandée est de 50 mg sous forme gélule.

Hydrocortisone : La posologie journalière recommandée est de 50 mg chaque 6 heures pendant 7 jours.

Céfotaxime : En cas de pneumonie chez un patient diagnostiqué COVID-19 positif admis aux soins intensifs, un traitement de suspicion de surinfection bactérienne est préconisé [88].

3.3.3.2.7 Vaccins anti COVID-19 utilisés en Algérie

Quatre vaccins ont été utilisés en Algérie :

- AstraZeneca
- Spoutnik
- Deux vaccins chinois : Sinopharm et Sinovac.

AstraZeneca est le seul qui ne doit pas être utilisé chez les moins de 50 ans tandis que le reste des vaccins peuvent être utilisés chez toute la population, jeune et moins jeune [89].

3.4 Impact de la pandémie de COVID-19 sur les échanges commerciaux dans le monde

La pandémie de Covid-19 a contraint les gouvernements à introduire une série de restrictions, dont le degré de sévérité a varié dans le temps et dans l'espace et qui ont fortement perturbé l'activité économique et sociale. Ces restrictions ont affecté en particulier la capacité des personnes à se rendre sur leur lieu de travail, à consommer ou à voyager. Elles ont contribué à désorganiser la production, notamment du point de vue de la coordination des entreprises avec leurs fournisseurs et leurs clients. Pour les entreprises participant au commerce international, leur capacité à mener des échanges transfrontaliers a souffert d'une combinaison de chocs d'offre et de demande liés à ces restrictions. Les perturbations qui ont affecté la logistique des transports internationaux ont constitué une difficulté supplémentaire.

Cette crise sanitaire de la Covid-19, au départ de la Chine, qui occupe une place de taille dans l'économie mondiale et dans les marchés mondiaux, s'est donc accompagnée d'une crise économique à travers trois chocs importants qu'elle crée, à savoir : les baisses de la production et de

la demande, la décélération de la croissance mondiale et le durcissement des conditions financières et leurs retombées(2), et la chute significative des cours des produits de base, notamment le cours du pétrole qui avait enregistré, fin 2020, une baisse d'environ 50% par rapport au début de cette même année, soit le niveau le plus bas depuis 18 ans (FMI, 2020d).

La Chine est le plus grand importateur de matières premières, la deuxième économie mondiale (détenant environ 16% du PIB mondial) et le deuxième consommateur mondial de pétrole (Bouoiyour R.J, 2020).

Durant les deux premiers mois de 2020, comparé à 2019, l'indice de production industrielle et les ventes de détail de la Chine ont baissé respectivement de 13,5% et 20,5%, soit des chutes non observées depuis environ 30 ans. Les données récentes sur la Chine indiquent un déclin substantiel dans le rendement des activités chinoises (Unctad, 2020).

Au-delà des frontières chinoises, la pandémie de la Covid-19 aurait influencé négativement l'activité économique mondiale, et les pays africains étaient pressentis pour en ressentir fortement les effets du fait de l'extraversion de leurs économies (ils sont exportateurs des matières premières et bénéficiaires de flux financiers extérieurs en termes d'aides publiques au développement/APD ou d'investissements directs étrangers/IDE).

Cette pandémie a entraîné des chocs aussi bien sur la demande (baisse de la consommation suite aux mesures de distanciation et confinement de la population) que sur l'offre (perturbation de la chaîne de production à l'échelle internationale au départ de la Chine, dans de nombreux domaines).

Dans son rapport sur la stabilité financière dans le monde, le FMI (Fond Monétaire International) (FMI, 2020c) relève que la pandémie de Covid-19 a impacté significativement les marchés financiers mondiaux: il est notamment enregistré une forte baisse des cours des actions, l'accroissement des écarts de taux sur les marchés du crédit (surtout les segments à risque), la baisse des cours du pétrole...etc. Une aggravation de la variation des prix des actifs a rapidement contribué à durcir les conditions financières. Des tensions financières sur les principaux marchés de financement à court terme et une forte détérioration de la liquidité du marché ont été notées. En effet, les principaux marchés boursiers du monde ont enregistré des tendances baissières [96].

3.5 Impact de la pandémie de COVID-19 sur le marché pharmaceutique dans le monde

Globalement, le secteur pharmaceutique reste l'un des secteurs les plus résilients face à cette crise sanitaire (parmi ceux pour lesquels la Coface (Compagnie française d'assurance pour le commerce extérieur) publie des évaluations de risque), malgré des problèmes persistants, dont la plupart sont antérieurs à la pandémie. Les effets d'entraînement du choc provoqué par la COVID-19 ont affecté les ventes de médicaments dans de nombreux pays développés et les essais cliniques, qui ont été retardés ou brusquement interrompus en raison des confinements au deuxième trimestre de 2020. Cependant, l'assouplissement des restrictions a aidé le secteur à se redresser, particulièrement en termes de vente de médicaments (notamment en ligne), et a permis la reprise des essais avec, au final, un accroissement de 8 % du nombre de nouveaux essais par rapport à l'année précédente.

Les essais cliniques ont en effet adopté la numérisation des processus, comme d'autres industries. La décentralisation des essais et le travail à distance (entre autres), ce qui a raccourci leur durée et contribué à améliorer la productivité, même si la complexité des processus demeure élevée. Néanmoins, la pandémie a entraîné l'économie mondiale dans la plus profonde récession qu'elle ait connue depuis la Seconde Guerre mondiale, ce qui a détérioré les finances publiques et le budget des entreprises. Plusieurs problèmes identifiés avant la crise COVID-19 persistent : pression officielle pour faire baisser les prix des médicaments, critiques des gouvernements sur le manque apparent de transparence dans la fixation des prix, difficultés rencontrées par les segments de distributeurs et litiges liés aux effets secondaires des médicaments ou à la minimisation de la dépendance à certaines substances.

L'oncologie a connu une augmentation de son activité d'essais, car ce domaine est très recherché en raison de la forte demande des payeurs et des patients. Les thérapies oncologiques rares ont vu leur part de tous les essais liés à l'oncologie augmenter, pour atteindre 63 % à la fin 2020.

D'autres domaines ont connu une baisse d'activité, ce qui, selon IQVIA (anciennement Quintiles et IMS Health, Inc), prouve que les sponsors et les investigateurs sont plus intéressés par les maladies liées à de petites populations et offrant des rendements financiers plus élevés [75]. Des tensions ont été enregistrées, à différents moments de la pandémie, sur certains produits tels que les moyens de protection (exemple : masques), certains médicaments (exemple : antipyrétiques), ...

Les laboratoires pharmaceutiques ont connu des baisses de ventes, avec un ralentissement du lancement des nouveaux produits. Il s'agit d'un impact à court terme [76]. Parallèlement à cela, les états et les institutions internationales ont investi beaucoup d'argent public pour trouver des traitements ou un vaccin au Covid-19. Telle que: Astra Zeneca ; Sinovac ; Pfizer Bion Tech et certains antiviraux cas de remdésivir [97] [98] [99].

3.6 Apparition de la pandémie COVID-19 en Algérie et ses impacts sur la disponibilité de l'imatinib

3.6.1 Apparition de la pandémie COVID-19 en Algérie

Le 25 février 2020, le ministre algérien de la Santé, a annoncé au journal télévisé le premier cas de Covid-19. Un Italien salarié d'Eni, originaire de Lombardie, l'une des zones les plus touchées en Italie, arrivé le 18 février, sur la base Menzel Ledjmet Est dans la wilaya d'Ouargla, a été confirmé en laboratoire positif au SARS-CoV-2. L'homme a été isolé pendant quatre jours dans la base de vie avant d'être rapatrié en Italie par un vol spécial et les travailleurs ont eux aussi été confinés [79].

L'Algérie a connu son premier pic vers mars 2020 mais les mesures restrictives, le port du masque, le couvre-feu, ... ont fait diminuer le nombre des cas contaminés. Avec le temps y a eu une certaine négligence et un relâchement de la part de la population ce qui a provoqué une deuxième vague et donc un deuxième pic à la fin d'année 2020 où les hôpitaux ont été saturés. Ensuite avec les nouvelles mesures les cas ont diminué, ce qui a coïncidé avec la vaccination qui s'est accéléré dans le monde et surtout dans les pays développés, mais un troisième et un quatrième pic ont suivi.

3.6.2 Impact de la pandémie COVID 19 sur le marché pharmaceutique algérien

- Production locale de médicaments : En plus des médicaments dont la production locale a été accélérée pour couvrir les besoins du marché tels que l'Hydroxychloroquine ou l'Azithromycine, la fabrication de certains autres médicaments a été initiée en Algérie pendant la pandémie de COVID 19 :

- ✓ **Varenox® = « énoxaparine »**

Les biosimilaires sont des médicaments produits à partir de cellules vivantes. La première unité de production de biosimilaires en Algérie fait partie du complexe de production pharmaceutique du laboratoire Frater-Razes-Algérie. Il s'agit du Varenox, un biosimilaire de l'énoxaparine (Lovenox) injectable. La chaîne de production du Varenox a été inaugurée en septembre 2020, avec une capacité de production pouvant atteindre 75.000 unités/jour. Un projet visant à limiter l'importation de ce produit qui coûterait plus de 60 millions de dollars [90]. Le lancement de la deuxième ligne de production, est intervenu une année après l'inauguration de la première ligne de production, d'une capacité de production annuelle de 25 millions de seringues pré-remplies, portant ainsi la capacité de production nationale annuelle à 50 millions de seringues pré-remplies de Varenox [95].

- ✓ **CoronaVac**

Le 29 septembre 2021 a eu lieu la production des premiers lots du vaccin anti-COVID-19 CoronaVac, au niveau de l'unité de production du Groupe public Sidal à Constantine en coopération avec la société pharmaceutique chinoise Sinovac. Le contrat de production a été conclu au mois de juin avec la société chinoise Sinovac, tandis qu'une équipe technique de cette société s'est rendue en juillet en Algérie pour la validation de l'unité de production du Groupe Sidal afin de pouvoir prendre en charge cette production du vaccin. Il avait été annoncé que l'Algérie comptait se projeter dans l'exportation vers l'Afrique du vaccin anti-Covid "CoronaVac" dans le cadre de l'initiative "Africa-Vac" en vue de répondre aux besoins des pays africains [100].

- Impact sur les matières premières : Les prix des MP (matières premières) ont été augmentés avec une pénurie de certaines MP et des génériques fabriqués avec ces MP, ce qui a impacté l'industrie pharmaceutique, avec la possibilité d'une nouvelle augmentation des prix à moyen terme.

- Impact sur les traitements non COVID : la concentration était sur les patients atteints de COVID-19 et par conséquent il y a eu un report des traitements « non-urgents », ce qui peut entraîner une décélération à court terme de la croissance du volume.

Parallèlement à cela, une recrudescence de la demande des médicaments pour les traitements symptomatiques a été enregistrée. Il y a, en effet, eu une augmentation à court terme du volume via les canaux de vente au détail en raison du stockage des analgésiques et des préparations contre la toux et le rhume [76].

En prenant l'exemple des patients atteints de maladies hématologiques, les patients souffrant d'une leucémie myéloïde chronique sont pour la plupart traités avec succès par des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) par voie orale. La survie de ces patients est quasiment identique à celle de la population normale. Il n'y a eu aucune évidence scientifique que ces ITK augmentent les risques d'infection à SARS-CoV-2 ou en augmentent la sévérité [102]. Tout arrêt de ces traitements, en cas de non disponibilité par exemple, pourrait exposer les patients à des risques d'accélération de la maladie.

L'épidémie de Covid-19 a créé une psychose et une anxiété généralisées. Cela pourrait être lié, d'une part, à la mortalité élevée observée dans le monde, et d'autre part, à l'absence d'une thérapie spécifique. Face à cette situation, de nombreuses substances ont été utilisées sans avis médical.

En ce qui concerne l'Algérie, une étude a fait ressortir que trois Algériens sur quatre auraient recours à une médication sans avis médicalisé en dehors de tout contexte épidémique. Cependant, depuis le début de la pandémie de Covid-19, la situation et les connaissances scientifiques sur les traitements possibles de la Covid-19 ont certainement influencé ce paramètre. Environ le quart des pharmaciens (22,9%) ayant participé à l'enquête avaient constaté une augmentation de l'automédication à l'Hydroxychloroquine. Par ailleurs, 91.3% de l'échantillon d'étude avaient constaté une augmentation du recours aux vitamines et compléments alimentaires, avec une consommation fréquente de la vitamine C à 1gr/j ainsi que d'autres complexes vitaminiques à base de vitamine D, vitamine B9 et fer chez la femme enceinte ou allaitante[101].

- ✓ Impact sur les ventes: impact potentiel en raison de la diminution des interactions face à face [76].

Partie pratique

Partie pratique

1 Présentation et objectifs

Cette étude porte sur l'imatinib, une thérapie ciblée utilisée en oncologie. Elle a pour but de faire l'état des lieux sur la rupture de ce médicament, enregistrée au cours de la pandémie de Covid-19.

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence la rupture de stock d'imatinib, qui a été observée au cours de la pandémie COVID-19 et d'évaluer son impact sur la réponse au traitement des patients atteints de Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), à travers l'expérience de 2 établissements hospitaliers :

- ✓ le CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) Frantz Fanon de Blida ;
- ✓ l'EHS (Etablissement Hospitalier Spécialisé) CLCC (Centre de Lutte Contre le Cancer) Zabana de Blida (Ex-CAC ou Centre Anti-Cancer de Blida).

2 Matériels et méthodes

2.1 Matériels

- Supports de gestion au niveau des Pharmacies ces établissements hospitaliers :
 - Fiches de stocks de l'imatinib en comprimé/gélule à 100 mg et 400 mg.
 - Registres de réception des médicaments.
 - Bons de commande.
 - Bons de livraison.
 - Support de gestion informatique : logiciel Intellix®.
- Dossiers des patients au niveau des services collaborateurs.
- Questionnaire ayant servi au recueil des données est constitué de 5 sections (annexe 1) :
 - ✓ Sections 1 : critères d'inclusion.
 - ✓ Sections 2 : identification des patients.
 - ✓ Sections 3 : diagnostic.

- ✓ Sections 4 : traitement par l'imatinib.
- ✓ Sections 5 : suivi de la réponse au traitement.
- Population d'étude :
Patients atteints de LMC recrutés au niveau de deux services d'hématologie :
 - Service d'Hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida.
 - Service d'Hématologie de l'EHS CLCC Zabana de Blida.
- Feuilles de calcul / Classeurs Excel®.

2.2 Méthodes

Le présent travail pratique est divisé en deux parties :

- Première partie : relative à la mise en évidence des ruptures de stock d'imatinib observées au cours de la pandémie de Covid-19, par l'analyse des mouvements de ce médicament au niveau des pharmacies hospitalières des 2 établissements hospitaliers participant à l'étude (Pharmacie Principale du CHU Frantz Fanon de Blida et Pharmacie de l'EHS CLL Zabana de Blida).
- Seconde partie : relative à l'impact des ruptures de stock d'imatinib observées au cours de la pandémie de Covid-19 sur la réponse au traitement des patients atteints de LMC.

Pour chaque volet, une étude observationnelle descriptive rétrospective a été menée.

Pour ce qui est de la première partie qui s'est déroulée au niveau des pharmacies hospitalières entre le 16 mars et le 30 juin 2022, nous nous sommes intéressés aux mouvements de l'imatinib au niveau des établissements hospitaliers.

Nous avons recueilli, à partir des supports de gestion, les données relatives aux :

- Commandes d'imatinib aux deux dosages (100 mg et 400 mg), quelle que soit la spécialité, effectuées au niveau des 2 pharmacies hospitalières ayant participé à l'étude.
- Réception d'imatinib, à partir de la PCH, au niveau des 2 pharmacies citées.
- Sorties d'imatinib, aux 2 dosages, vers les services et en ambulatoire.

Ces données ont été regroupés dans des classeurs Excel® et les graphes correspondants ont été tracés puis analysés.

Pour toute la partie pratique de notre travail, les graphiques sont présentés au fur et à mesure dans la partie résultats tandis que les tableaux correspondants sont retrouvés en annexe.

Pour ce qui est de la seconde partie, les données extraites des dossiers des patients atteints de LMC ont été recueillies au niveau des services d'hématologie sur la période allant du 1 avril au 13 juin 2022.

Critères de sélection des patients :

- Patients dont le diagnostic de la LMC a été établi ;
- Quelle que soit la phase de la maladie ;
- Quel que soit l'âge ;

- Des deux sexes ;
- Quelle que soit leur localisation géographique ;
- Quel que soit leur niveau d'instruction ;
- Quelle que soit leur catégorie socio-professionnelle.
- Traités par l'imatinib.
- Quelle que soit la valeur du score pronostic (scores de Sokal et/ou Eutos et/ou Hasford et/ou ELTS).

Les données enregistrées relatives aux patients, depuis la date du diagnostic de la LMC jusqu'au 13 juin (date de clôture de l'étude), ont été recueillies à l'aide du questionnaire cité au p. XI(Matériel) et consignées dans des classeurs Excel®.

Les données recueillies sont les suivantes :

- Données descriptives de l'échantillon.
- Données de diagnostic.
- Données relatives au traitement :
 - ✓ Identification du traitement.
 - ✓ Suivi de la réponse au traitement : hématologique et moléculaire.Les critères de réponse hématologique et moléculaire étaient évalués selon les recommandations de l'ELN 2020.

3 Résultats et discussion

3.1 Première partie :Présentation des mouvements des spécialités à base d’imatinib entre la Pharmacie Centrale des Hôpitaux et les pharmacies hospitalières

Dans cette première partie de notre travail pratique, sont présentés les mouvements des médicaments contenant de l’imatinib entre la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH) et les pharmacies des 2 établissements hospitaliers ayant participé à l’étude, à savoir : le CLCC Zabana de Blida et le CHU Frantz Fanon de Blida.

Les données ont été étudiées sur 2 périodes : avant et pendant la pandémie de Covid-19.

Les mouvements ont été repris sur la période allant du 1^{er} janvier 2019 au 30 juin 2022. Cette dernière année n’étant pas encore écoulée nous avons fait le choix de quand même présenter les mouvements du premier semestre qui a été concerné par la rupture de stock.

3.1.1 Pharmacie du CLCC Zabana de Blida

3.1.1.1 Répartition des quantités d’imatinib commandées, reçues et sorties par année de janvier 2019 à juin 2022

A - Résultats

La répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib à 100 et à 400 mg sur la période allant de janvier 2019 à juin 2022, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida est présentée en figures 10 et 11.

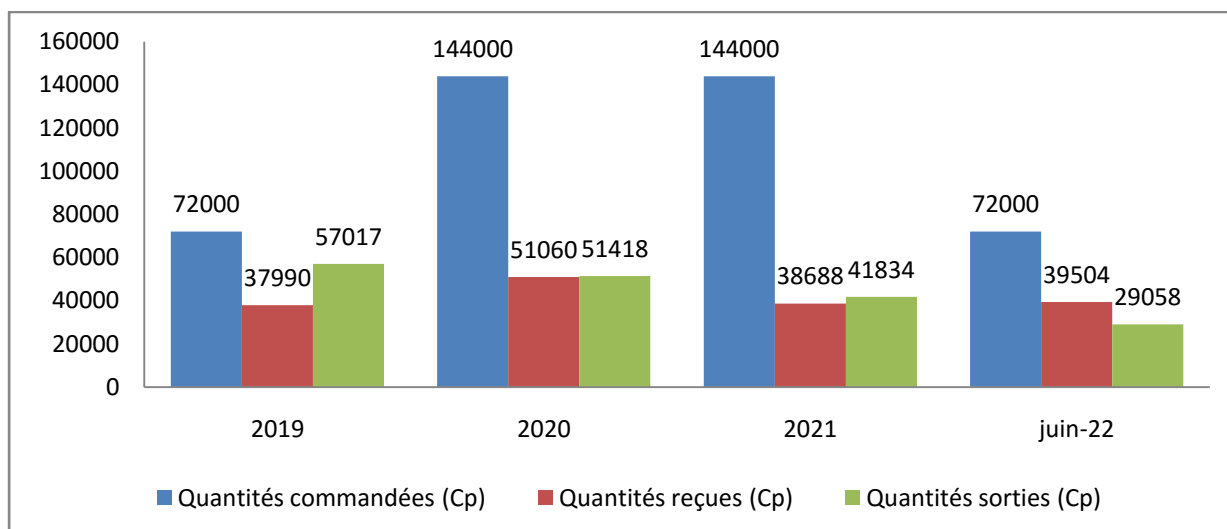


Figure 10: Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 400 mg de janvier 2019 à juin 2022, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida

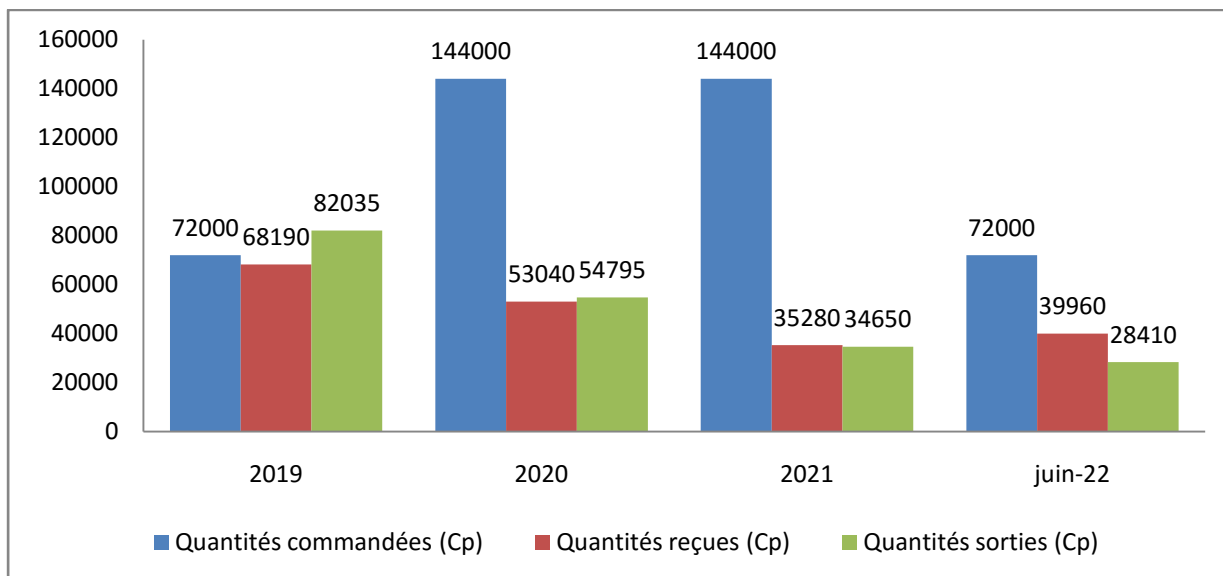


Figure 11: Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 100mg de janvier 2019 à juin 2022, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida

B-Discussion :

D’après les figures 10 et 11, il ressort une augmentation dans les quantités commandées d’imatinib entre 2019 et 2020 et ce pour les 2 dosages. Les quantités demandées ont en effet doublé entre 2019 et 2020 pour se stabiliser à la même valeur sur les 3 dernières années (pour le premier semestre de l’année en cours, soit 2022, la quantité commandée est exactement la moitié de celle commandée en 2020 et 2021).

Nous nous serions plutôt attendus à une diminution des commandes à partir de 2020. La pandémie de Covid-19 ayant été déclarée au cours du premier trimestre de 2020, nous aurions eu tendance à croire que les patients qui se déplaçaient de plusieurs wilayas vers le CLCC, auraient eu tendance à être moins assidus aux consultations et à se rendre dans les pharmacies hospitalières de leurs lieux de résidence pour se procurer leur traitement qui est un médicament à dispensation hospitalière stricte, et ce surtout pour l’année 2020 qui a été marqué par un confinement et l’interdiction des déplacements inter-wilayas. Une étude algérienne [106] a en effet montré que près de 30 % des patients atteints de LMC interrogés ont déclaré avoir raté des rendez-vous de consultation au cours de la pandémie de Covid-19, parmi lesquels plus de 45 % ont raté plus de 4 consultations.

Cependant, l’augmentation du nombre de nouveaux patients diagnostiqués pourrait expliquer l’augmentation de la demande.

Pour ce qui est des quantités reçues, elles ont été plus importantes en 2020 par rapport à 2019 pour le 400 mg, suivant la tendance de la demande, mais ont diminué en 2021 pour à nouveau augmenter en 2022 (près de 80000 en doublant la quantité du premier semestre).

Ces quantités reçues n'ont par contre fait que diminuer entre 2019 et 2021 pour le dosage à 100 mg, pour à nouveau augmenter et prendre leur valeur la plus élevée en 2022 (près de 80000 unités en doublant la quantité du premier semestre).

Pour les deux dosages, la chute des quantités reçues est d'autant plus nette en 2021 que la demande a doublé, avec une baisse de 25 % environ pour le dosage à 400 mg et 33 % environ pour le dosage à 100 mg, par rapport à l'année précédente.

En comparant les rapports des quantités reçues par rapport aux quantités commandées, la valeur chute, pour le dosage à 400 mg, de plus de 50 % en 2019 à 35 % en 2020 et à environ 25 % en 2021 tandis qu'elle repasse au-dessus des 50 % en 2022.

Pour le 100 mg, la chute est plus impressionnante, passant de près de 95 % en 2019 à un tiers environ en 2020 et moins d'un quart en 2021, pour enfin repasser au-dessus des 50 % en 2022, sans pour autant atteindre les valeurs d'avant-Covid.

C'est en effet au cours du 2^{ème} semestre de l'année 2021 que notre pays a connu la rupture de stock la plus importante d'imatinib aux 2 dosages. Il semble cependant que la rupture ait été légèrement plus marquée pour le 100 mg comme l'indiquent les chiffres ci-dessus.

Pour ce qui est des sorties, il ressort que la tendance est à la diminution entre 2019 et 2021, pour prendre la valeur relative la plus élevée en 2022, et ce pour les 2 dosages. Il faut également noter que les sorties sont supérieures aux entrées pour les 2 dosages sur quasiment toute la période allant de 2019 à 2020, sans doute qu'il a fallu puiser dans les stocks précédents pour continuer à satisfaire les demandes des patients et limiter les dues à la pandémie d'une part et à l'augmentation des besoins d'autre part.

Il est difficile de connaître la part de chaque facteur, entre la rupture de stock, probablement liée à la pandémie, l'augmentation des besoins, la diminution de l'assiduité des patients, ... La pandémie de Covid-19 a très certainement favorisé cette rupture mais il ne nous a pas été possible, lors de notre investigation, de connaître la part de chaque élément direct ou indirect et ce malgré notre déplacement à la PCH à la recherche d'une réponse.

Plusieurs éléments pourraient avoir pesé tels que la diminution de la production de matière première, la limitation des échanges commerciaux entre pays et entre continents dus aux problèmes de transport des marchandises, le projet de production nationale d'imatinib qui aurait pris du retard alors que les prévisions d'importation avaient peut-être déjà été réduites, ...

3.1.1.2 Répartition des quantités mensuelles moyennes d'imatinib commandées, reçues et sorties par année de janvier 2019 à juin 2022

A - Résultats

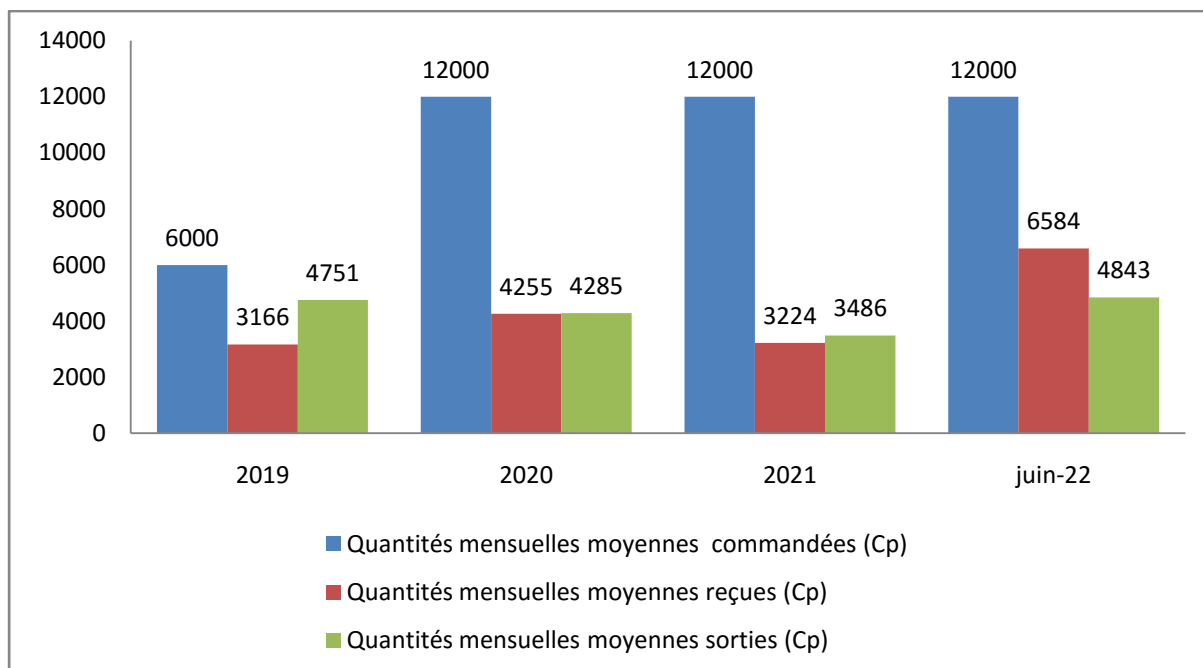


Figure 12: Répartition des quantités mensuelles moyennes par année, commandées, reçues et sorties d'imatinib 400 mg de janvier 2019 à juin 2022, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida

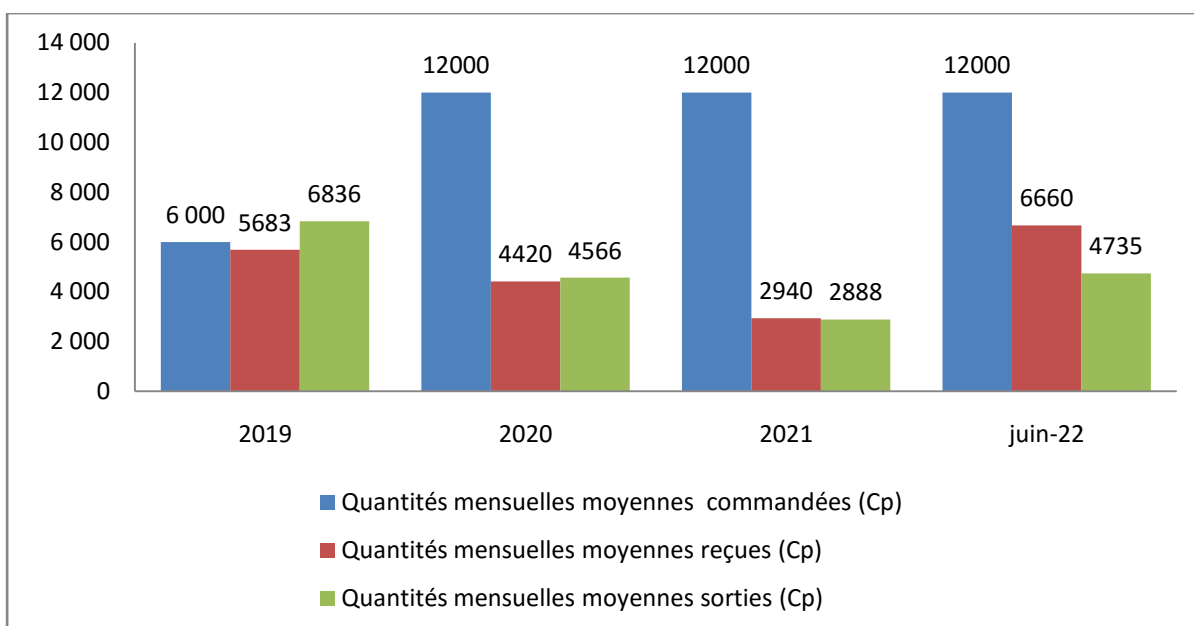


Figure 13: Répartition des quantités mensuelles moyennes par année, commandées, reçues et sorties d'imatinib 100 mg de janvier 2019 à juin 2022, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida

B- Discussion

L'analyse des quantités moyennes commandées, reçues et sorties permet de comparer les mouvements de l'année en cours (2022), pour laquelle nous n'avons que 6 mois de recul, avec ceux des 3 années précédentes. Il ressort des figures 3 et 4 que les commandes mensuelles moyennes sont exactement égales à celles des 2 années précédentes qui ont marqué le début de la pandémie. Les quantités moyennes d'imatinib reçues en 2022 restent inférieures aux commandes mensuelles moyennes mais sont cependant supérieures à celles des 3 années précédentes pour les 2 dosages, prenant notamment une valeur de plus du double de celle de 2021 pour le dosage à 400 mg. Ceci signe une relative accalmie de la pénurie qui a clairement été mise en évidence en 2021.

Par ailleurs, la consommation mensuelle moyenne a également connu une hausse en 2022, qui a connu son plus haut niveau pour le dosage à 400 mg, confirmant l'hypothèse de l'augmentation du nombre de cas suivis au niveau de cet établissement hospitalier.

En 2021, cette CMM a connu son niveau le plus bas pour le dosage à 100 mg et l'un de ses niveaux les plus bas pour le dosage à 400 mg, au moment où la demande avait augmenté, confirmant qu'une rupture de stock a bel et bien eu lieu au cours de cette année.

3.1.1.3 Répartition des quantités d'imatinib commandées, reçues et sorties par mois pour chaque année de janvier 2019 à juin 2022

A-Résultats

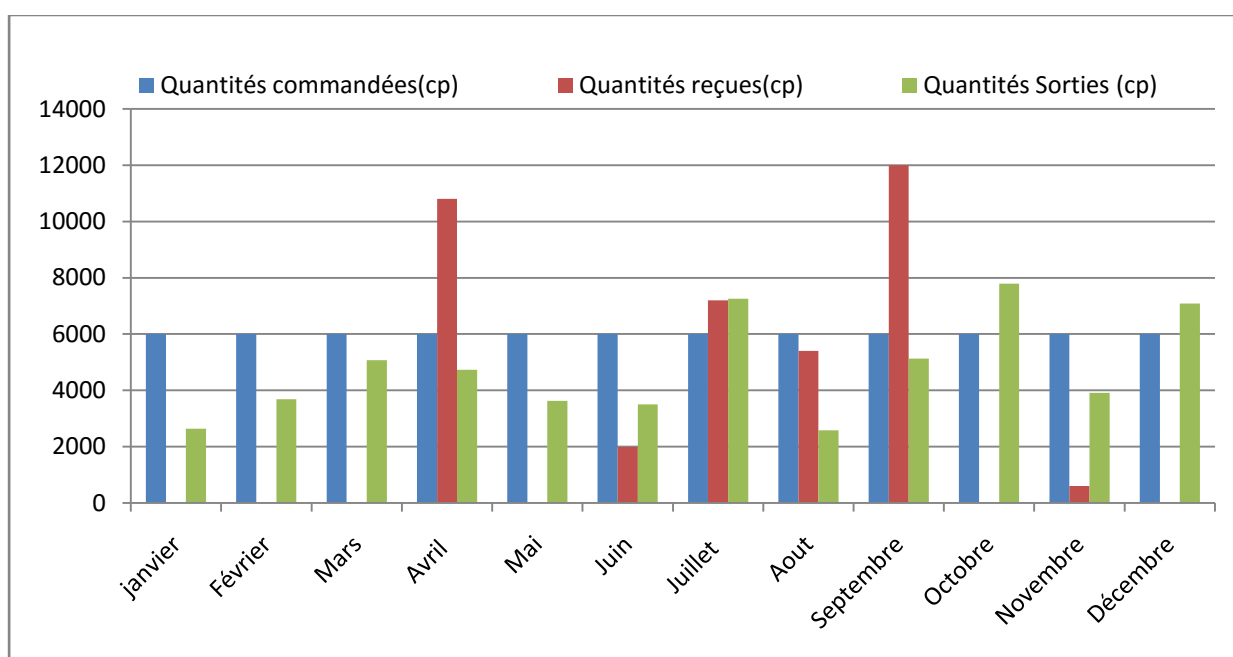


Figure 14: Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d'imatinib 400 mg par mois pour l'année 2019, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida

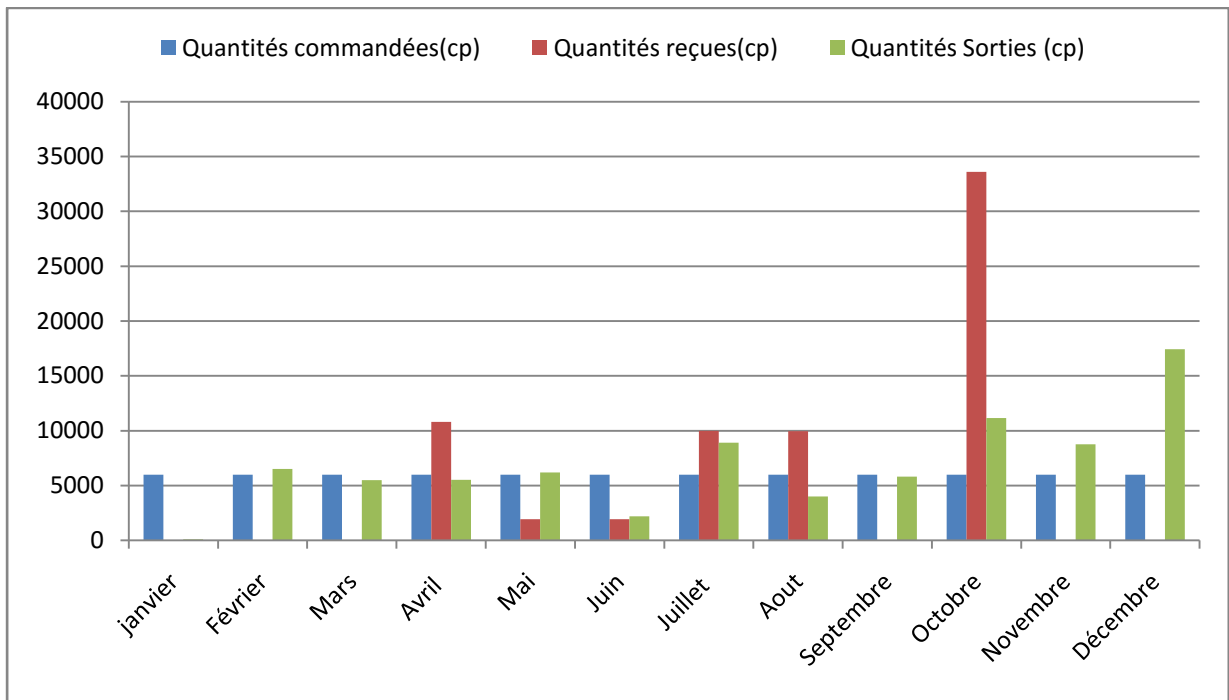


Figure 15:Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib100 mg par mois pour l’année 2019, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida

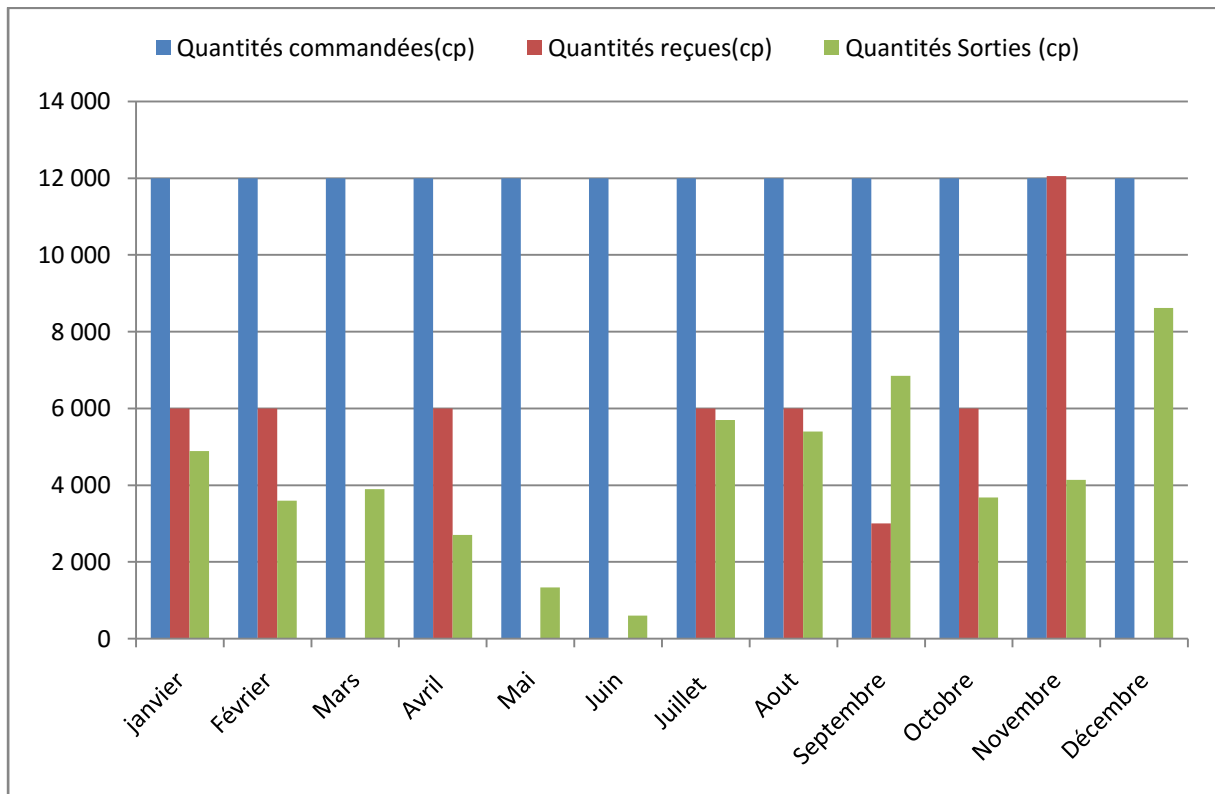


Figure 16:Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 400 mg par mois pour l’année 2020, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida

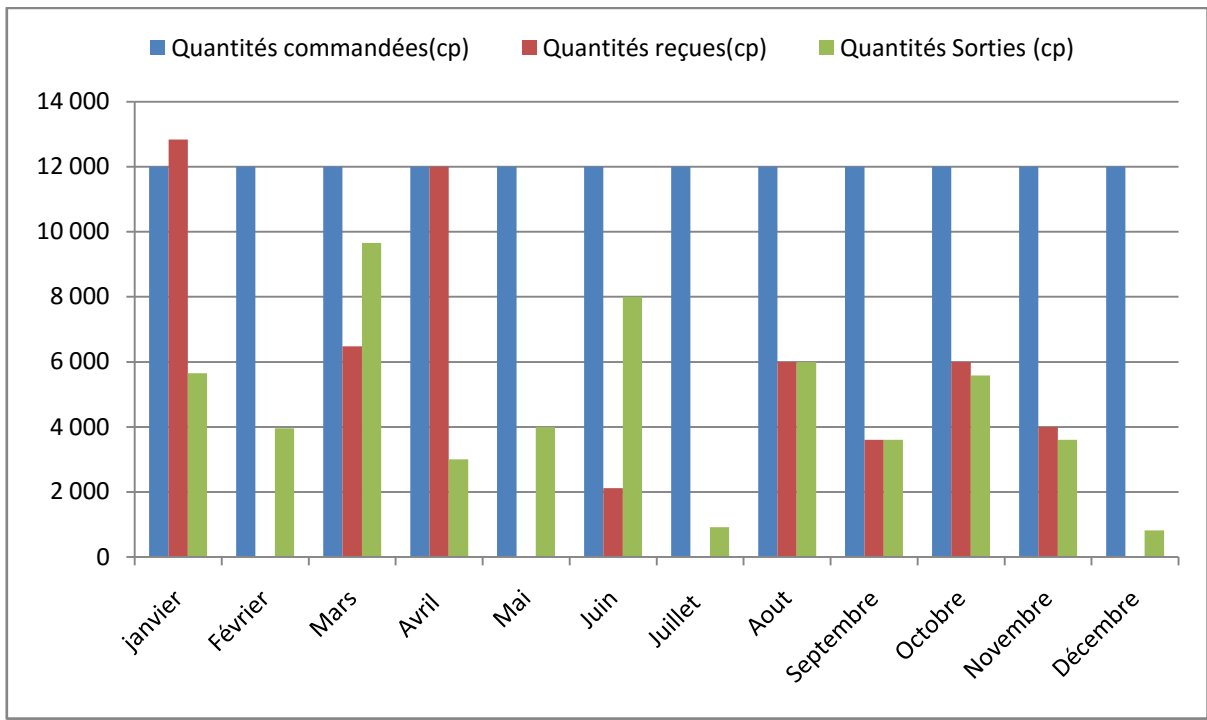


Figure 17:Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 100 mg par mois pour l’année 2020, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida

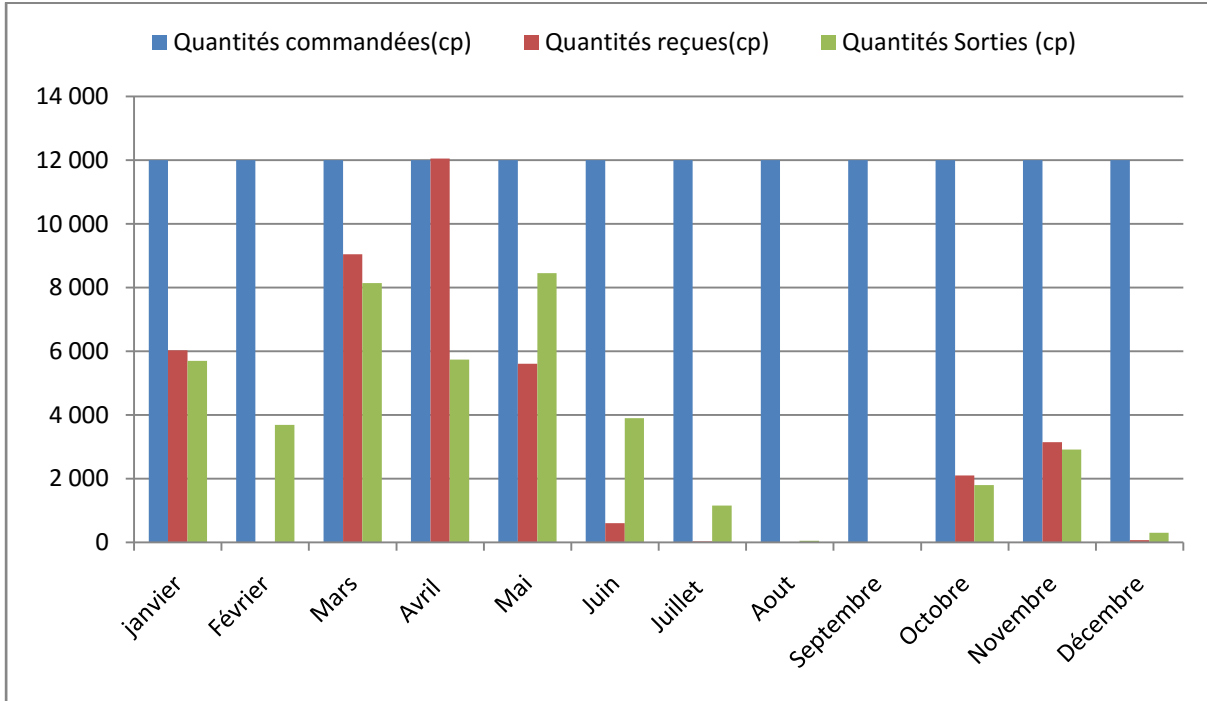


Figure 18:Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 400 mg par mois pour l’année 2021, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida

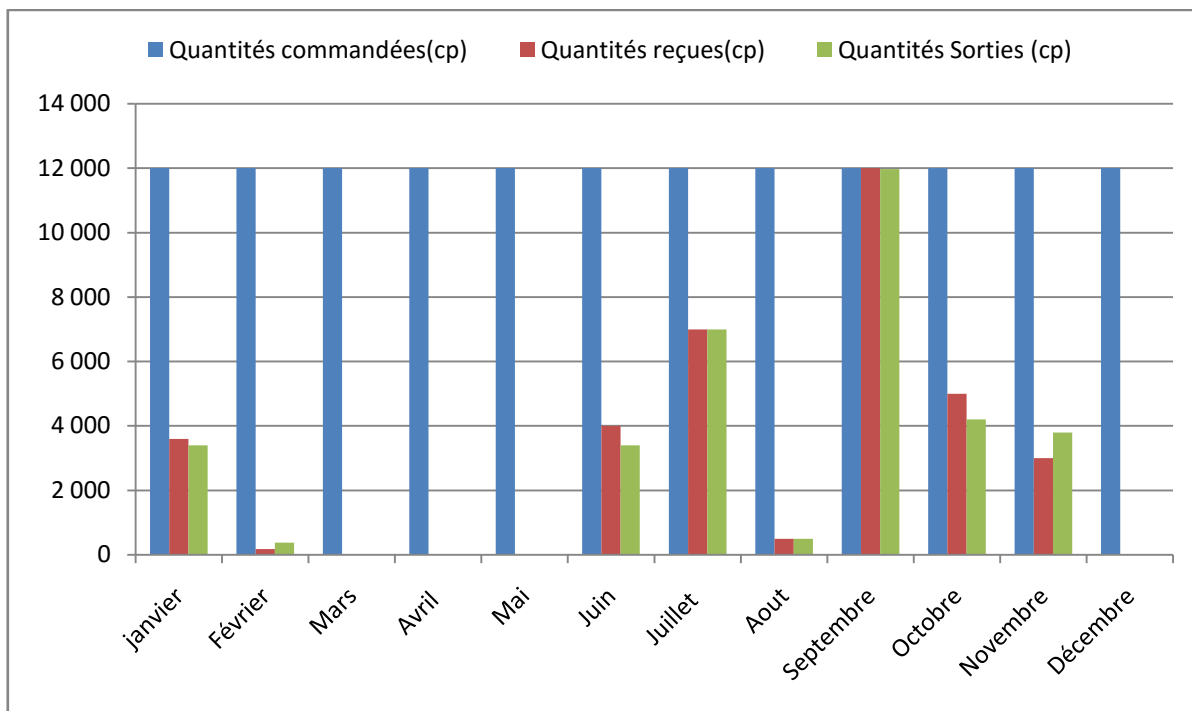


Figure 19:Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 100 mg par mois pour l’année 2021, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida

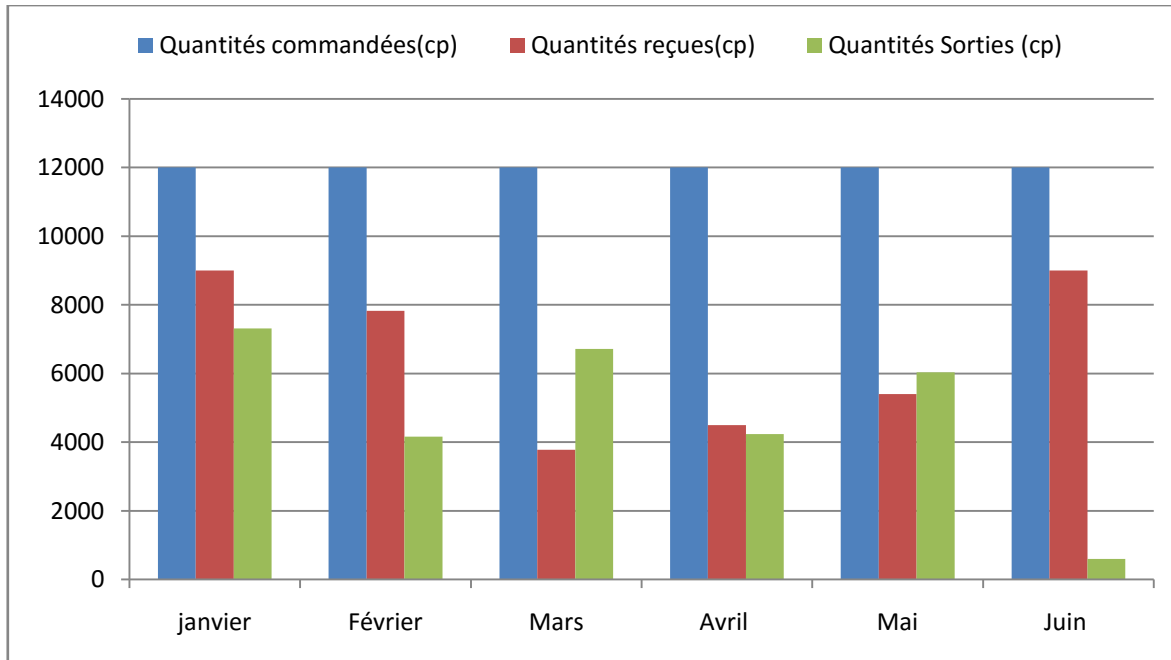


Figure 20:Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib400 mg par mois pour l’année 2022, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida

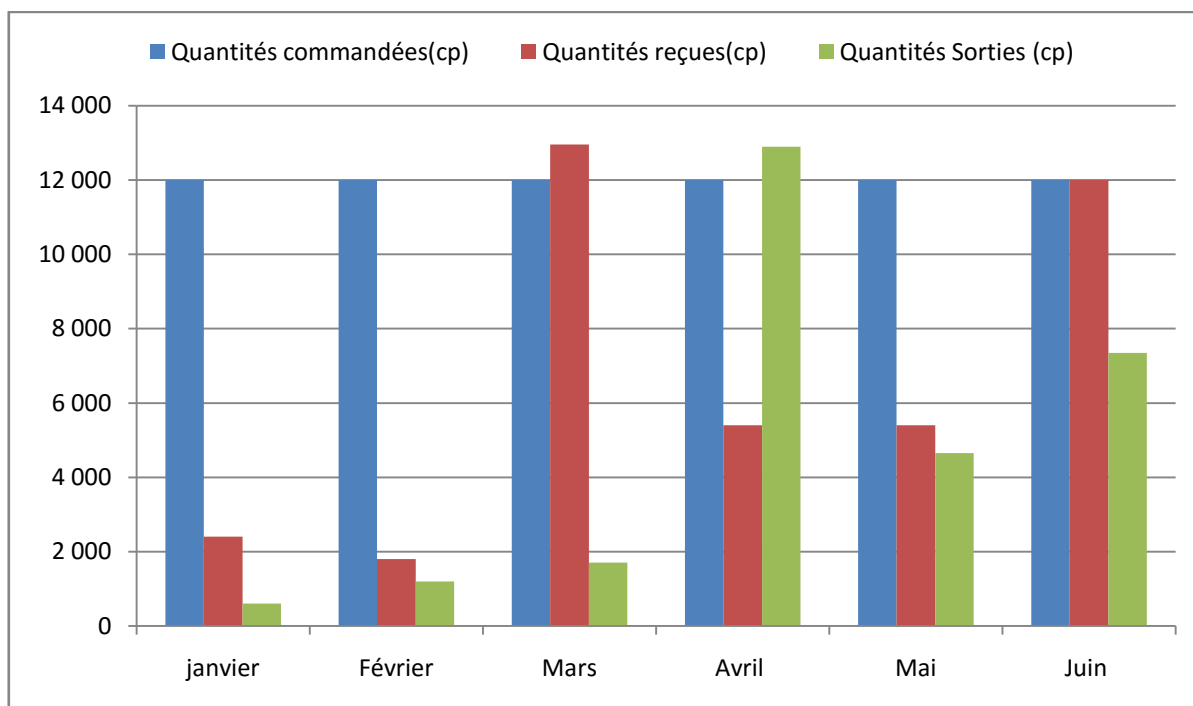


Figure 21:Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib100 mg par mois pour l’année 2022, au niveau de la pharmacie du CLCC Zabana de Blida

B - Discussion

Les figures 14 à 21 montrent que les quantités commandées d’imatinib, pour les 2 dosages, sont exactement les mêmes chaque mois pour chaque année étudiée.

Avant la pandémie mondiale de Covid-19, la tendance était à l’absence d’entrées au premier trimestre de l’année, suivie d’entrées assez irrégulières entre avril et octobre et ce pour les 2 dosages.

L’absence d’entrées aux 2 extrémités de l’année peut s’expliquer par les inventaires d’une part, qui s’étalent généralement entre décembre et janvier mais également par le fait que les marchés de la PCH avec ses fournisseurs ne sont généralement pas passés à temps, ce qui retarde les premières acquisitions. L’irrégularité des entrées sur le reste de l’année ne trouve cependant aucune explication, sachant que les quantités commandées sont fixes. Il est même arrivé que des quantités 20 fois supérieures aient été reçues entre un mois et un autre, pour le même dosage !

Les sorties fluctuent également entre les mois de cette même année sans pour autant s’annuler. Pour le 100 mg, les fluctuations peuvent être très importantes (presque 200 fois supérieure en décembre par rapport à janvier). Elles sont moins importantes pour le 400 mg, avec un rapport maximal égal à 3 entre un mois et un autre.

A partir de 2020, début de la pandémie, des entrées sont enregistrées dès le premier trimestre, en janvier même parfois tandis que des sorties ne sont plus enregistrées chaque mois en 2021.

Fait marquant, quasiment aucune entrée et aucune sortie n’ont été enregistrées en juillet, août, septembre et décembre 2021 pour le dosage à 400 mg et en mars, avril, mai août et décembre pour le dosage à 400 mg. C’est à cette période que les plus grandes tensions ont eu lieu pour ce médicament. En effet, selon une enquête réalisée en 2021, plus de 90 % des patients questionnés ont répondu avoir eu au moins une ordonnance non honorée durant la période de pandémie de Covid-19 et plus de 60 % d’entre eux ont révélé avoir interrompu leur traitement au moins une fois en raison de sa non disponibilité durant cette période [106].

En 2022, les choses semblent commencer à rentrer progressivement dans l’ordre, bien que les quantités reçues et sorties en janvier et février soient infimes pour le dosage à 100 mg.

3.1.2 Pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida

3.1.2.1 Répartition des quantités d’imatinib commandées, reçues et sorties par année de janvier 2019 à juin 2022

A- Résultats

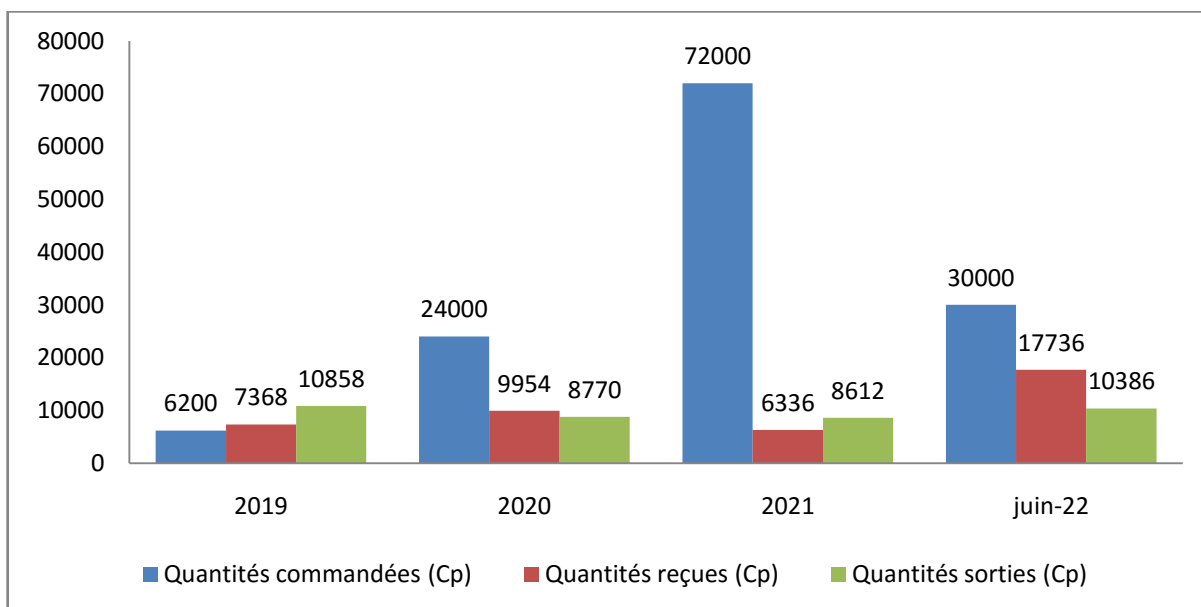


Figure 22: Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 400 mg de janvier 2019 à juin 2022, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida

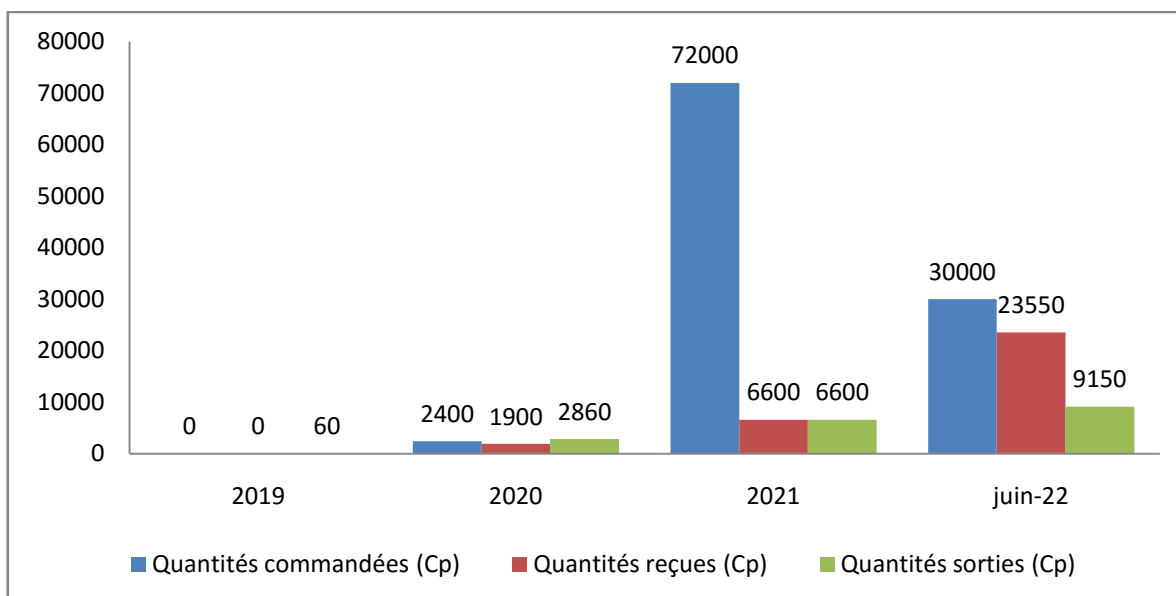


Figure 23: Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 100 mg de janvier 2019 à juin 2022, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida

B-Discussion :

D’après les figures 22 et 23, il ressort que l’imatinib à 400 mg a été plus demandé et plus consommé en 2019 et 2020, que celui à 100 mg. Ce dosage correspond en effet à la posologie standard dans le traitement de la LMC, ce qui explique sa plus large utilisation. A disponibilité égale, les prescripteurs préfèrent donner 1 comprimé à 400 mg plutôt que 4 comprimés à 100 mg, dans un souci de bonne observance. Le dosage à 100 mg est plus rarement prescrit en situation normale et ce dans certains contextes bien particuliers : posologie à 200 ou 300 mg, soit en début de traitement, soit chez les enfants, soit en cas d’intolérance à la posologie standard ; augmentation de la posologie à 600 mg en raison d’une réponse insuffisante ou encore meilleure tolérance de certains patients pour une spécialité donnée dont seul le dosage à 100 mg est disponible à période donnée, même à posologie standard.

Pour le 100 mg, les quantités commandées, reçues et consommées sont particulièrement basses, voire nulles sur ces 2 premières années. Cela est sans doute dû au fait qu’au niveau de ce service, les cas d’intolérance se voyaient plutôt diminuer la fréquence d’administration plutôt que de réduire la dose à chaque prise, avec des posologies de 400 mg un jour sur 2.

Sur les 2 dernières années, qui correspondent à l’installation de la pandémie de Covid-19, les quantités commandées ont notablement augmenté et sont du même ordre pour deux dosages, avec des quantités commandées triplées pour le 400 mg et multipliées par 30 pour le 100 mg, tandis que les entrées ont diminué pour le 400 mg.

D'une part, l'augmentation du nombre de nouveaux patients diagnostiqués pourrait expliquer l'augmentation de la demande, tel qu'observé au niveau du CLCC Zabana de Blida mais il faut également rappeler que le service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida est un service récent, qui a été réceptionné depuis moins d'une dizaine d'années et qui n'a donc que des « nouveaux patients » recrutés.

En 2021, la diminution des sorties de l'imatinib à 400 mg, malgré la nette augmentation de la demande, s'explique par la pénurie observée au cours du deuxième semestre. Ceci va de pair avec l'augmentation de la consommation du dosage à 100 mg qui a également connu de grosses tensions dans la disponibilité mais moindre cependant que le 400 mg.

Les choses semblent rentrer progressivement dans l'ordre en 2022, même si ce n'est pas total, avec les quantités reçues les plus importantes enregistrées pour les 2 dosages et ce pour un seul semestre (quantités reçues multipliés par presque 3 et par 3,5 respectivement pour les dosages à 400 mg et à 100 mg par rapport à toute l'année 2021).

En comparant les chiffres relatifs aux mouvements de l'imatinib entre la pharmacie du CHU Frantz Fanon de Blida et celle du CLCC, il ressort une différence nette des besoins, des réceptions et de la consommation et ceux pour les 2 dosages, avec une différence plus marquée pour le 100 mg, notamment en 2019 et 2020 (rapports incalculable pour 2019 en raison des valeurs nulles mais égal à 60 pour les commandes, près de 30 pour les entrées et près de 20 pour les sorties). Ceci est dû au très grand nombre de patients suivis au niveau du CLCC qui est un centre spécialisé dans le traitement des cancers dont la LMC fait partie et au caractère récent du service d'hématologie du CHU, comme expliqué ci-dessus.

En 2021, les entrées et sorties étaient multipliées par un facteur compris entre 5 et 6 pour les 2 dosages, entre les pharmacies des 2 structures.

Cette différence persiste en 2022 mais les rapports des entrées et sorties sont réduits à des valeurs comprises entre 1,5 et 3 en 2022, confirmant l'augmentation du nombre de patients suivis au niveau du CHU Frantz Fanon.

3.1.2.2 Répartition des quantités mensuelles moyennes d'imatinib commandées, reçues et sorties par année de janvier 2019 à juin 2022

A- Résultats

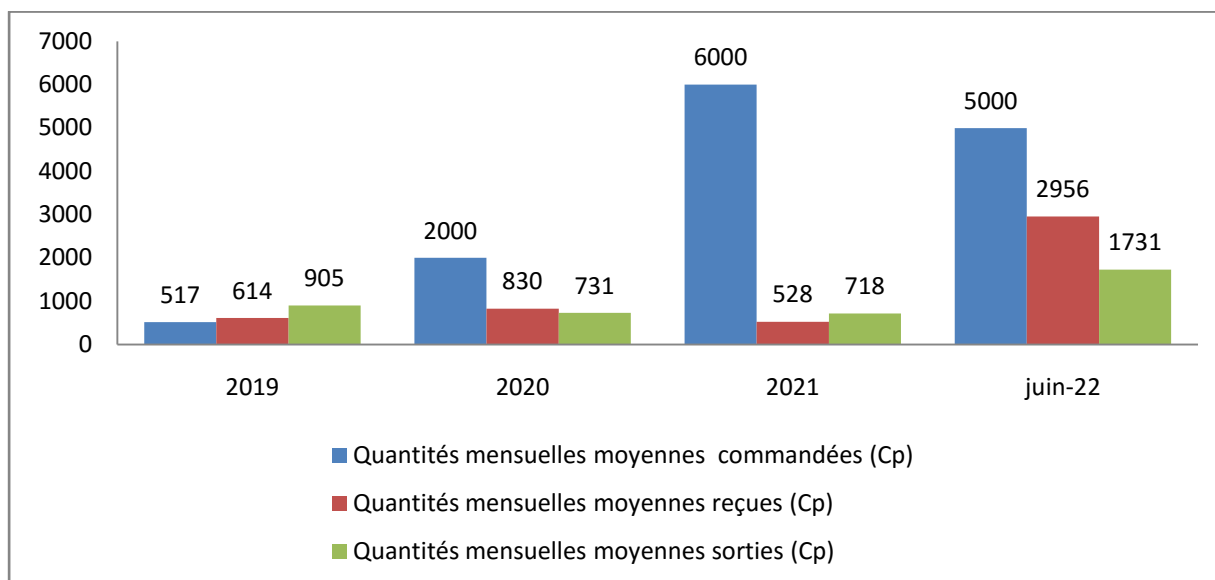


Figure 24: Répartition des quantités mensuelles moyennes par année, commandées, reçues et sorties d'imatinib 400 mg de janvier 2019 à juin 2022, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida

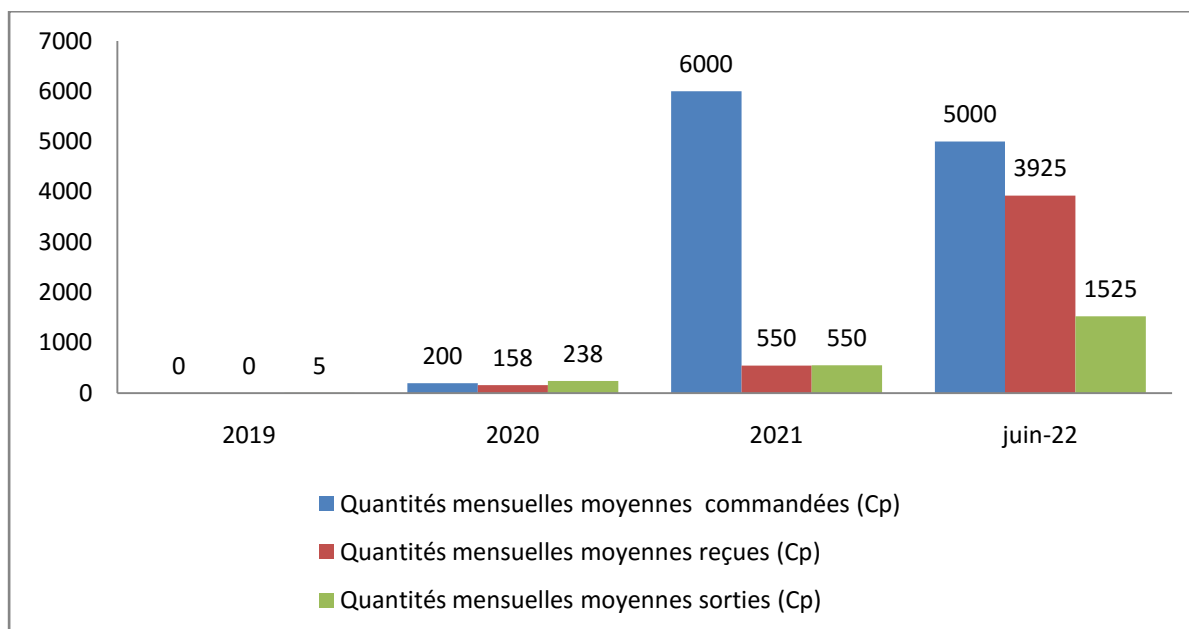


Figure 25: Répartition des quantités mensuelles moyennes par année, commandées, reçues et sorties d'imatinib 100 mg de janvier 2019 à juin 2022, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida

B- Discussion

L'analyse des quantités moyennes commandées, reçus et sorties permet de comparer les mouvements de l'année en cours (2022), pour laquelle nous n'avons que 6 mois de recul, avec ceux des 3 années précédentes. Il ressort des figures 24 et 25 que les commandes mensuelles moyennes ne sont pas les mêmes pour les deux dosages des deux années 2019 et 2020, par contre en 2021 et 2022 sont exactement les mêmes pour les deux dosages.

L'augmentation des quantités moyennes commandées, particulièrement en 2021, s'explique clairement par la pénurie observée au cours de cette année, les bons de commandes n'ayant pas du tout ou ayant partiellement été honorés, ont vu leur fréquence d'établissement augmenter. Cette augmentation nette mais légèrement moins marquée en 2022 confirme que la pénurie a persisté, même si cela ne permet pas de faire ressortir la période exacte au cours de cette année.

Les quantités moyennes d'imatinib reçues sont inférieures à celles commandées, notamment depuis 2020, soit depuis le début de la pandémie de Covid-19, avec les écarts les plus grands en 2021 : rapports supérieurs à 10 pour les 2 dosages.

Les consommations mensuelles moyennes (CMM) sont diminuées de 2019 à 2021 pour le 400 mg, ce qui est compatible avec les ruptures observées. A l'inverse, les CMM du 100 mg augmentent au fur et à mesure sur les 4 années.

Les consommations mensuelles moyennes (CMM) sont plus élevées en 2022 pour les deux dosages, ce qui confirme l'augmentation du nombre de cas suivis au niveau de CHU Frantz Fanon par rapport aux années précédentes et confirme une reprise de la disponibilité à un moment de cette année, sans pour autant pouvoir évaluer la part exacte de chaque facteur.

3.1.2.3 Répartition des quantités d'imatinib commandées, reçues et sorties par mois pour chaque année de janvier 2019 à juin 2022

A-Résultats :

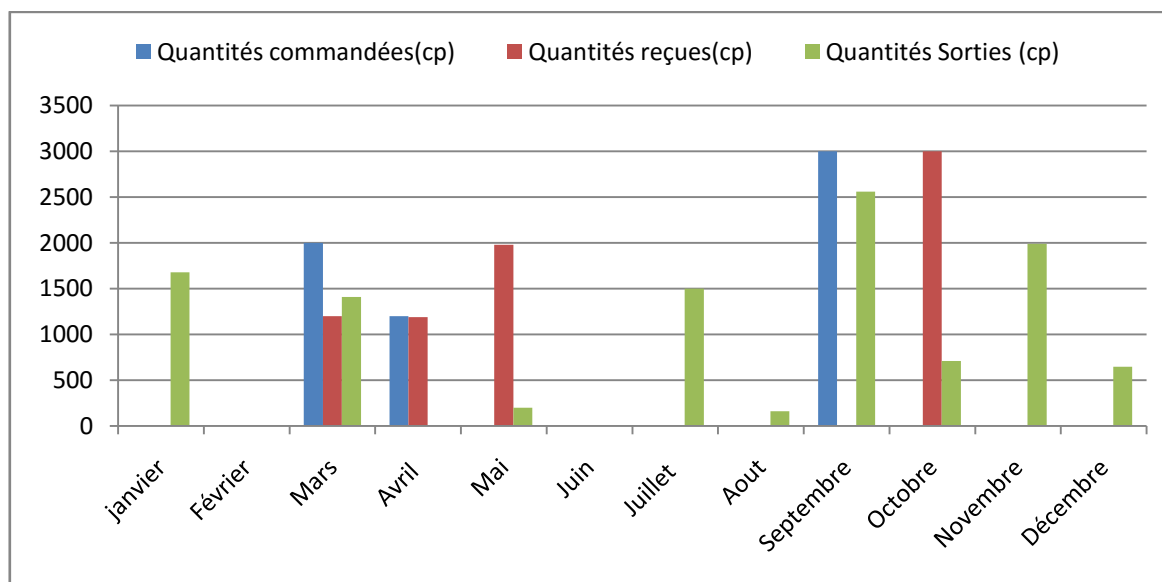


Figure 26: Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d'imatinib 400 mg par mois pour l'année 2019, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida

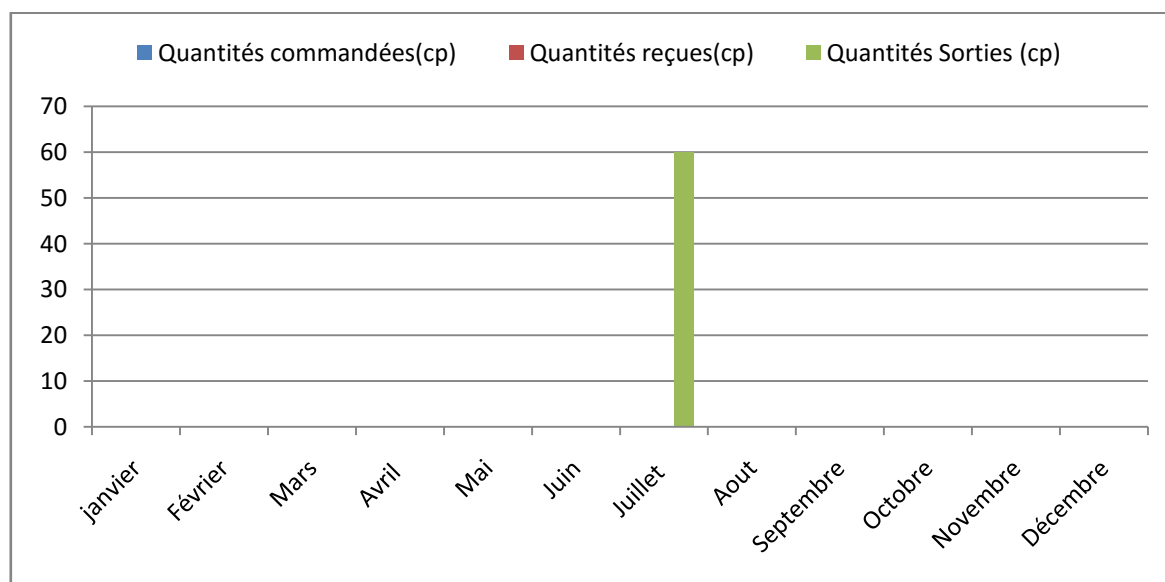


Figure 27: Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d'imatinib 100 mg par mois pour l'année 2019, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida.

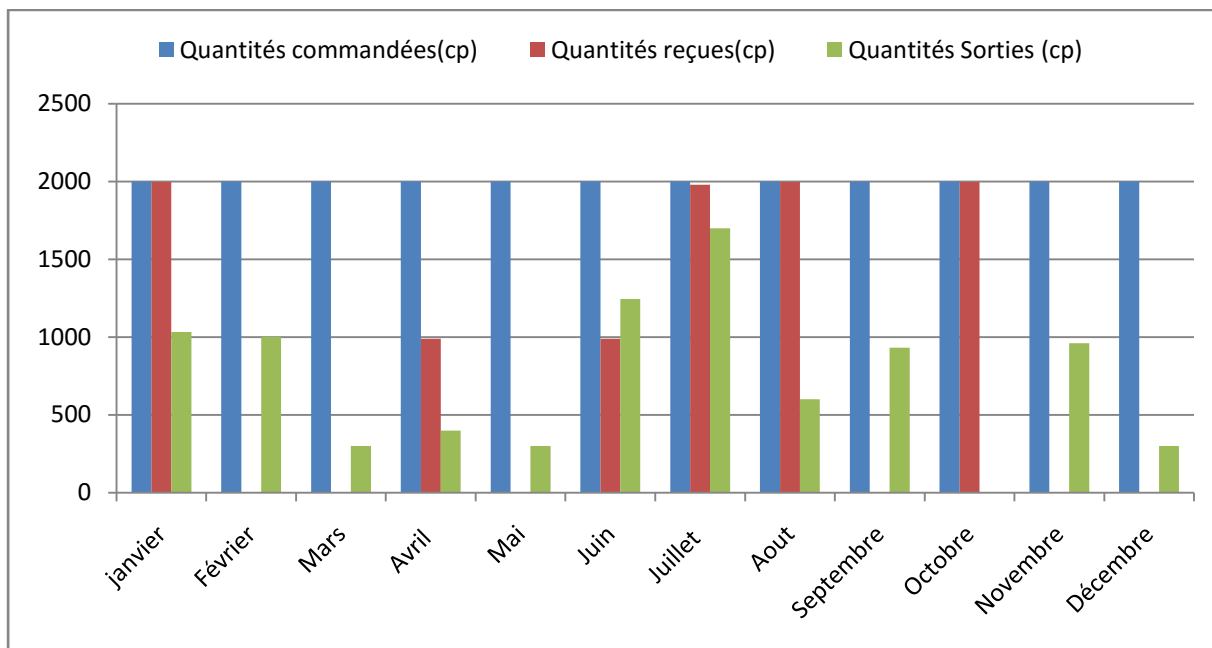


Figure 28:Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 400 mg par mois pour l’année 2020, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida

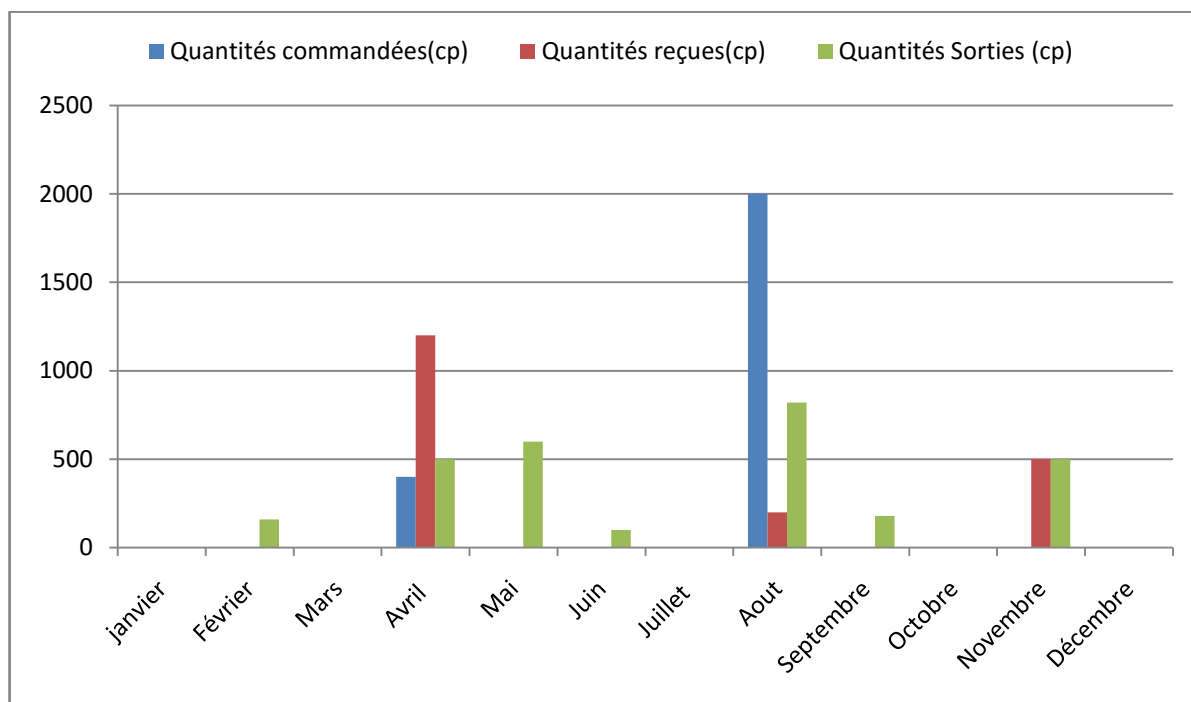


Figure 29:Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib 100 mg par mois pour l’année 2020, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida

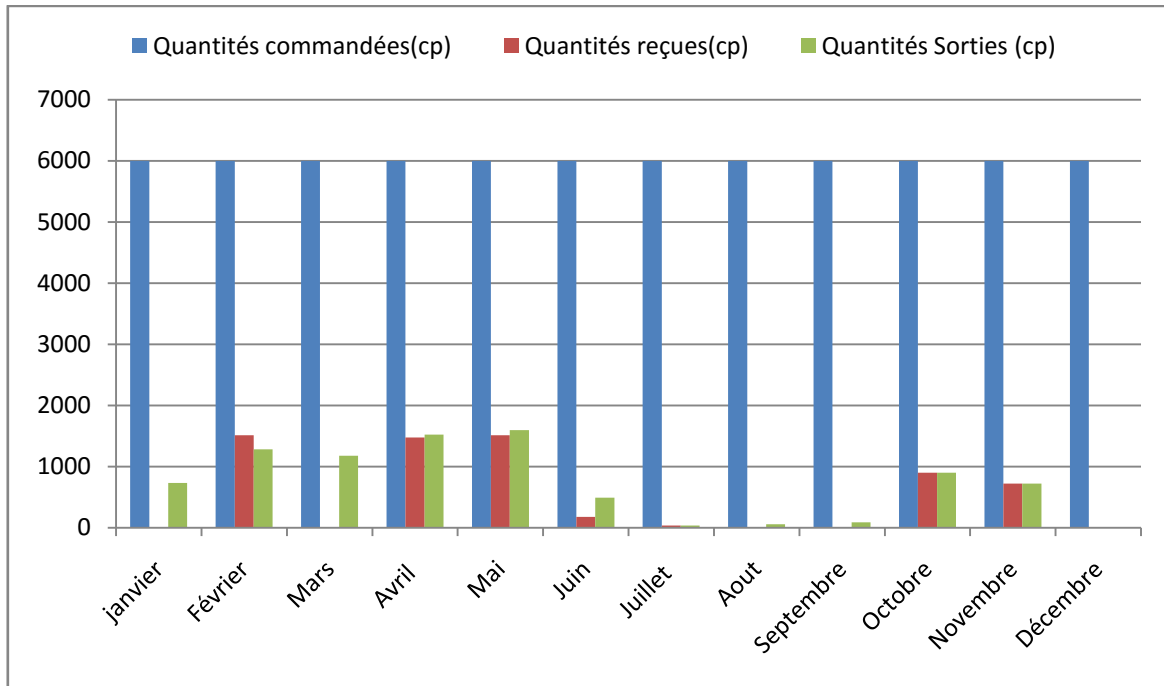


Figure 30: Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d'imatinib 400 mg par mois pour l'année 2021, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida

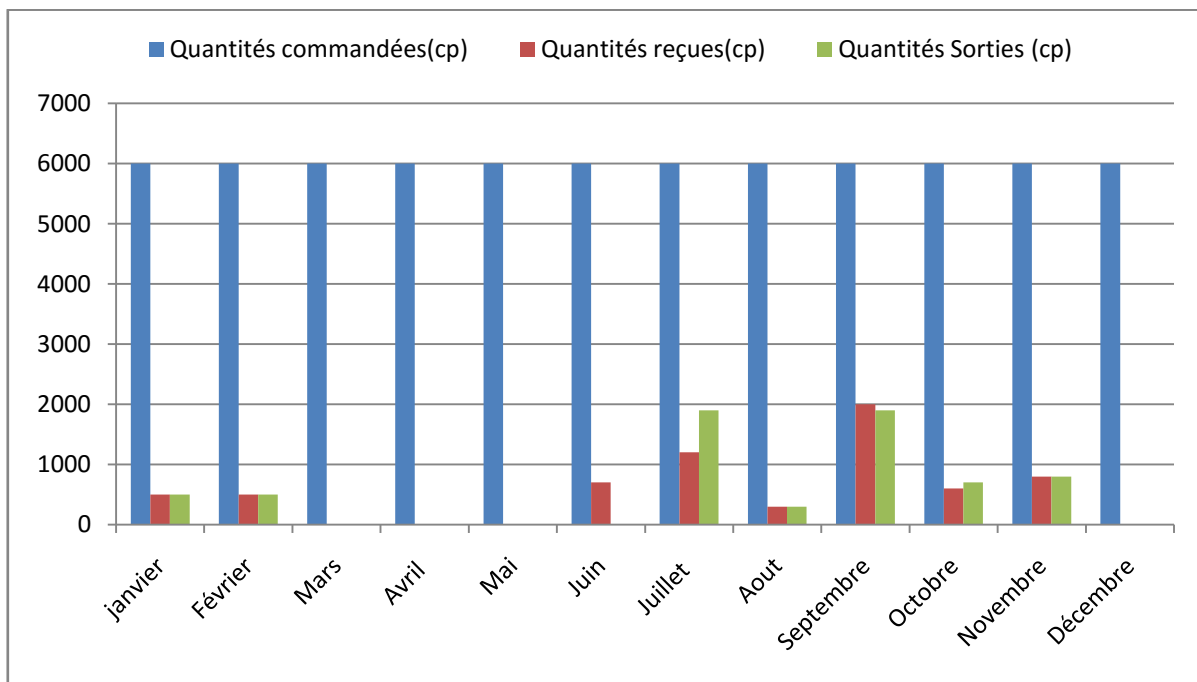


Figure 31: Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d'imatinib 100 mg par mois pour l'année 2021, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida

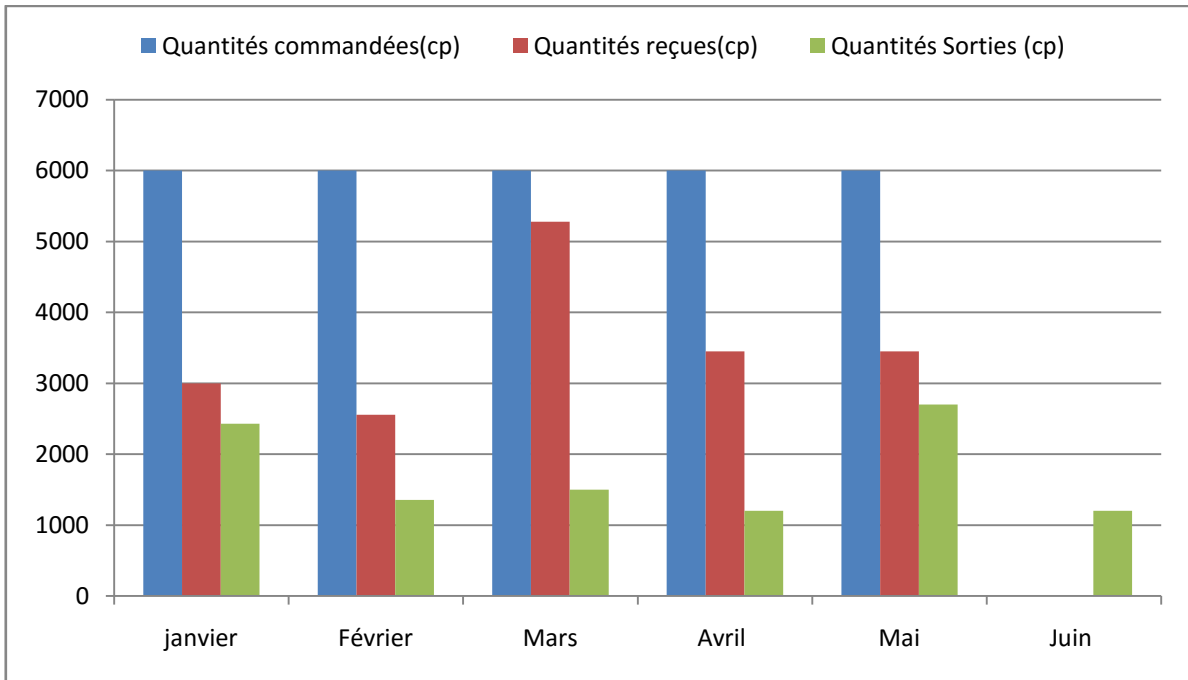


Figure 32:Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib400 mg par mois pour l’année 2022, au niveau de la pharmacie principale du CHU Frantz Fanon de Blida

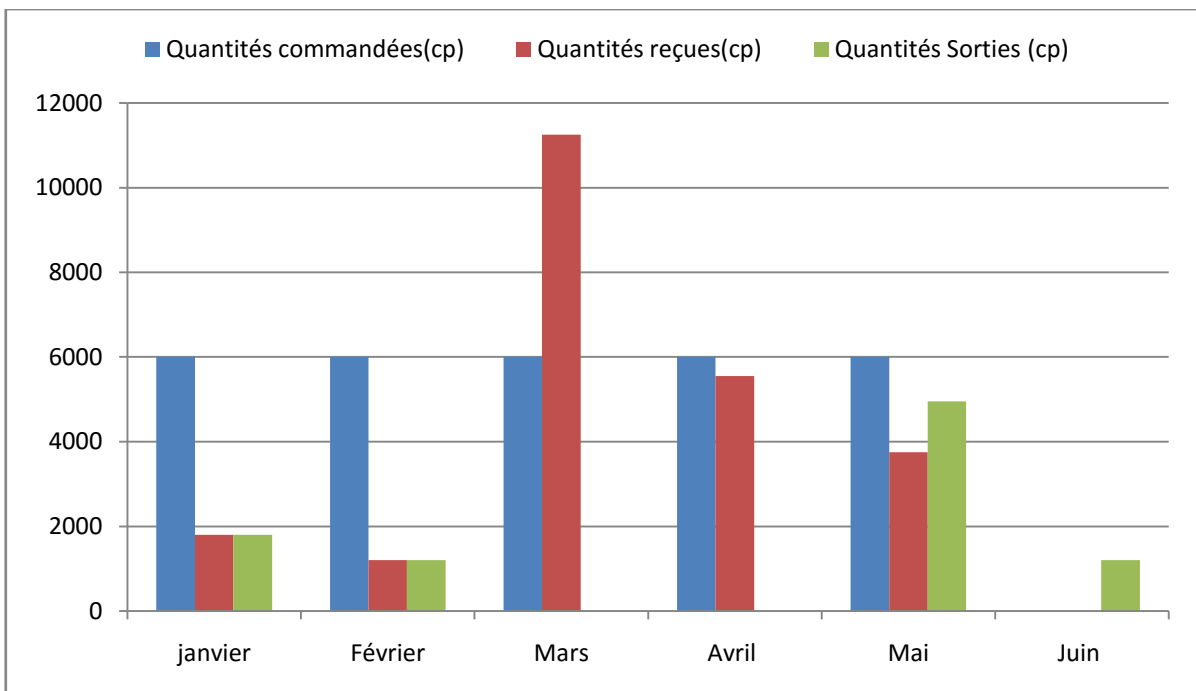


Figure 33:Répartition des quantités commandées, reçues et sorties d’imatinib100 mg par mois pour l’année 2022, au niveau de la pharmacie principale du CH Frantz Fanon de Blida

B-Discussion :

Les figures 26 à 33 font ressortir un certain nombre de points montrant une grande variabilité et irrégularité des mouvements de l'imatinib à travers le temps.

En 2019 et selon la figure 27, l'imatinib à 100 mg n'a été ni commandé, ni reçu et une sortie sporadique minimale a été enregistrée en août (60 unités), sans doute issue d'un stock persistant depuis l'année précédente.

Cette même année a vu 3 commandes seulement d'imatinib à 400 mg, réparties de manière irrégulière sur l'année, avec des entrées et des sorties tout aussi irrégulières. La présence d'une certaine quantité en stock, issue des commandes des années précédentes peut expliquer l'irrégularité des demandes.

En 2020 qui marque le début de la pandémie, les commandes d'imatinib à 400 mg se sont stabilisées et régularisées, avec la même quantité de 2000 unités commandée chaque mois mais les entrées ont été très variables, parfois nulles, parfois correspondant exactement aux demandes. Par contre pour le dosage à 100 mg, seulement 2 commandes ont été notées selon la figure 29, et les sorties, bien que plus nombreuses, ont été très variables.

En 2021 et 2022, les quantités commandées se sont régularisées et stabilisées à 6000 unités pour les 2 dosages. Les commandes se sont ainsi vues tripler pour le dosage à 400 mg. À noter qu'en juin de l'année en cours (2022), il n'y a eu de commande pour aucun des 2 dosages mais des sorties ont été enregistrées.

L'analyse des graphes relatifs aux entrées en figures 30 et 31 font clairement ressortir la rupture de stock qui a été la plus marquée en mars, avril, mai et décembre pour le 100 mg et en juillet, août, septembre et décembre pour le dosage à 400 mg (idem en janvier et mars mais les inventaires peuvent expliquer l'absence d'entrées en janvier et mars pourrait être les prémices de la rupture qui a suivi). Au milieu de l'année 2021, un quart des commandes ont été livrées pour le dosage à 400 mg et un tiers pour le 100 mg.

Les quantités sorties ont également nettement diminué en 2021, année de la grosse rupture, notamment pour le 400 mg, avec des sorties quasi-nulles sur plusieurs mois, en raison de la non disponibilité.

En 2022, les choses rentrent peu à peu dans l'ordre avec des entrées plus importantes, même si elles restent insuffisantes, en janvier et février et une meilleure satisfaction des besoins, bien que non totale, à partir de mars, ce qui marque semble-t-il la fin de la grosse tension sur ce médicament.

Ces données relatives aux périodes de non disponibilité sont parfaitement extrapolables avec celles du CLCC, ce qui confirme que le second semestre de 2021 a été la période de la plus grande rupture.

3.2 Seconde partie : Etude rétrospective évaluant l'impact des ruptures de stock d'imatinib observées au cours de la pandémie de COVID-19 sur la réponse au traitement des patients atteints de LMC

Pour les besoins de notre travail, nous avons pris contact avec 2 services d'hématologie, celui du CLCC Zabana de Blida et celui du CHU Frantz Fanon de Blida. Nous avons initialement prévu de fusionner les données récoltées au niveau de ces 2 services avant de les présenter. Nous avons cependant constaté, au cours de notre travail, une différence de moyens entre ces 2 services, à l'origine de procédures différentes de prise en charge (aussi bien pour le diagnostic que pour le suivi), pouvant impacter notre interprétation de ces données cumulées. Nous avons donc choisi de présenter les données de chaque service séparément.

Notre échantillon est constitué de 127 patients répondant aux critères d'inclusion, répartis entre les 2 services sus-cités : 76 patients au niveau de l'EHS CLCC Zabana et 51 patients au niveau du CHU Frantz Fanon.

Cette étude s'est déroulée entre le 1^{er} avril et le 13 juin 2022.

3.2.1 Service d'Hématologie de l'EHS CLCC Zabana de Blida

Les 76 dossiers que nous avons analysés ne représentent pas tous les patients répondant aux critères d'inclusion suivis au niveau de ce service mais un échantillon de ces derniers.

Nous avons étudié tous les dossiers de patients ayant débuté leur traitement entre 2020 et 2022 auxquels nous avons accédé et quelques dossiers de patients ayant débuté leur traitement antérieurement à 2020, sélectionnés pour nous par les soins de la responsable de la consultation LMC.

3.2.1.1 Analyse descriptive de l'échantillon

L'analyse descriptive de l'échantillon porte sur les 76 patients. Les dossiers qui nous ont été transmis ne représentent pas tous les patients répondant aux critères d'inclusion suivis au niveau de ce service mais un échantillon de ces derniers. Les dossiers de tous, sélectionnés par la responsable de la consultation LMC.

3.2.1.1.1 Sexe

A - Résultats

La figure 34 montre la répartition des 76 patients selon leur sexe.

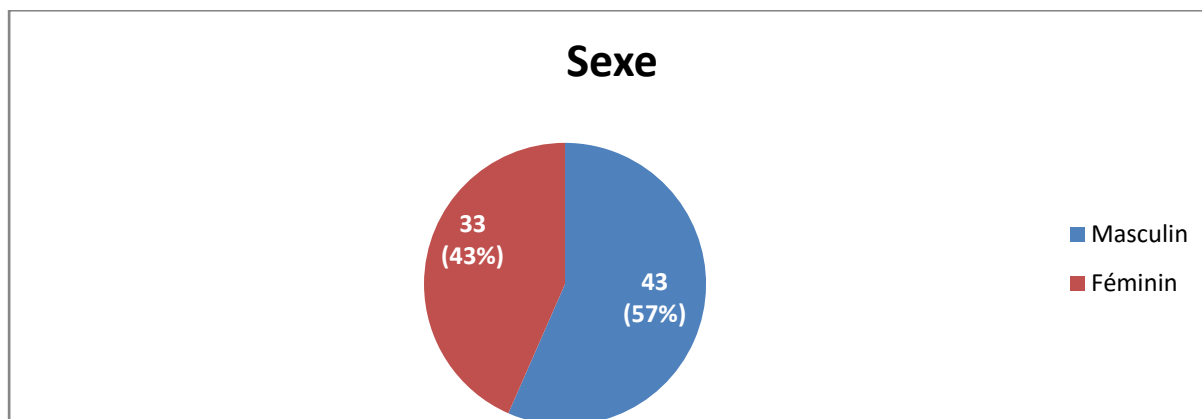


Figure 34 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon le sexe

B- Discussion

La figure 34 montre que sur 76 patients de notre série, une légère prédominance masculine, avec un sex-ratio (H/F) de 1,3.

Cette valeur est quasi-identique à celle rapportée lors d'une étude nationale, qui était de 1,28 [27].

3.2.1.1.2 Age

A-Résultats

Le tableau 7 résume les données liées à l'âge au diagnostic des 76 patients.

La répartition des patients par tranches d'âge est présentée par la figure 35.

Tableau 7: Données relatives à l'âge des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida

Sexe	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne
Hommes	43	23 à 86	48,95
Femmes	33	9 à 80	47,51
Total	76	9 à 86	48,33

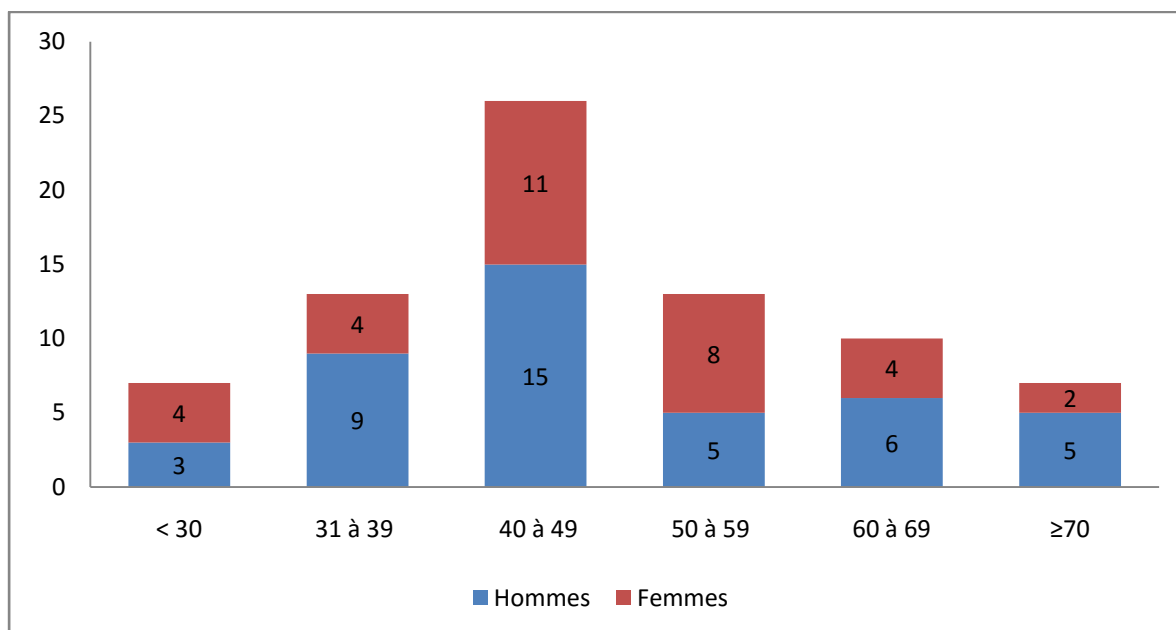


Figure 35 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida par tranche d'âge

B- Discussion

L'âge moyen au diagnostic se situe autour de 48 ans dans notre population, avec un pic de fréquence dans la tranche d'âge de 40 à 49 ans.

Ces données sont similaires à celles décrites par l'étude nationale sus-citée [27].

3.2.1.1.3 Données relatives au poids et à la taille des patients

Les données relatives aux poids n'étaient pas précisées chez 36 patients et celles relatives à la taille n'ont été retrouvées que pour 52 patients.

La moyenne et les valeurs extrêmes sont présentées sur la base des données retrouvées.

A - Résultats

Tableau 8 : Données relatives aux caractéristiques anthropométriques des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida

	Effectif	Sexe	Valeurs extrêmes	Moyenne
Poids (kg)	22	Hommes	58 à 94	73,13
	18	Femmes	31 à 105	64
Taille (cm)	29	Hommes	156 à 181	171,4
	23	Femmes	113 à 170	154,5

B - Discussion

Les résultats montrent une différence du poids moyen et de la taille moyenne entre les 2 sexes, ce qui s'explique par une différence physiologique entre les 2 genres.

Ces données concordent avec celles décrites par l'étude nationale sus-citée qui montre chez les hommes un poids moyen égale à 73.28 et une taille moyenne de 172.49, et pour les femmes des valeurs moyenne de 66.74 kg pour le poids et 154.5 cm pour la taille.

3.2.1.1.4 Répartition selon la wilaya

A - Résultats

La figure 36 montre la répartition des 76 patients inclus dans l'étude, selon leur wilaya de résidence.

Notre population est répartie sur 11 wilayas au total.

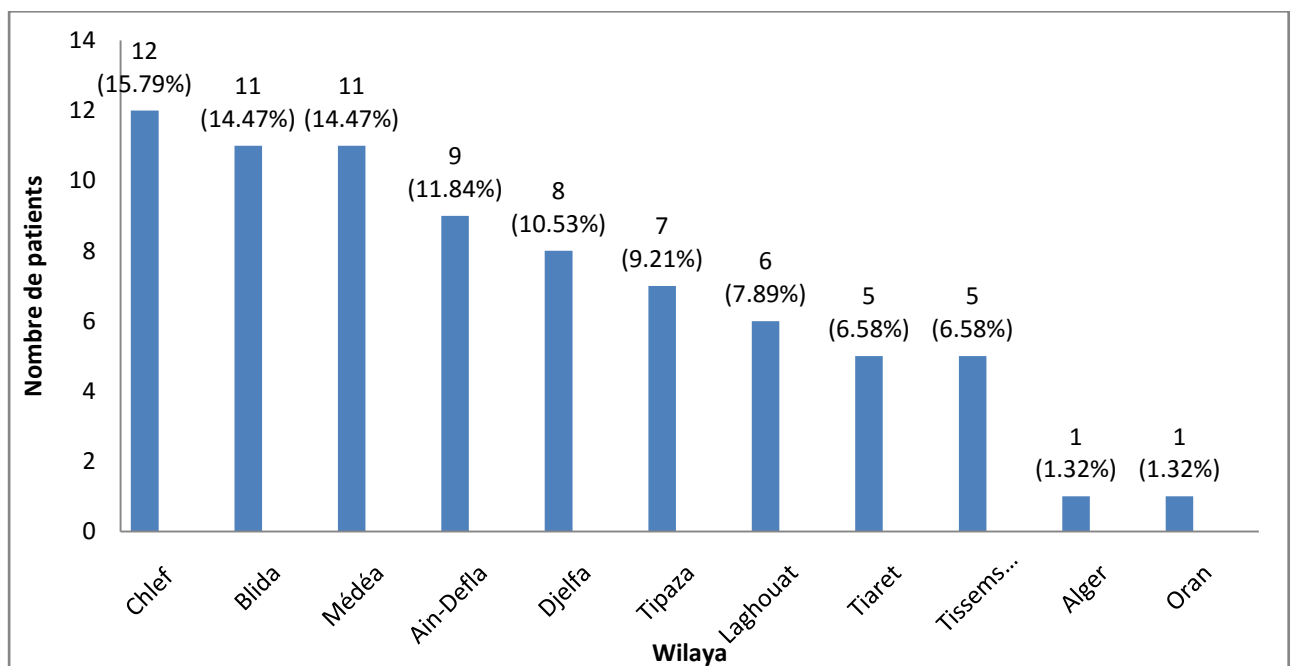


Figure 36 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon la wilaya

B - Discussion

Dans notre série, les patients proviennent de diverses régions : Blida et les wilayas limitrophes. Ceci montre l'importance et la place qu'occupe ce service spécialisé dans la prise en charge du cancer à l'échelle nationale.

3.2.1.1.5 Niveau d'instruction

Le niveau d'instruction n'est pas précisé dans la majorité des dossiers des malades.
La majorité des dossiers rapportaient par contre la profession.

A - Résultats

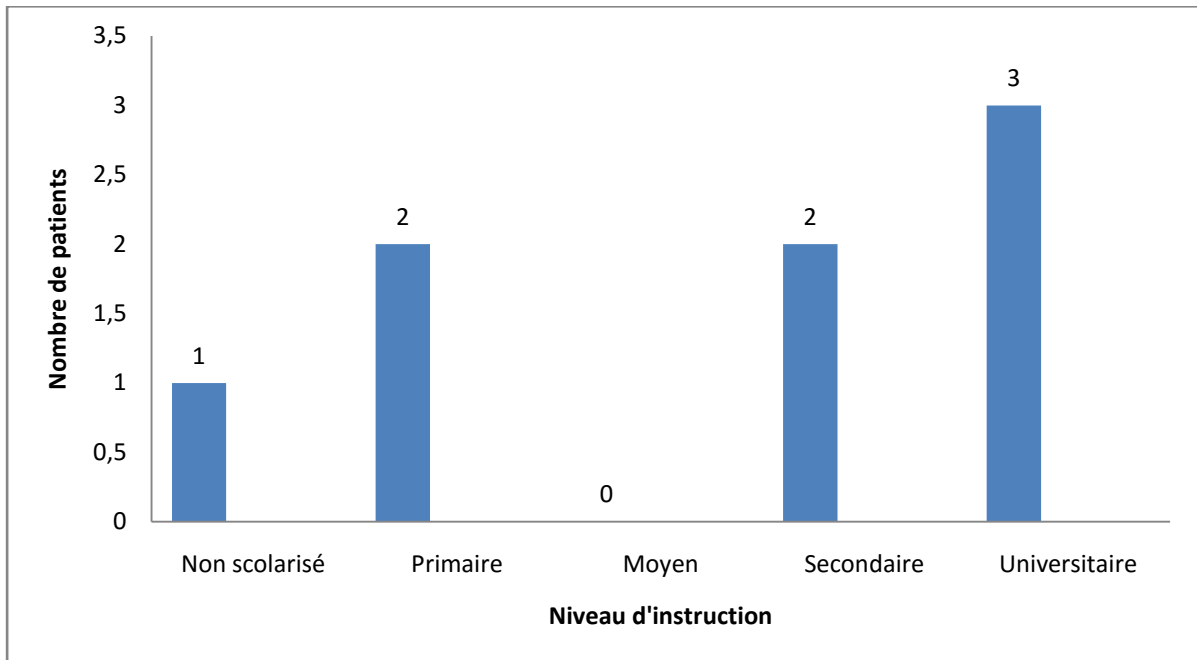


Figure 37 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon leur niveau d'instruction

B - Discussion

La répartition des patients selon leur niveau intellectuel, représentée en figure 37, ne peut être interprétée en raison de la pauvreté des données y afférent.

3.2.1.2 Données diagnostiques

3.2.1.2.1 Présence d'une splénomégalie

A - Résultats

L'information relative à la présence d'une splénomégalie au diagnostic a été reportée chez 76 patients (figure 38).

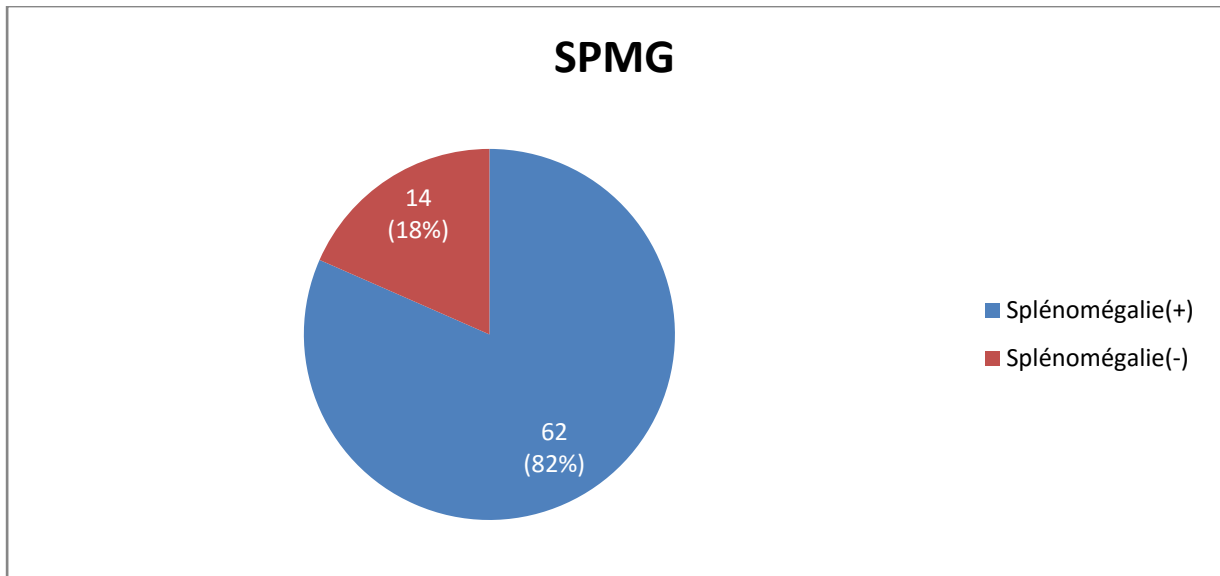


Figure 38 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon la présence de splénomégalie au diagnostic

B-Discussion

D'après la figure 38, une splénomégalie a été mise en évidence chez 62 patients (82 %) au diagnostic. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés par l'étude sus-citée qui a rapporté une splénomégalie chez 80.15 %des patients [27].

3.2.1.2.2 Nombre de globules blancs au diagnostic

A - Résultats

L'information relative au nombre de globules blancs au diagnostic a été reporté chez la totalité de notre série 76 patients (tableau 9).

Tableau 9 : Données relatives aux nombre de globules blancs au diagnostic des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida

	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne
Nombre de GB (éléments/mm ³)	76	5180 à 710 000	212 927.36

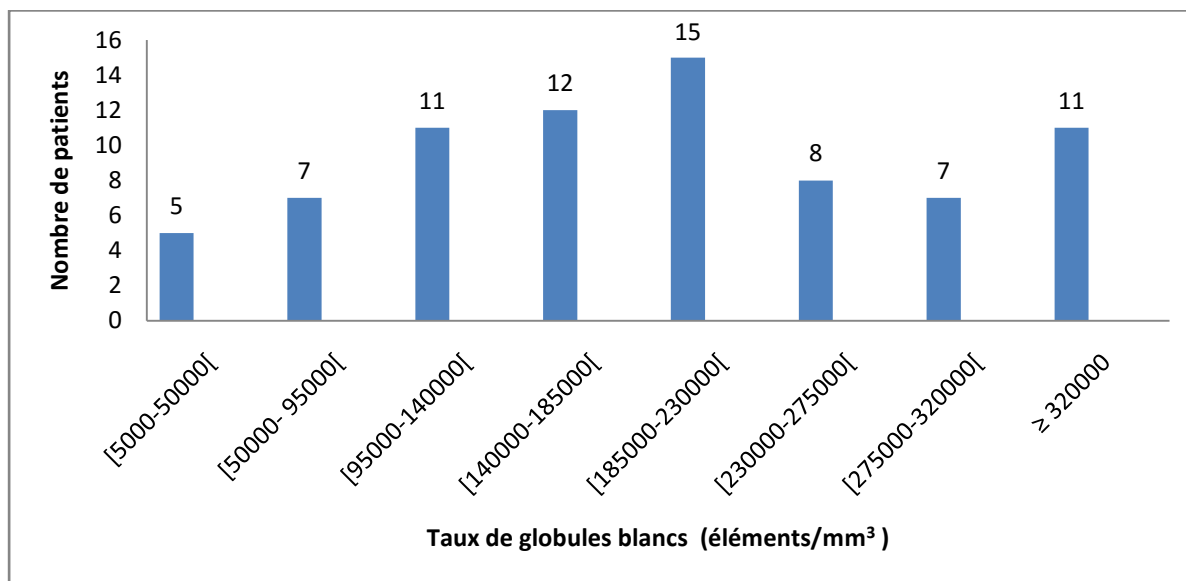


Figure 39: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon leur Taux de globules blancs au diagnostic

B- Discussion

Selon le tableau 9 et la figure 39 :

Le taux de globules blancs au diagnostic varie de 5180 (pour 1 seul malade) à 710 000 éléments/mm³, avec une moyenne de 212 927.36 éléments/mm³.

Tous les patients avaient un taux de GB supérieure à la normale qui est de 10 000 éléments/mm³, sauf un patient avait un taux de GB de 5180 e/mm³. Parmi eux plus de la moitié avaient un taux supérieur à 140 000 e/mm³.

La moyenne des taux de globules blancs au diagnostic dans notre série est supérieure à celle retrouvés dans l'étude sus-citée qui montre un taux moyen de globules blancs 173 817 e/mm³ au diagnostic.

Cette discordance peut être due au nombre restreint de notre série (76 patients) mais pourrait également trouver une explication dans le fait que notre étude étant plus récente, beaucoup de

patients ont pu avoir un retard de diagnostic, en raison d'une réticence à consulter au cours de la pandémie de Covid-19, ce qui a pu faire grimper ces chiffres.

3.2.1.2.3 Myélogramme

A - Résultats

La répartition des patients selon que la Myélogramme ait été effectué ou non, est présentée en figure 40.

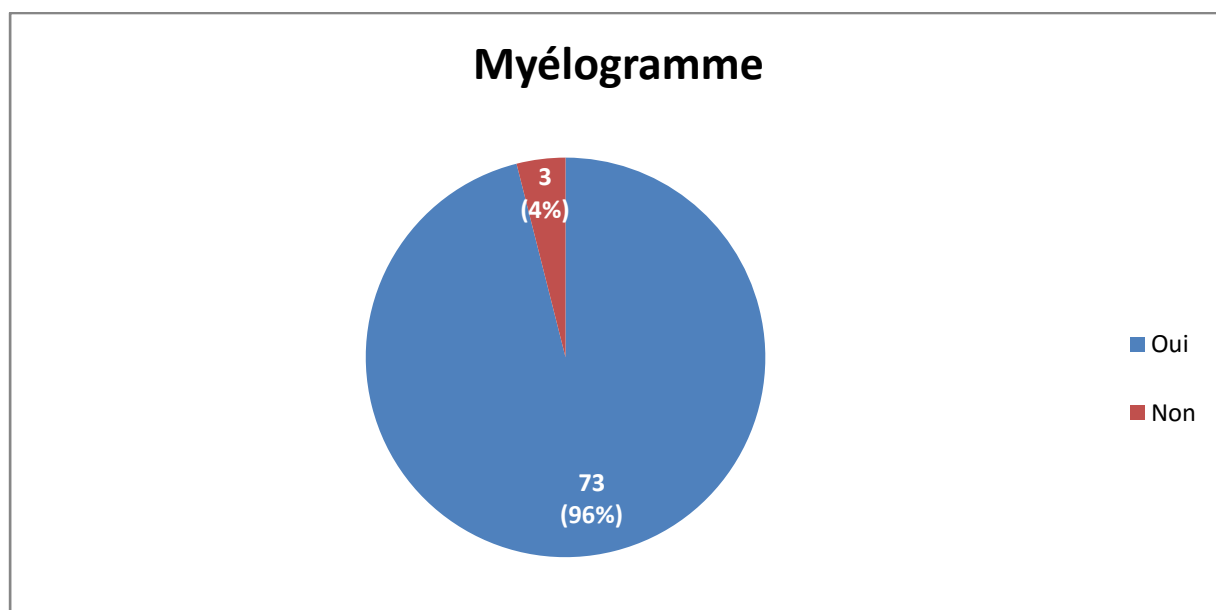


Figure 40: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon que le myélogramme ait été effectué ou non

B - Discussion

73 patients ont bénéficié d'un myélogramme au diagnostic, soit 96% des patients.

Cet examen faisant partie des étapes du diagnostic, l'absence de données chez ces 3 patients peut s'expliquer par la non réalisation exceptionnelle de cet examen chez les patients âgés.

3.2.1.2.4 Diagnostic cytogénétique

A- Résultats

La répartition des patients selon l'examen spécifique de diagnostic (cytogénétique) a été effectuée ou non, est présenté par la figure 41.

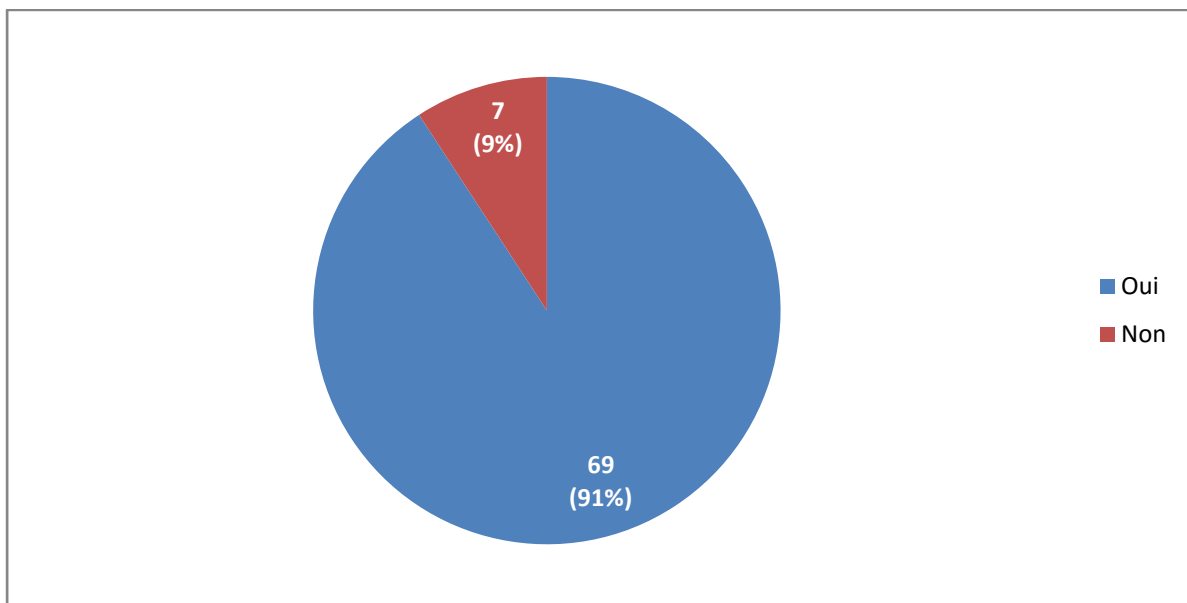


Figure 41 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon le fait que le diagnostic cytogénétique ait été effectué ou non

B - Discussion

La grande majorité des patients, soit 91% d'entre eux ont bénéficié d'un diagnostic cytogénétique, qui représente l'examen de confirmation de la LMC, ce qui représente une proportion importante car cet examen n'est pas à la portée de tous les établissements hospitaliers en raison de son haut niveau de technicité et de son coût notamment.

3.2.1.2.5 Biologie moléculaire

La recherche des transcrits BCR-ABL n'a pas été réalisée au diagnostic à cette époque.

3.2.1.2.6 Phase de la maladie

A- Résultats

Tableau 10 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la phase de leur maladie au diagnostic

Phase	Effectif	Pourcentage %
Chronique	75	99
Accélérée	0	0
Blastique	1	1
Total	76	100

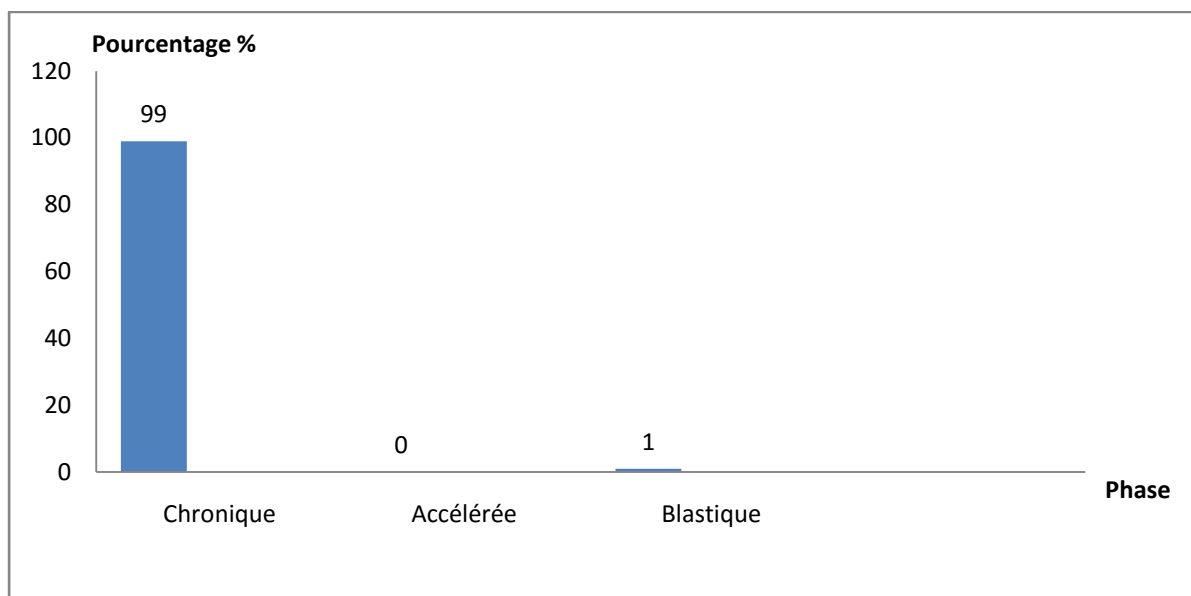


Figure 42 : Répartition des patients suivis au niveau du service d’hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la phase de leur maladie au diagnostic

B - Discussion

La plupart des patients de notre série ont été diagnostiqués en phase chronique, un seul patient été en phase blastique (acutisée).

Ces données correspondent à ce qui est rapporté dans la littérature avec une majorité de patients diagnostiqués en phase chronique. Ceci montre également que même si l’hypothèse d’une réticence à se présenter en consultation se révèle vraie, les patients ont néanmoins consulté assez tôt, ce qui leur a évité de voir leur pathologie évoluer avant même l’établissement du diagnostic

3.2.1.2.7 Scores pronostics

3.2.1.2.7.1 Score de Sokal

A-Résultats

Le score de Sokal a été reporté chez 63 patients

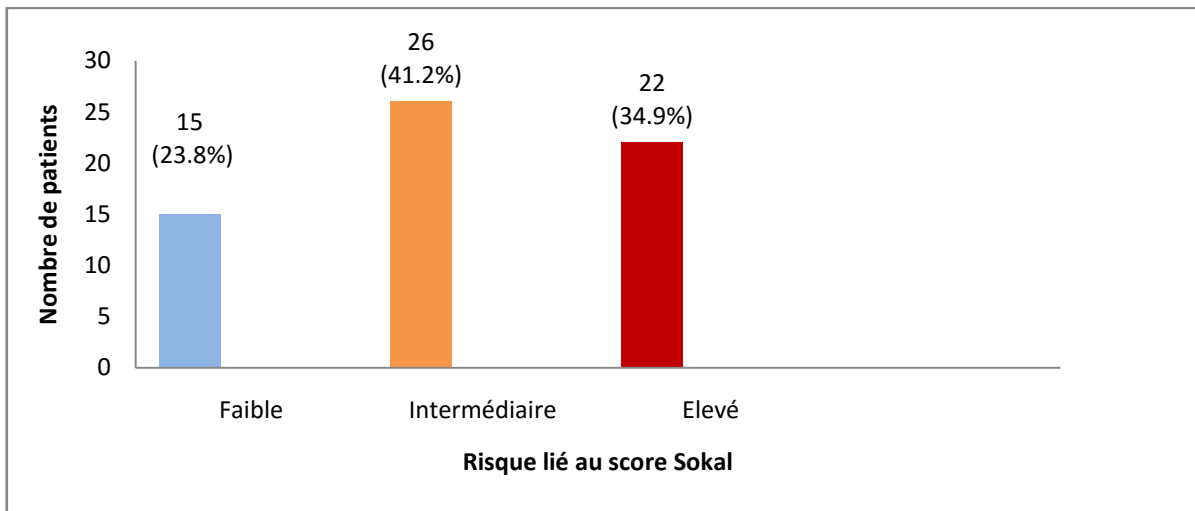


Figure 43 : Répartition des patients suivis au niveau du service d’hématologie du CLCC Zabana de Blida selon le risque lié au score de Sokal

B - Discussion

D’après la figure 43, le risque majoritaire, lié au score de Sokal est celui « intermédiaire ».

Ce résultat qui ne concorde pas totalement avec celui rapporté par l’étude algérienne sus-citée [27] qui faisant ressortir un risque « élevé » prédominant mais un score de Sokal élevé mais la différence est minime et les valeurs cumulées entre risque intermédiaire et risque élevé sont quasi-identiques (76,1 % et 76,4 %).

3.2.1.2.7.2 Score EUTOS

A - Résultats

L’information relative au score EUTOS a été reportée chez 61 patients.

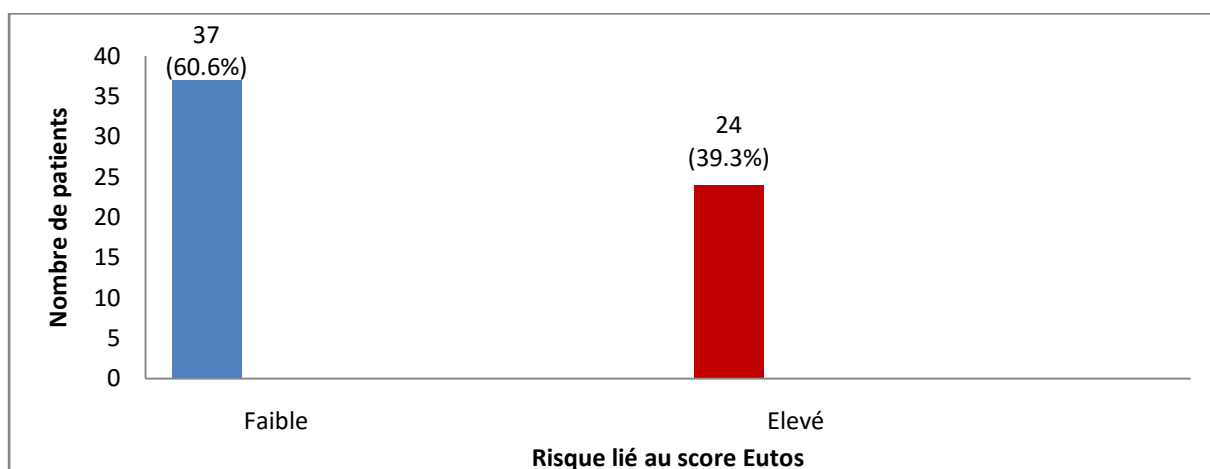


Figure 44 : Répartition des patients suivis au niveau du service d’hématologie du CLCC Zabana de Blida selon le risque lié au score EUTOS

B - Discussion

D'après la figure 44 une majorité de patients ont un score Eutos faible. Ce résultat est comparable à celui rapporté par l'étude algérienne [27].

3.2.1.2.7.3 Score de Hasford :

A - Résultats

L'information relative au score de Hasford a été reportée chez 49 patients.

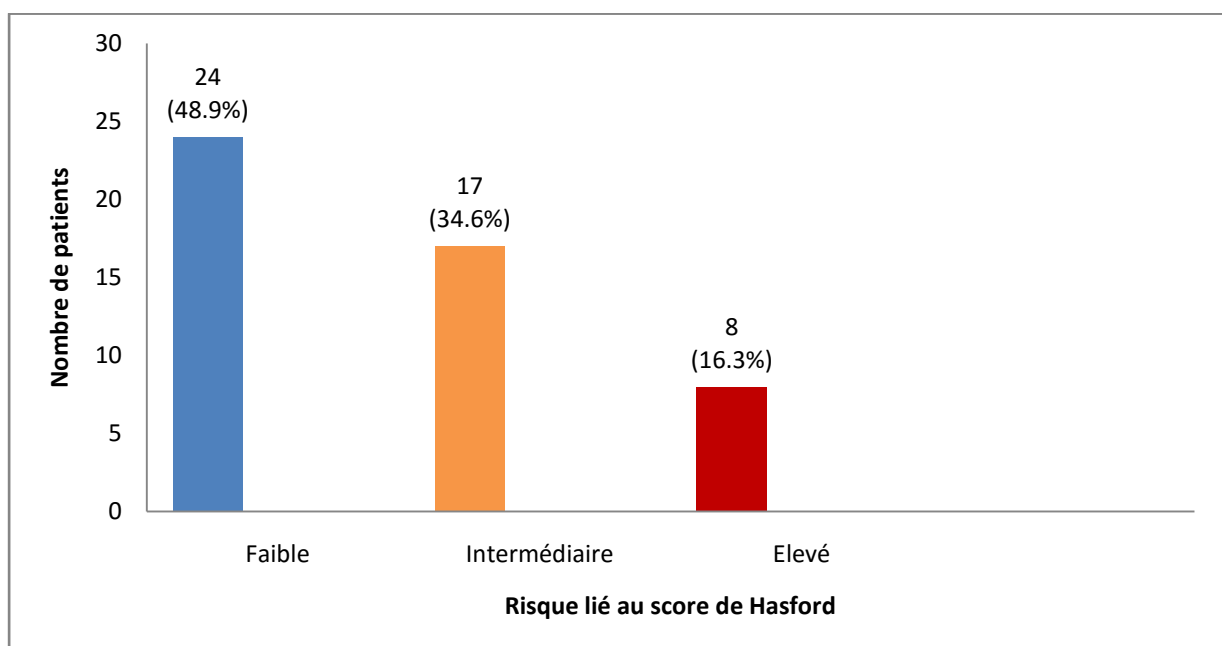


Figure 45 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon le risque lié au score de Hasford

B- Discussion

D'après la figure 45, le score de Hasford est faible pour la majorité des patients.

3.2.1.2.7.4 Score ELTS

A- Résultats

Le score ELTS a été reporté chez 56 patients.

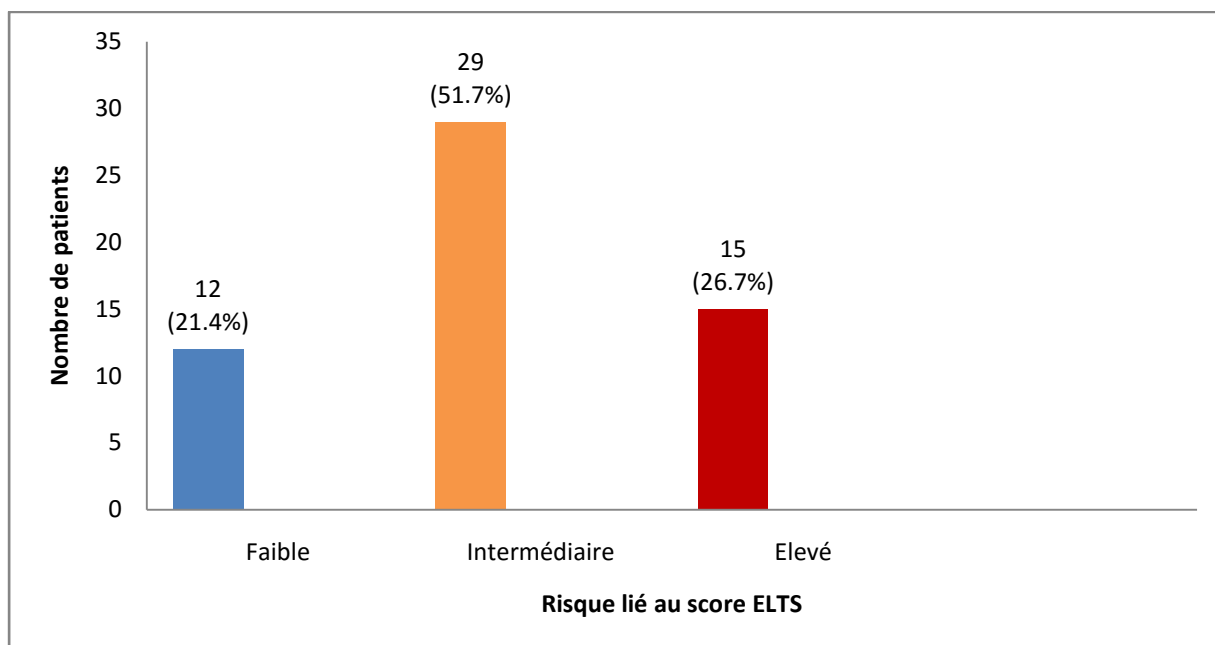


Figure 46 : Répartition des patients suivis au niveau du service d’hématologie du CLCC Zabana de Blida selon le risque lié au score ELTS

B - Discussion

En analysant la figure 46, il ressort que la majorité des patients ont un score ELTS intermédiaire, ce qui montre la différence qui peut exister d’un score à l’autre.

3.2.1.3 Traitement

3.2.1.3.1 Posologie initiale

Tous les patients ont reçu l’imatinib en première ligne.

A - Résultats

Tous les patients ont bénéficié d’un traitement cytoréducteur type Hydroxyurée (hydre^a), débuté avant l’introduction de l’imatinib.

Tous les patients recrutés dans notre étude ont été mis sous Imatinib à différentes posologies comme première ligne thérapeutique.

La figure 47 expose la répartition des 76 patients en fonction de la posologie initiale d’imatinib qui leur a été prescrite.

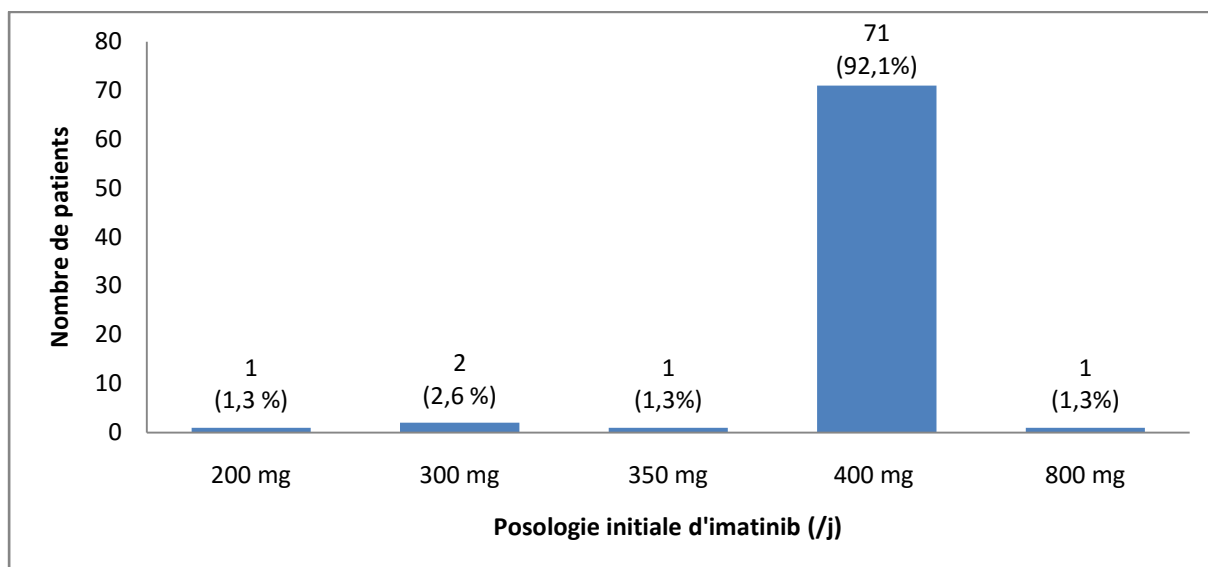


Figure 47 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon la posologie initiale d'imatinib prescrite

B - Discussion

Nos 76 patients ont donc été mis sous Imatinib lors de la prise en charge initiale. Parmi eux, 71 (92,1 %) patients ont entamé leur traitement à la posologie de 400 mg/j qui représente la posologie standard recommandée.

Un seul patient (1,3%) a reçu une dose initiale quotidienne de 800 mg, en raison de la phase blastique, tandis qu'un autre patient (1.3%) a été mis sous 350mg, 2 patients (2.6%) sous 300mg et un dernier patient a été mis sous une posologie de 200mg. Pour ces 3 dernières posologies, plus basses que la posologie standard, il s'agissait de 2 enfants et 2 adultes ayant un âge avancé et probablement une pathologie associée qui augmente le risque d'intolérance.

3.2.1.3.2 Posologie au moment de l'étude

A - Résultats

Parmi les 76 patients ayant débuté leur traitement par l'imatinib et ayant été inclus dans cette étude, 17 ont été switchés vers un ITK de 2^{ème} génération :

- 5 patients ont été mis sous nilotinib.
- 12 patients ont été mis sous dasatinib.

Le reste de nos patients (59 patients) ont poursuivi leur traitement par l'imatinib.

La figure 48 expose la répartition des 59 patients en fonction de la posologie actuelle d'imatinib.

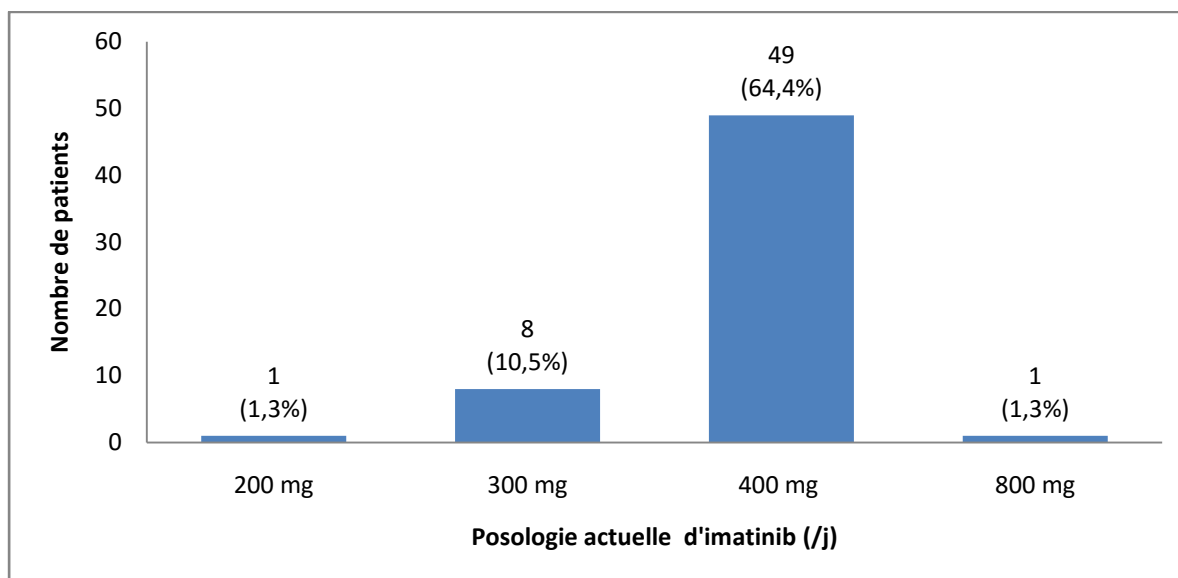


Figure 48 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida selon la posologie actuelle d'imatinib

B - Discussion

Parmi les 59 patients qui ont poursuivi le traitement par l'imatinib, 7 patients ont vu leur posologie réduite en raison d'une toxicité. Ils ont été mis sous une posologie quotidienne de 300mg/j.

Il ne semble pas y avoir eu de diminution de posologie suite à la rupture de stock d'imatinib mais il faut savoir que la rareté de ce médicament qui a fait suite à cette dernière a poussé certains patients (en dehors de ceux inclus dans cette étude) à réduire d'eux-mêmes leur posologie, certains passant à 100 mg / jour, d'autres à 400 mg un jour / 2, ou encore à 200 mg/j, de peur de se retrouver sans traitement du tout, tandis qu' d'autres ont eu recours à l'achat de spécialités non enregistrées en Algérie, ramenées d'autres pays, parfois à des prix exorbitants (des patients ont avancé le chiffre de 300 000 DA pour une boîte de 30 comprimés à 400 mg, soit, un traitement d'un mois à la posologie standard).

3.2.1.3.3 Année de début de traitement par imatinib dans notre échantillon

A - Résultats

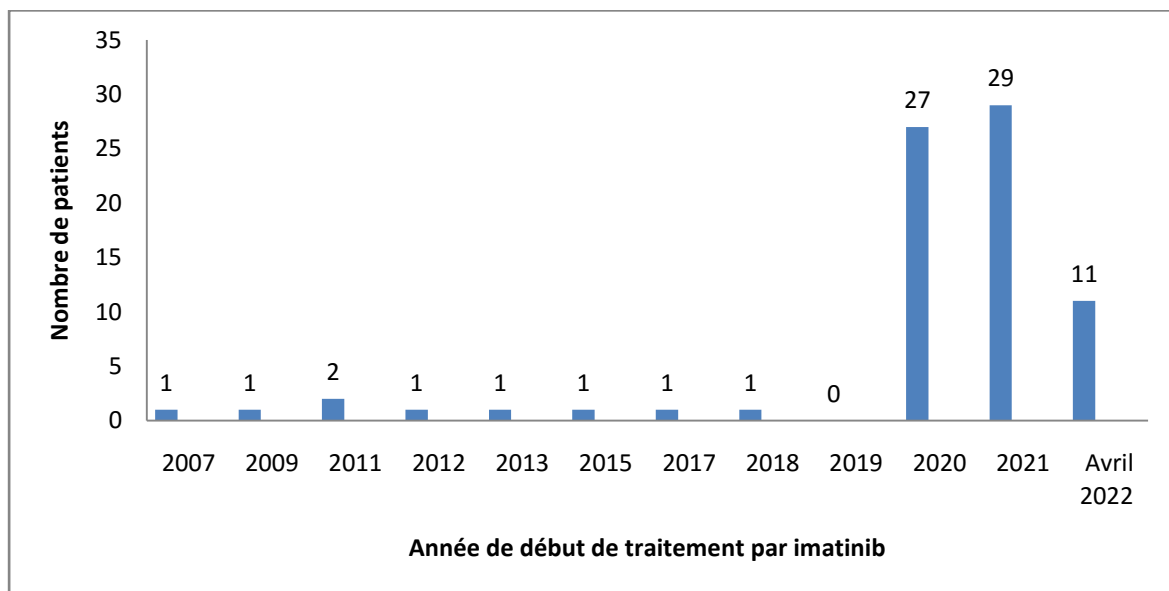


Figure 49 : Répartition des patients suivis au niveau du service d’hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de l’année de début de traitement par imatinib

B - Discussion

La figure 49 montre la répartition des patients en fonction de l’année de début de traitement par imatinib.

Notre échantillon comporte 76 patients dont la majorité sont des nouveaux malades soit 67 patients répartis entre 2020, 2021 et 2022, et le reste soit 9 patients qui sont des anciens malades.

L’année 2021 est celle qui a vu le plus de patients parmi ceux sélectionnés pour notre étude, débiter leur traitement par l’imatinib (29 patients). Il s’agit en effet de l’année qui a connu les ruptures de stocks d’imatinib les plus importantes. Il faut d’ailleurs noter que parmi les nouveaux patients diagnostiqués, certains ont été d’emblée mis sous ITK de seconde génération en raison de la non disponibilité de l’imatinib.

3.2.1.3.4 Durée de traitement au moment du début de l'étude :

A - Résultats

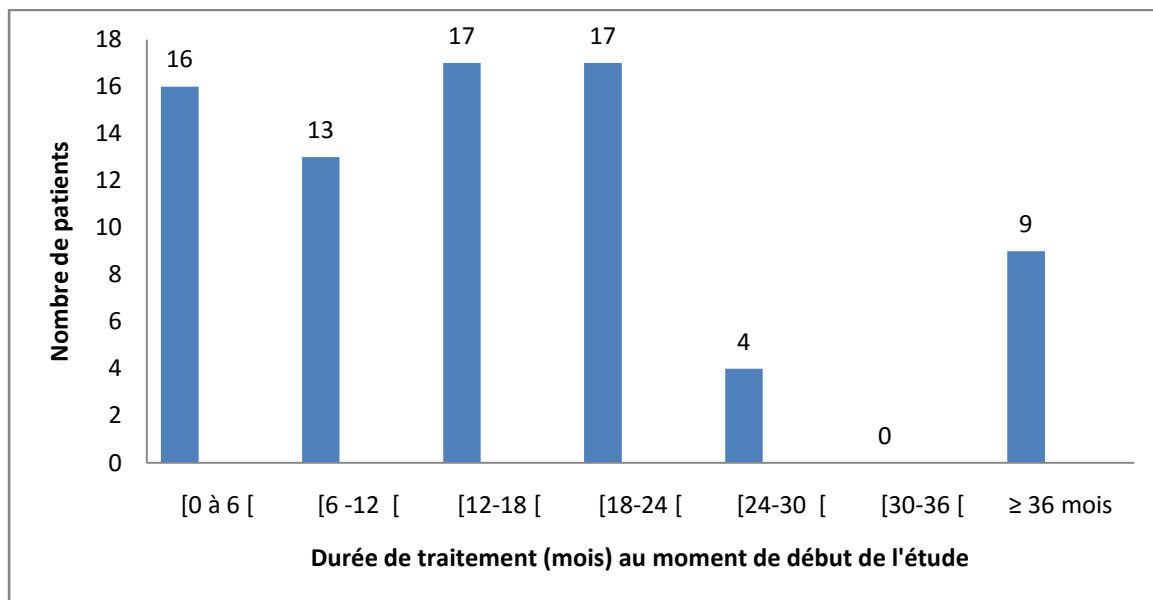


Figure 50 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la durée de traitement au début de l'étude

B - Discussion

La figure 50, montre la répartition des patients en fonction de la durée de traitement au début de notre étude, soit le 1^{er} avril 2022.

Au moment du début de notre étude, la grande majorité des patients été dans l'intervalle de [12 à 24 [mois de traitement par imatinib.

3.2.1.3.5 Durée de traitement au moment de la fin de l'étude

A-Résultats :

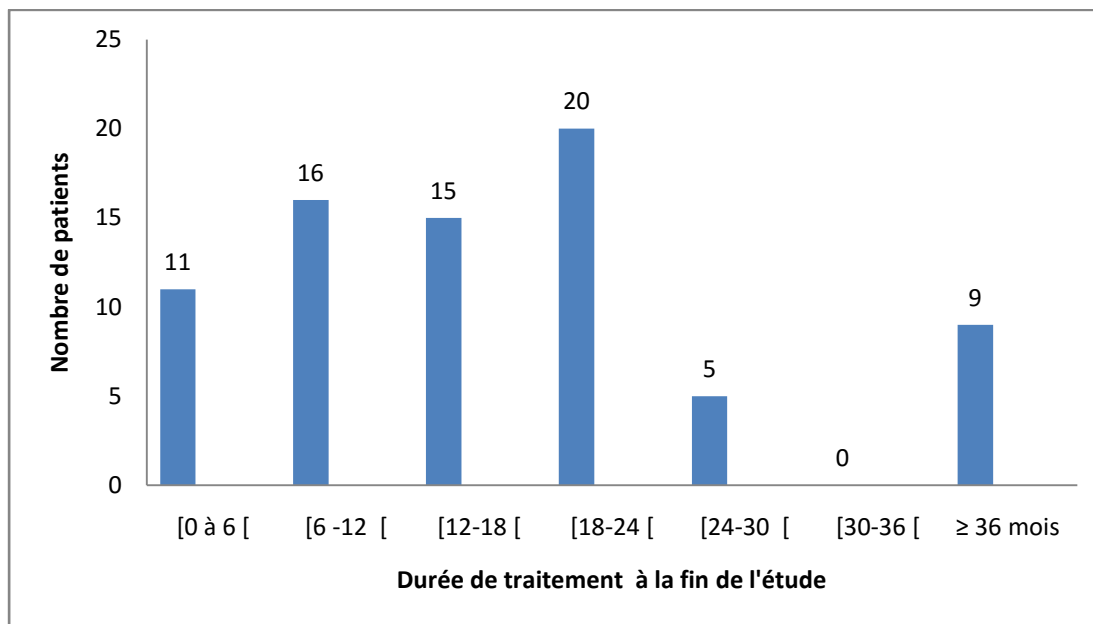


Figure 51 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la durée de traitement au moment à la fin de l'étude

B - Discussion

D'après la figure 51, les durées de traitements à la clôture de notre étude ni diffèrent pas grandement de celles au début, ce qui est normal étant donné la durée relativement courte sur laquelle notre étude s'est étalée (3 mois).

La tranche 18-24 mois reste majoritaire, avec cependant 3 patients de plus.

3.2.1.4 Arrêt de traitement

3.2.1.4.1 Interruption momentanée de traitement par imatinib :

A - Résultats

La figure 52 montre la répartition des patients en fonction de l'interruption momentanée ou non de leur traitement par imatinib.

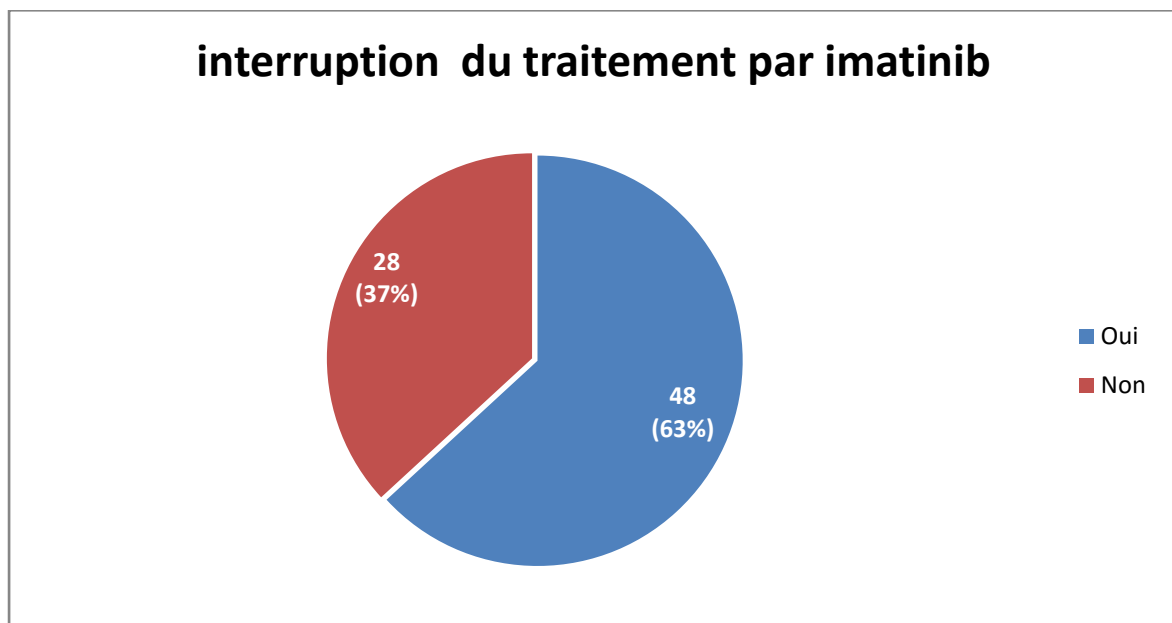


Figure 52 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction d'une éventuelle interruption momentanée du traitement par l'imatinib

B-Discussion

D'après la figure 52, plus de 60 % des patients ont vu leur traitement par l'imatinib momentanément interrompu. Ceci représente une proportion très importante comparé à ce qui a été rapporté par l'étude algérienne qui mentionne à peine un tiers d'interruptions momentanées de traitements [27].

Par ailleurs, ces chiffres rejoignent une étude ultérieure, menée par la même équipe, qui montre que 64 % des patients questionnés ont interrompus leur traitement au moins une fois depuis le début de la pandémie de Covid-19 [106].

Plusieurs facteurs peuvent en être la cause, comme la montre la figure ci-dessous.

3.2.1.4.2 Causes de l'interruption momentanée d'imatinib

A- Résultats

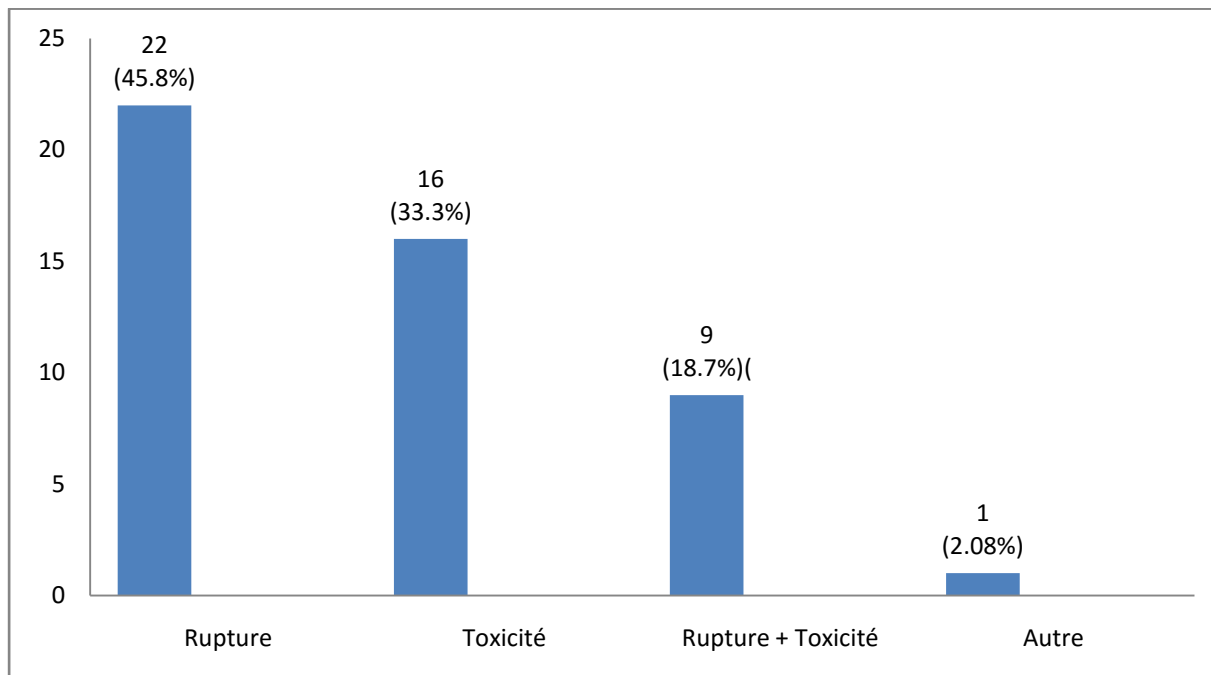


Figure 53: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la cause d'interruption momentanée du traitement par l'imatinib

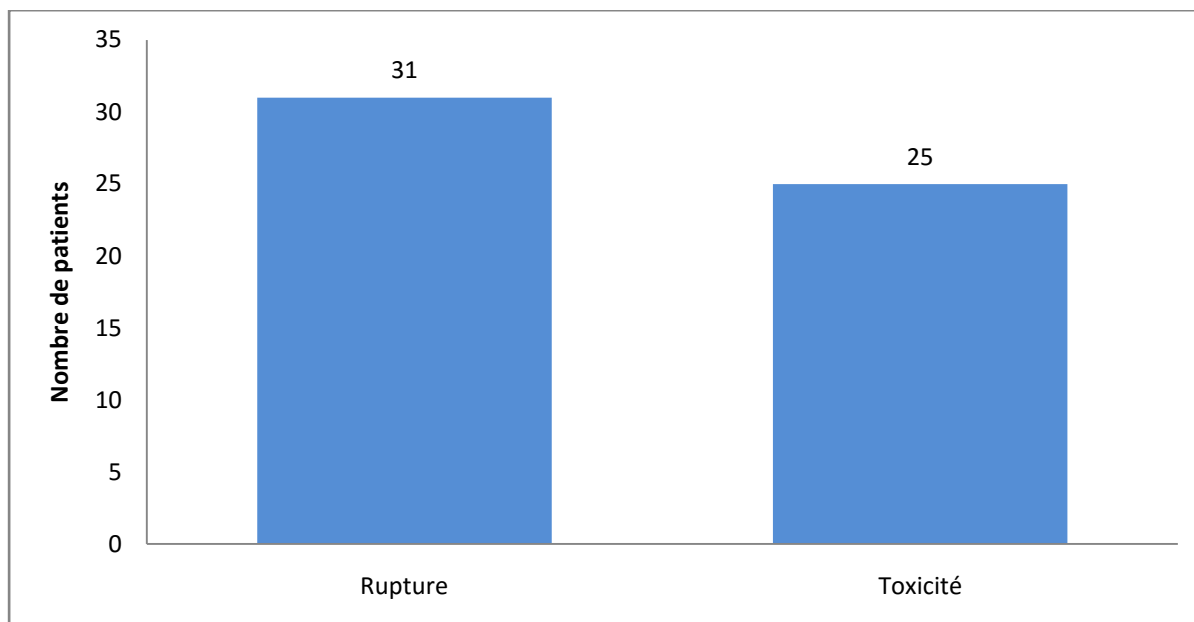


Figure 54 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la cause d'interruption momentanée du traitement par l'imatinib (données cumulées)

B-Discussion

D'après la figure 53, qui montre la répartition des patients qui ont interrompu leur traitement, en fonction de la cause d'interruption de leur traitement par l'imatinib, les causes suivantes ressortent :

- ✓ La rupture d'imatinib.
- ✓ La toxicité à l'imatinib.
- ✓ La toxicité et la rupture d'imatinib.
- ✓ Autre : dans ce cas, il s'agissait d'un acte chirurgical.

La cause prédominante était la rupture de stock d'imatinib.

En cumulant les données (figure 54), la rupture de stock est encore plus mise en avant comme cause d'interruption puisqu'elle est à l'origine de 65 % des arrêts.

3.2.1.4.3 Période d'arrêt du traitement à cause de la rupture d'imatinib

A- Résultats

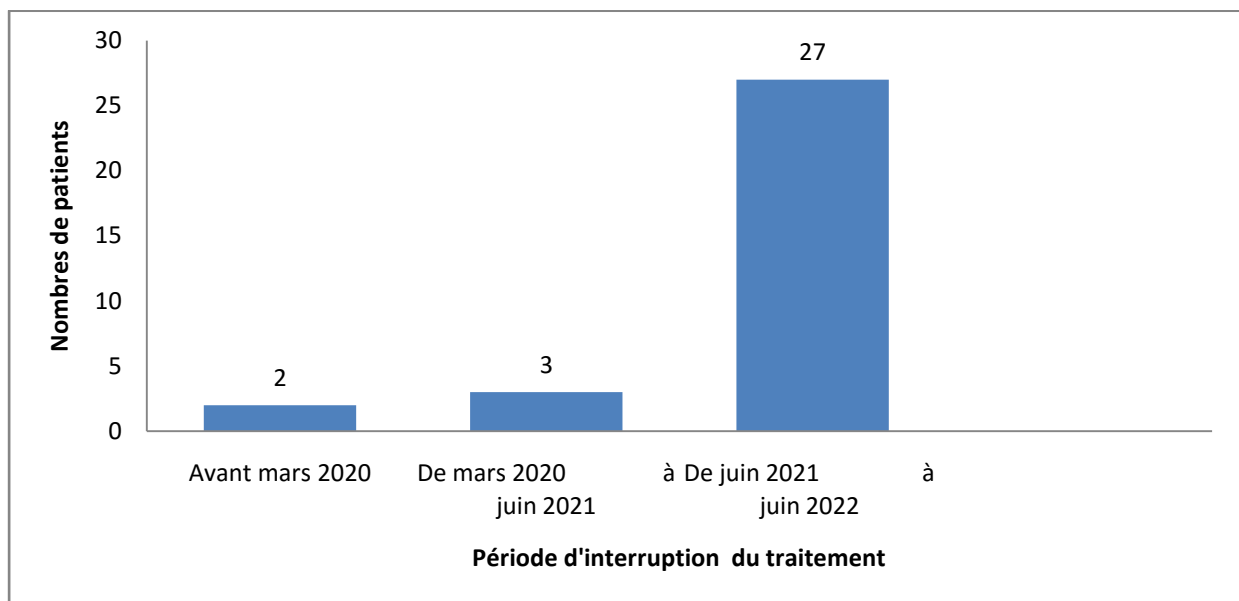


Figure 55 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la période d'interruption du traitement par l'imatinib

B-Discussion

D'après la figure 55, parmi les 31 patients ont interrompu leur traitement en raison de la rupture de stock d'imatinib, la majorité écrasante (plus 85 %), l'ont fait entre juin 2021 et juin 2022 qui correspond à la période critique enregistrée au cours de la pandémie de Covid-19, comme l'ont fait ressortir les données récoltées au niveau des pharmacies hospitalières.

3.2.1.4.4 Durée cumulée d'arrêt d'imatinib à cause de la rupture

A - Résultats

La figure 56 montre la répartition des 31 patients en fonction de la durée cumulée d'arrêt d'imatinib.

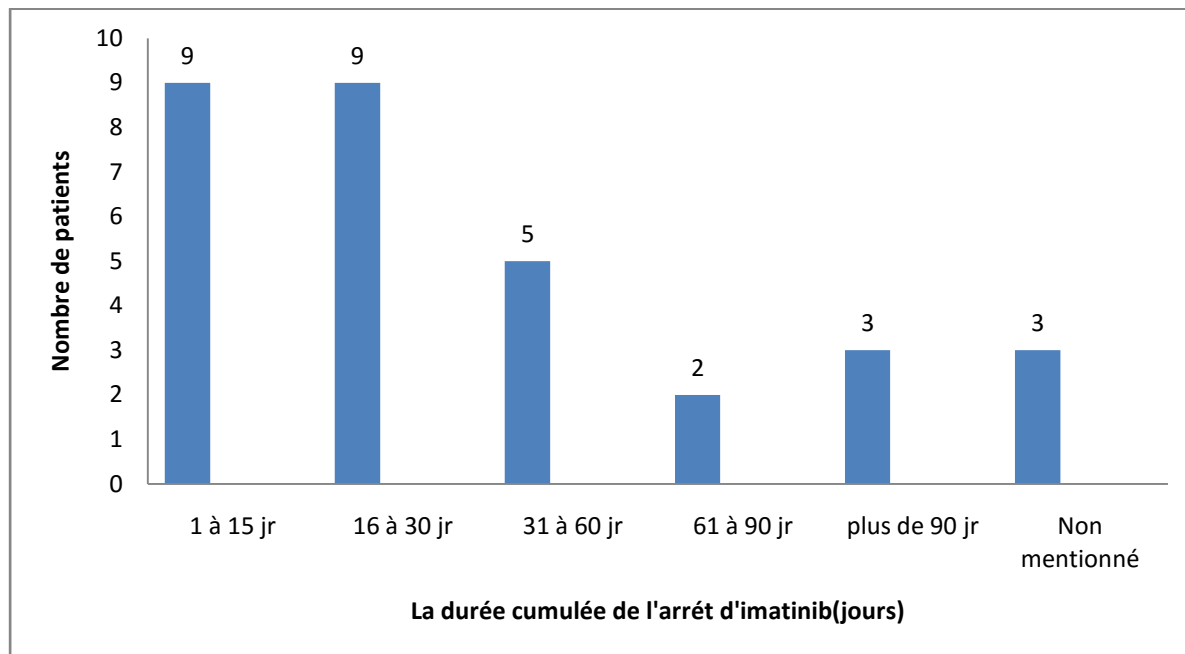


Figure 56: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la durée cumulée de l'arrêt d'imatinib à cause de la rupture

B - Discussion

Même si pour la majorité des patients (58 %) la période d'interruption de l'imatinib a été inférieure à un mois, certains patients ont tout de même vu cette période d'arrêt s'étaler sur 2, 3 mois et même au-delà.

Ces données se rapprochent de celles rapportées par une enquête réalisée auprès de patients algériens qui avait fait ressortir près de 50 % d'arrêts entre 1 et 30 jours [106].

Il faut cependant rappeler que 3 oublis de prise de traitement par mois, suffisent à compromettre la réponse à l'imatinib.

Parmi notre effectif, 9 patients ont arrêté l'imatinib d'une période allant d'un jour à 15 jours, avec une durée moyenne de 10 jours. Pendant cette durée de rupture et d'arrêt, un patient a perdu sa RHC suite à une période d'arrêt de 10 jours.

Chez les 9 patients qui ont subi un arrêt allant de 16 jours à 30 jours, la durée moyenne d'arrêt était de 28 jours. Parmi eux, 5 patients ont perdu leur RHC.

La durée moyenne d'arrêt chez les 5 patients inclus dans l'intervalle 31 jours à 60 jours, est de 48 jours. Parmi eux, un patient perdu sa RHC après un arrêt de deux mois consécutifs et qui a été, pour cette raison, switché vers un ITK de deuxième génération : le dasatinib.

Deux patients ont été arrêté leur traitement sur une période de 61 à 90 jours. Ils ont tous 2 perdu leur RHC. L'un a été switché vers dasatinib 100 mg/jr et l'autre est resté sous imatinib qui a été à nouveau disponible.

Les 3 patients classés dans l'intervalle de plus de 90 jours ont arrêté leur traitement sur une durée cumulée de 4 mois chacun, et la totalité ont perdu leur RHC. Parmi eux, 2 patients ont été switchés vers le dasatinib.

3.2.1.4.5 Durée de traitement des patients ayant interrompu leur traitement au moment de la rupture de stock d'imatinib :

A- Résultats

Les données sont rapportées pour les 31 patients ayant momentanément interrompu leur traitement pour cause de rupture d'imatinib

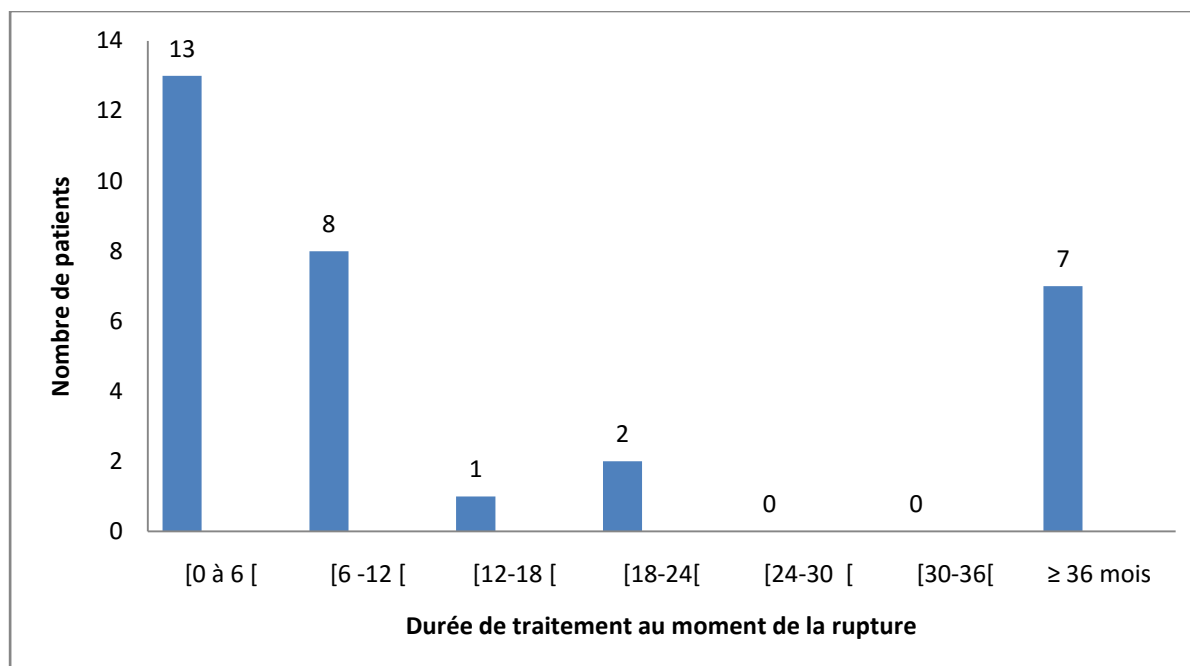


Figure 57 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la durée de traitement par imatinib au moment de la rupture de stock

B - Discussion

D'après la figure 57, la classe de durée de traitement au moment de la rupture [0 – 6[mois ressort majoritaire, avec plus de 40 % des patients.

La classe [6 – 12[mois arrive en seconde position, avec plus de 25 % des cas, laissant présager un impact important de l'interruption de traitement due à la rupture de stock induite par la pandémie de Covid-19, étant donné que cela nous amène à 65 % des patients qui sont à moins d'une année de traitement, correspondant à la période cruciale en terme de réponse thérapeutique.

3.2.1.4.6 Switchs vers les inhibiteurs de tyrosine-kinases de seconde génération

A - Résultats

17 patients ont été switchés vers ITK2.

La figure 58 montre la répartition de ces patients en fonction de la cause du switch.

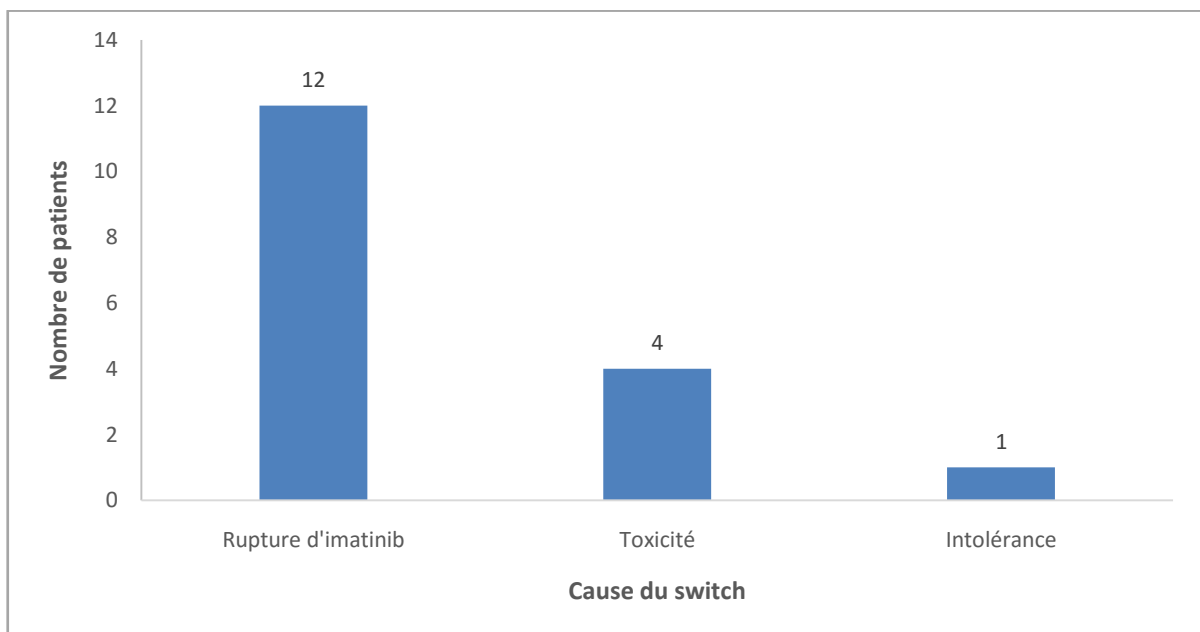


Figure 58 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de la cause du switch vers ITK2

B -Discussion

La rupture de stock d'imatinib, enregistrée au cours de la pandémie de Covid-19 est à l'origine de l'arrêt définitif du traitement par l'imatinib et du switch vers un ITK2, non seulement plus coûteux, mais pouvant également être plus contraignant pour les patients (risque de non observance pour le nilotinib) et ce chez plus de 70 % des patients concernés par le switch.

Ces 12 patients étaient tous à moins de 18 mois de traitement et 9 d'entre eux étaient même à moins de 12 mois de traitement au moment du switch, ce qui représente une période cruciale en terme de réponse au traitement.

En dehors des périodes de pénuries, c'est généralement l'échec du traitement ou une intolérance majeure à l'imatinib qui sont les principales causes de l'arrêt du traitement [27].

Cette figure fait ressortir l'influence de la pénurie d'imatinib et donc indirectement de la pandémie de Covid-19, sur la poursuite du traitement, avec un impact pharmaco-économique certain et un risque de moins bonne observance, sans compter la perte de temps en redémarrant un nouveau traitement après quelques mois d'un autre traitement et la possibilité de développement de résistance au traitement durant cette période.

3.2.1.5 Suivi de la réponse au traitement

3.2.1.5.1 Réponse hématologique

3.2.1.5.1.1 Réponse hématologique complète (RHC) à n'importe quel moment

A - Résultats

La répartition des 76 patients en fonction de l'obtention d'une réponse hématologique complète (RHC) à n'importe quel moment est représentée par la figure 59.

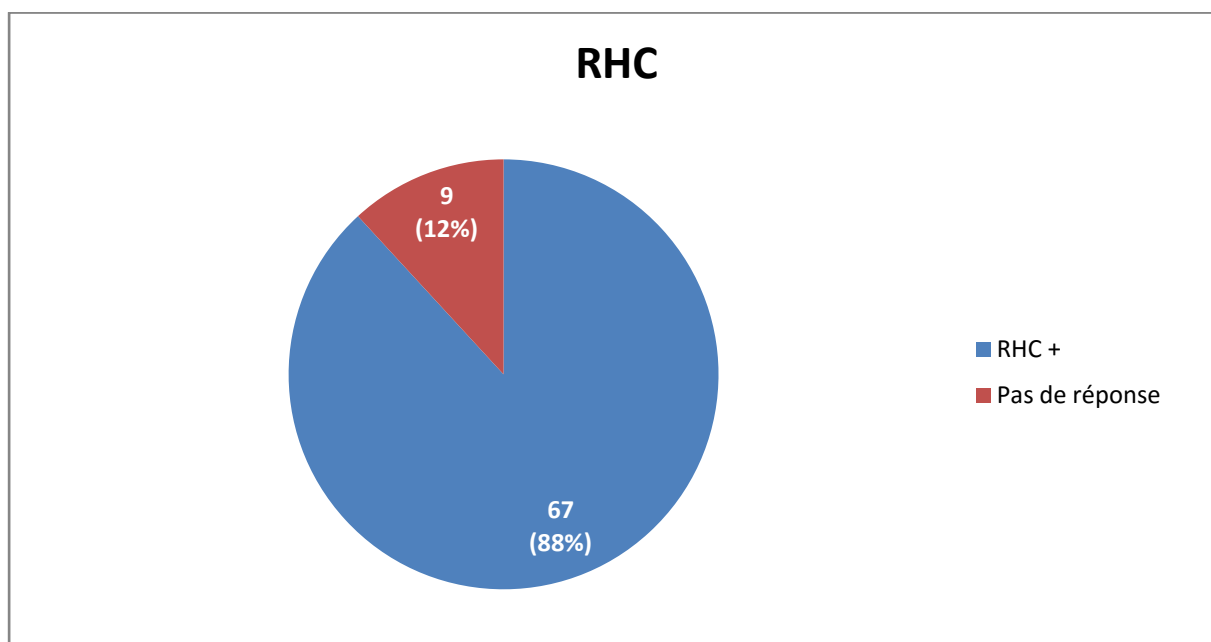


Figure 59 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de l'obtention d'une réponse hématologique complète à n'importe quel moment

B - Discussion

Les patients ont été répartis en fonction de l'obtention d'une RHC quel qu'en soit le moment (même tardive) comme exposé dans la figure 59 qui montre que 88% d'entre eux (67) ont obtenu une réponse hématologique complète.

Cette valeur, même élevée reste insuffisante, comparée aux résultats de l'étude algérienne suscitée qui montrait que 99,2 % des patients ont obtenu une RHC à un moment donné de leur traitement.

Cette différence notable est, sans doute, imputable aux interruptions de traitement causées par la rupture de stock d'imatinib au cours de cette pandémie, d'autant plus que la majorité de nos patients sont des patients qui ont récemment entamé leur traitement.

3.2.1.5.1.2 Réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois du début du traitement

A - Résultats

La figure 60 montre Répartition des 67 patients en fonction de l'obtention d'une réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois du début du traitement.

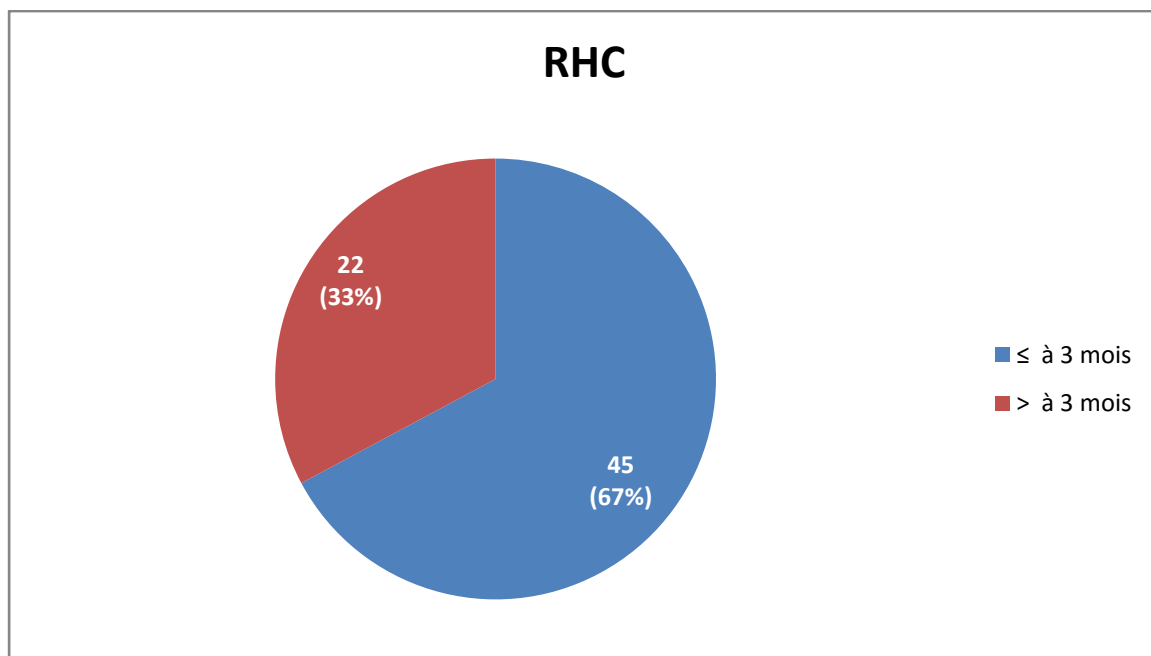


Figure 60 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction de l'obtention d'une réponse hématologique complète à 3 mois

B -Discussion

Une réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois du début du traitement (figure 60), comme attendue par les critères ELN 2013 pour classer la réponse comme optimale à ce moment du traitement, n'a été obtenue que chez 2/3 patients, et pour le tiers restant, la réponse est non optimale, car obtenue au-delà de 3 mois.

Ce qui est bien en dessous des valeurs habituellement rapportées dans la littérature dans des conditions de disponibilité normale. En effet, les résultats de l'étude algérienne sus-citée montraient que 99,2 % des patients obtiennent une RHC au plus tard à 3 mois de traitement [27].

3.2.1.5.1.3 Répartition des patients ayant interrompu leur traitement en raison de la rupture de stock en fonction du moment d'obtention de la réponse hématologique complète

A - Résultats

La répartition des 31 patients ayant arrêté leur traitement à cause de la rupture en fonction de moment d'obtention d'une réponse hématologique complète (RHC) est présentée en figure 61.

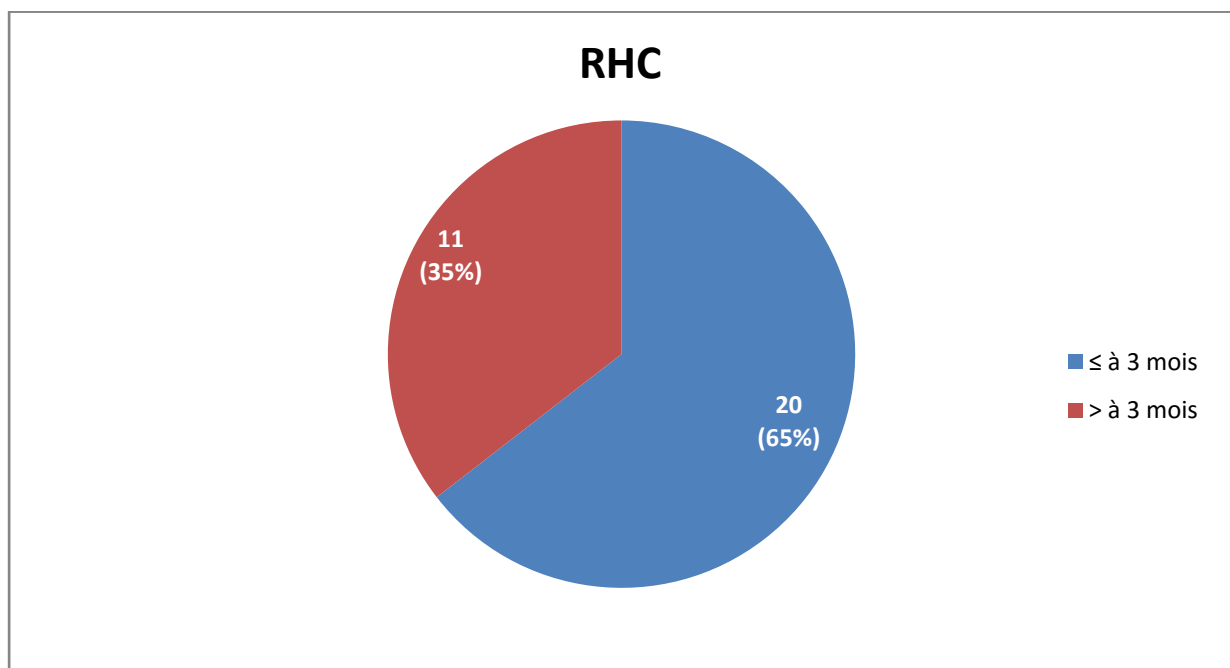


Figure 61: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida qui ont arrêté leur traitement en fonction de moment d'obtention de la RHC

B - Discussion

La figure 61 montre que pas moins de 35 % des patients ayant interrompu leur traitement ont eu une RHC retardée, soit au-delà de 3 mois, ce qui est bien en dessous des valeurs habituellement rapportées dans la littérature dans des conditions de disponibilité normale. Ceci confirme l'impact de la rupture de stock et donc indirectement de la pandémie de Covid-19 sur les réponses au traitement et plus précisément sur les délais d'obtention des RHC.

Il faut cependant noter que cette valeur de 35 % reste assez proche, même si elle est en est supérieure, des 33 % de non réponse à 3 mois, obtenus chez tous les patients constituant la totalité de notre population d'étude. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les patients ayant interrompus leur traitement ont largement fait pencher la balance générale.

3.2.1.5.2 Perte de la réponse hématologique complète

A - Résultats

Parmi les 31 patients ayant interrompu leur traitement par l'imatinib au moment de la rupture de stock, l'un avait été diagnostiqué pendant cette période de pénurie et n'avait donc même pas pu boucler 3 mois de traitement sans interruption pour pouvoir juger de sa réponse hématologique. Ce patient n'a donc pas été comptabilisé pour l'évaluation de la perte de RHC qui n'a porté que sur les

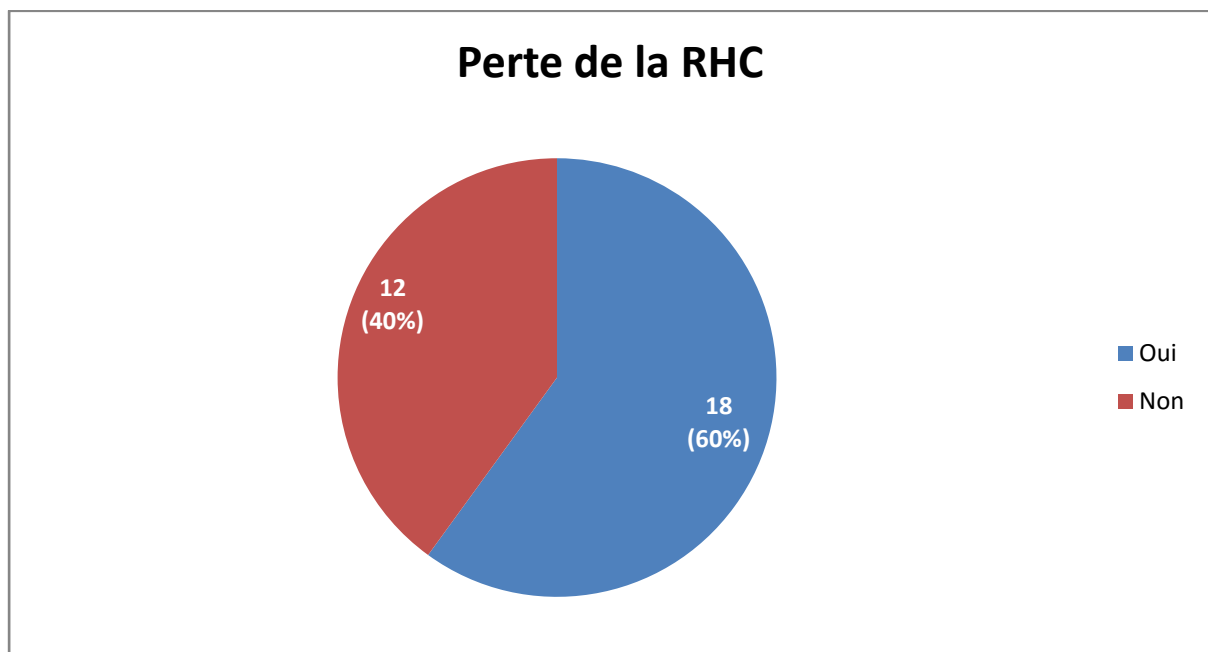


Figure 62 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida ayant interrompu leur traitement en fonction de la perte de la réponse hématologique complète

B - Discussion

La figure 62 montre que 60 % des patients ayant interrompu leur traitement en raison de la rupture de stock d'imatinib ont perdu leur RHC. Cette proportion est nettement supérieure (plus de 5 fois) à celle rencontrée en situation normale. En effet, l'étude algérienne avait montré une perte de RHC chez 11,1 % des patients [27].

Ceci fait une fois de plus ressortir l'impact négatif de la rupture de stock d'imatinib qui a fait suite à la pandémie de Covid-19 sur la réponse au traitement des patients atteints de LMC.

3.2.1.5.3 Réponse moléculaire

En raison de la complexité des données et du fait que la plupart des patients n'ont pas eu d'évaluation moléculaire avant et après la rupture due à la pandémie, pour pouvoir comparer leurs résultats et tracer les graphes correspondants, nous avons choisi de ne présenter que la répartition de tous nos patients selon qu'ils aient bénéficié ou non d'un suivi moléculaire et de présenter les points essentiels sous forme de tirets car les graphiques, réalisés à partir de trop petits effectifs pour montrer chaque situation rencontrée, ne seraient pas représentatifs de la réalité.

A - Résultats

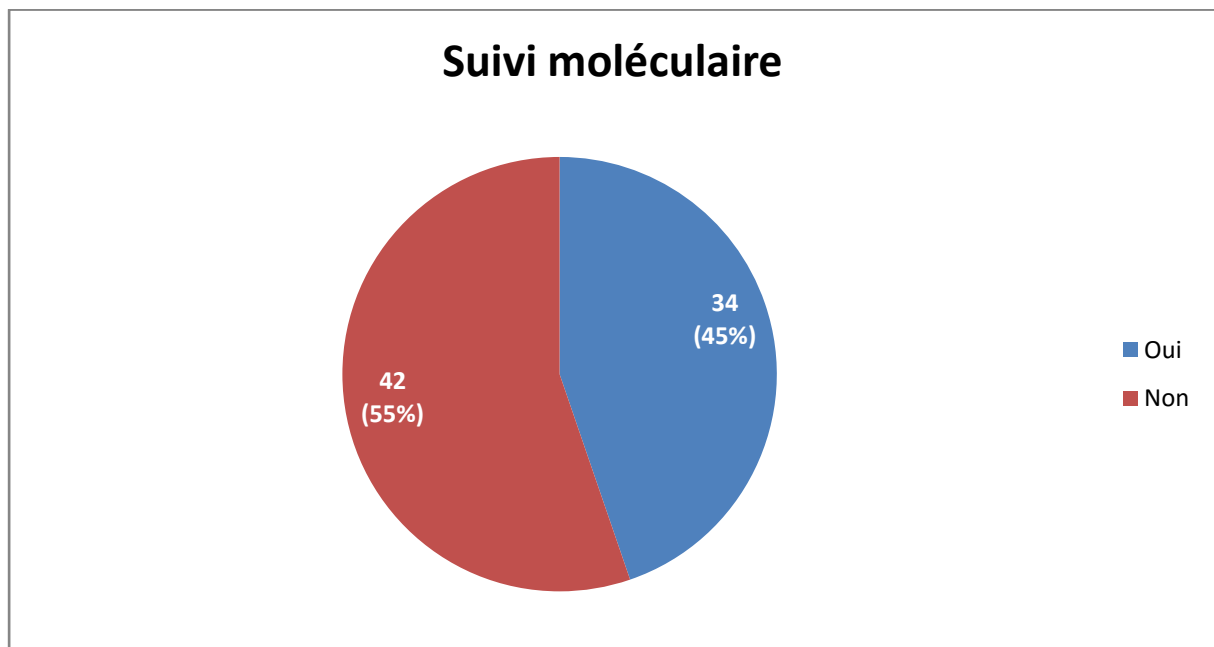


Figure 63: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CLCC Zabana de Blida en fonction du fait qu'ils aient bénéficié d'un suivi moléculaire ou non

B - Discussion

- D'après la figure 63, moins de la moitié des patients (45 %) ont pu bénéficier d'un suivi moléculaire jusqu'à la période de notre étude. Ceci est très en dessous des chiffres habituels de ce service où quasiment 100 % des patients bénéficient habituellement d'un suivi moléculaire régulier.
- Il faut savoir que parmi les 42 patients n'ayant pas du tout subi d'évaluation moléculaire, 10 ont débuté leur traitement en 2020, 22 en 2021 et 10 en 2022 parmi lesquels 5 n'avaient pas atteint les 3 mois de traitement.
Il s'agit donc des patients qui ont tous commencé leur traitement au cours de la pandémie, période qui a vu, en plus des ruptures de stocks d'imatinib, des ruptures de stocks de réactifs parmi lesquels les kits de PCR nécessaires aux évaluations moléculaires. Là encore, l'impact de la pandémie sur la prise en charge des patients est mis en avant, sous un angle différent.
- Parmi ces 42 patients non évalués d'un point de vue moléculaire, 7 patients ont été switchés vers ITK2. Parmi eux, 2 n'avaient pas obtenu de RHC, 2 avaient perdu leur RHC, 1 avait présenté une toxicité et 2 avaient été classés à haut risque selon les score pronostics.
- Parmi les 34 patients ayant bénéficié d'une évaluation moléculaire, 9 étaient d'anciens patients qui avaient entamé leur traitement entre 2006 et 2018, soit avant la pandémie de Covid-19.
Parmi ces 9 derniers patients, 7 ont interrompu leur traitement durant la pandémie, en raison de la rupture de stock d'imatinib ou pour d'autres raisons.
L'écart le plus flagrant chez ces patients consiste en la perte d'une réponse moléculaire profonde (RM4) pour revenir à une réponse moléculaire majeure (RMM). Ce patient avait interrompu son traitement durant 36 jours, en janvier 2022.
- Parmi les nouveaux patients ayant été évalués, certains ont obtenu une RMM sans pour autant que l'on sache si la réponse aurait été plus profonde en l'absence d'arrêt de traitement ; certains qui ont pour la plupart arrêté leur traitement, souvent en raison d'une rupture de stock, n'ont pas eu de réponse optimale au moment de l'évaluation ; certains autres n'ont eu d'évaluation moléculaire qu'après switch vers ITK2 (switch décidé par rapport à la réponse hématologique) ; certains autres patients n'ont été évalués qu'avant la rupture de stock et l'arrêt ; un autre, pour lequel il ne semble pas y avoir eu d'interruption de traitement, est passé d'une RMM à un échec dont les causes peuvent être la non observance ou l'instabilité génétique d'où l'intérêt la prise en charge en continu selon les recommandations nationales et internationales.
- Cette complexité rend difficile l'interprétation de ces données.

3.2.1.6 Illustration des conséquences de la rupture d'imatinib par un cas clinique

Tableau 11: Représentant les données liées au cas clinique.

Données au diagnostic			
Age	29 ans		
Sexe	Masculin		
Splénomégalie	Type II avec un débord splénique de 9 cm		
Taux de globules blancs é/mm ³	180780		
Taux des plaquettes é/mm ³	140 000		
Hématocrite	21%		
Taux des blastes	0		
Myélogramme	Oui		
Examen cytogénétique	Présence du chromosome Philadelphie dans 100 % des mitoses [20 M]		
Examen moléculaire	Non fait		
Phase de la maladie	Chronique		
Sokal	Haut risque		
ELTS	Intermédiaire		
Traitement	Imatinib		
Posologie	400 mg/jr		
Données liée au suivi de traitement avant la rupture	Réponse hématologique complète	Réponse cytogénétique	Réponse moléculaire
3 mois	RHC (+)	0 % RCyC	
6 mois	RHC (+)	0 % RCyC	
9 mois	RHC (+)	0 % RCyC	
12 mois	RHC (+)	0 % RCyC	
18 mois	RHC (+)	0 % RCyC	
24 mois	RHC (+)		
45 mois	RHC (+)		MR3 : 0,026%
54 mois	RHC (+)		MR4 :0,0046%
9 ans	RHC (+)		MR4: 0,009%
Données liées au suivi après la rupturea 11 ans de l'imatinib			
Durée d'arrêt	36 jours		
Réponse hématologique	RHC était maintenue		
Réponse moléculaire	Perte RMM4 vers (0,014 % RM3)		

Discussion

Il s'agit d'un ancien patient LMC suivi depuis 2011, mis sous imatinib 400 mg/j, en RHC obtenue à 1 mois du traitement, en réponse cytogénétique complète à 3 mois, maintenue, ainsi qu'une rémission moléculaire majeure à 45 mois du traitement, puis une RMM4 à 54 mois et maintenue plus de 24 mois jusqu'à 9 ans.

Selon les recommandations de l'arrêt de l'imatinib (STOP Imatinib), le patient était un candidat à l'arrêt, toutefois les moyens de surveillance n'ont pas permis d'entamer cet arrêt.

Devant cette rupture de l'imatinib, l'arrêt chez ce patient était forcé.

Après un arrêt de 36 jours non attendu, une PCR n'a pas pu être réalisée par manque de kits, l'imatinib a été repris à la même dose de 400 mg/j et une évaluation faite après 3 mois de la reprise, la rémission moléculaire majeure était toujours maintenue avec perte de la RM4 profonde, sous réserve que l'évaluation après l'arrêt de 36 jours n'a pas été réalisée selon les recommandations de l'arrêt.

Ceci montre que la rupture a eu un impact sur la perte de la RMM chez ce patient, même après 11 ans de traitement, ce qui explique que la continuité du traitement dans cette pathologie est une règle pour la sécurité du patient LMC et le maintien de celui-ci en vie même à l'aire des arrêts du traitement puisque 40 à 60% des patients rechutent à l'arrêt, d'après les données de la littérature, confirmées par nos séries d'études en Algérie.

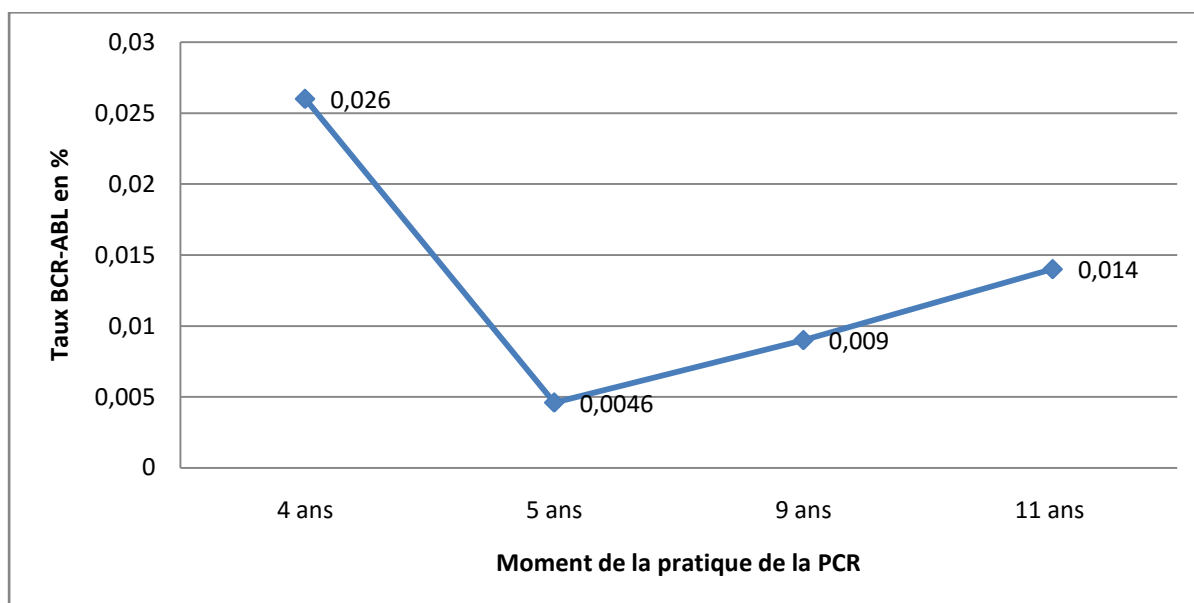


Figure 64: courbe d'évolution des réponses moléculaires avant et après la rupture de traitement (cas clinique)

3.2.2 Service d'Hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida

Les dossiers de tous les patients répondant aux critères d'inclusion, suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida, à savoir 51 patients, ont été étudiés.

3.2.2.1 Analyse descriptive de l'échantillon

L'analyse descriptive de l'échantillon porte sur les 51 patients répondant aux critères d'inclusion.

3.2.2.1.1 Sexe

A-Résultats

Tableau 12: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage %
Masculin	23	45
Féminin	28	55
Total	51	100

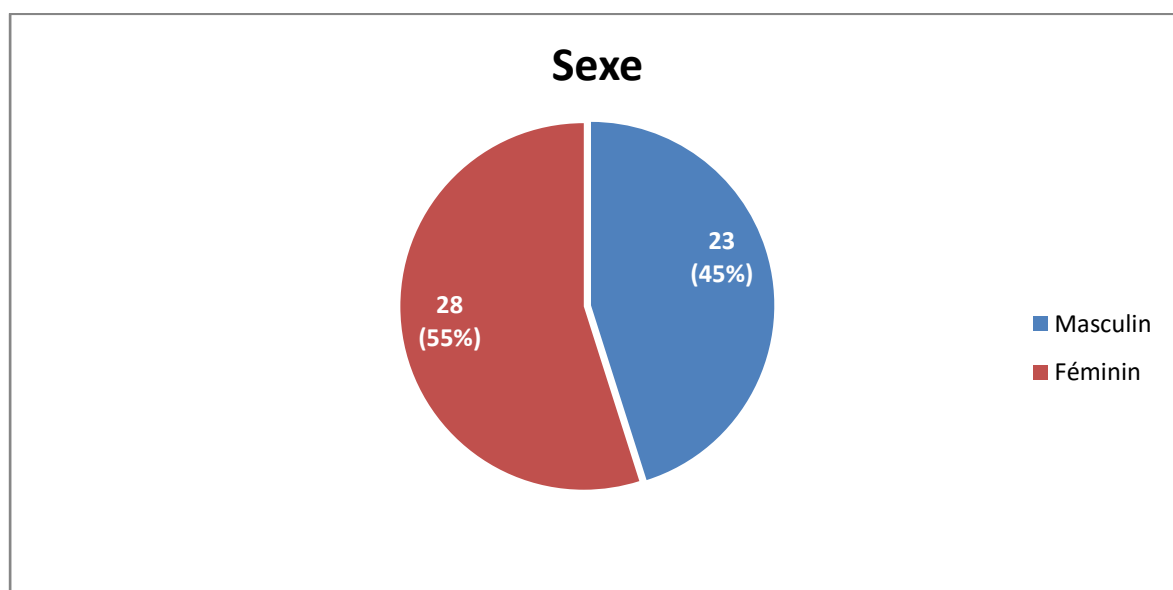


Figure 65: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon le sexe

B - Discussion

D'après le tableau 12 et la figure 65, il ressort une légère prédominance féminine chez nos patients, avec un Sex-ratio H/F égal à 0.82.

Ce constat est inhabituel puisque les sex-ratio des patients atteints de LMC décrits dans la littérature sont souvent en faveur d'une prédominance masculine, tel que nous l'avons déjà montré en analysant les données des patients suivis au niveau du CLCC Zabana.

Cette différence pourrait être attribuée au nombre de patients, relativement faible, constituant notre population d'étude.

3.2.2.1.2 Age

A - Résultats

Le tableau 13 résume les données liées à l'âge des 51 patients.

La répartition des patients par tranches d'âge est présentée en figure 66.

Tableau 13 : Données relatives à l'âge des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida au diagnostic

Sexe	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne
Hommes	23	28 à 81	50.78
Femmes	28	23 à 70	46.07
Total	51	23 à 81	48.20

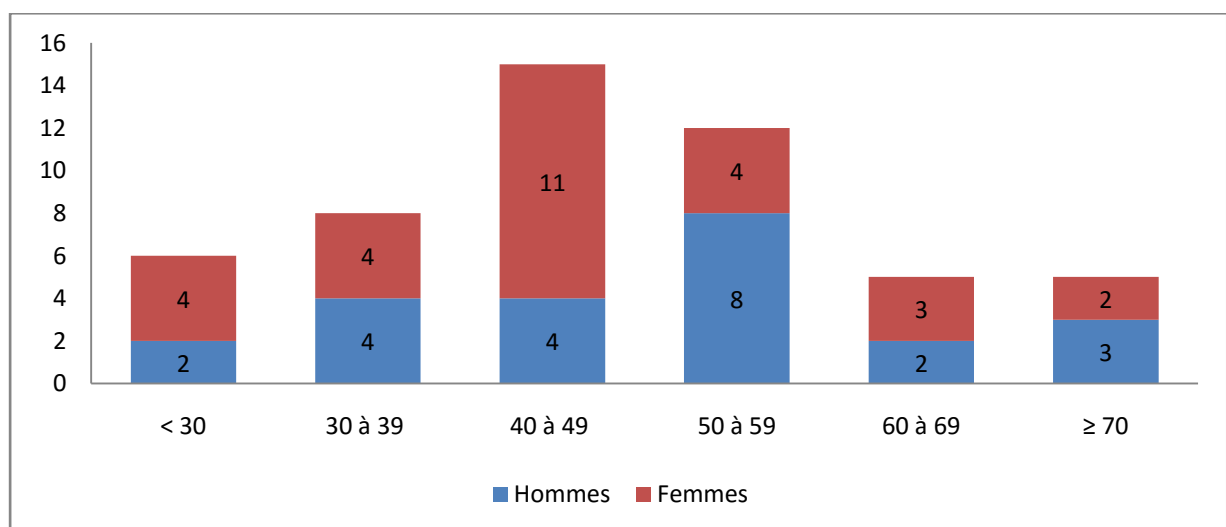


Figure 66: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon les tranches d'âge

B - Discussion

L'âge moyen de nos patients était de 48.20 ans avec des extrêmes allant de 23 à 81 ans.

Un pic de fréquence était noté entre 40 et 49 ans.

Ces observations rejoignent celles rapportées au niveau du CLCC Zabana ainsi que les données de la littérature.

3.2.2.1.3 Poids et taille

Cette partie n'a pas pu être développée en raison du manque de données dans les dossiers des malades.

3.2.2.1.4 Wilaya

A-Résultats

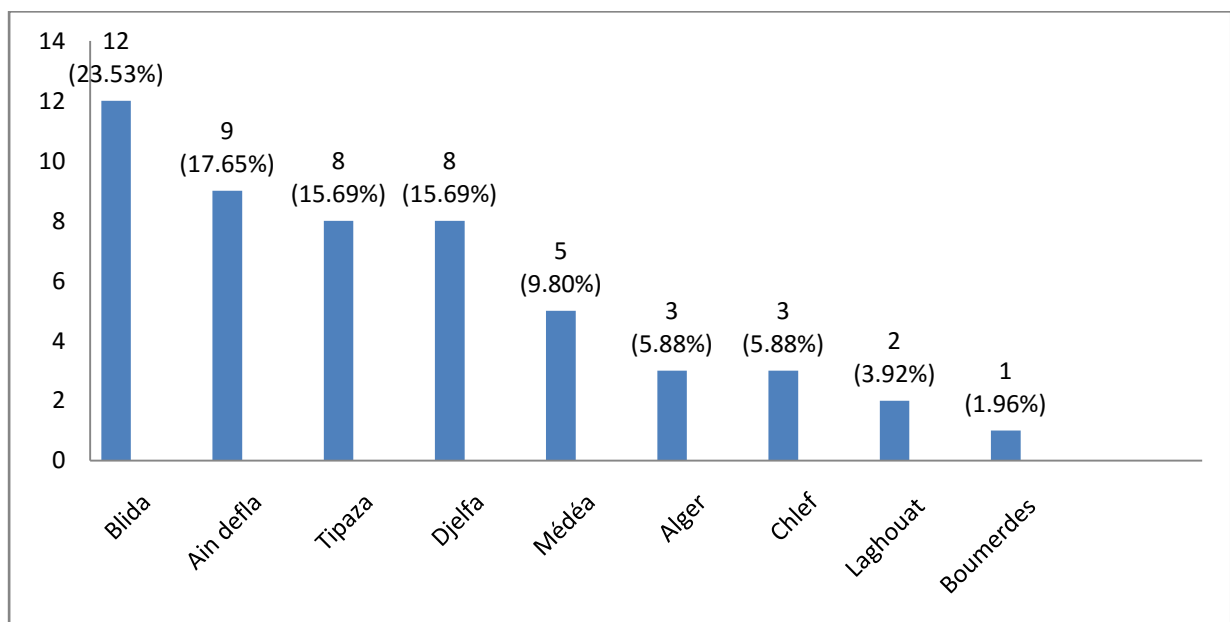


Figure 67: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon la wilaya

B -Discussion

La figure 67 montre la répartition des 51 patients de notre série sur plusieurs wilayas (9).

Cette diversité fait de nouveau ressortir l'importance de la localisation géographique de la wilaya de Blida.

3.2.2.1.5 Niveau d'instruction

A - Résultats

Les données relatives au niveau d'instruction des patients sont présentées pour 15 patients parmi les 51 recrutés, pour lesquels les données étaient disponibles dans les dossiers.

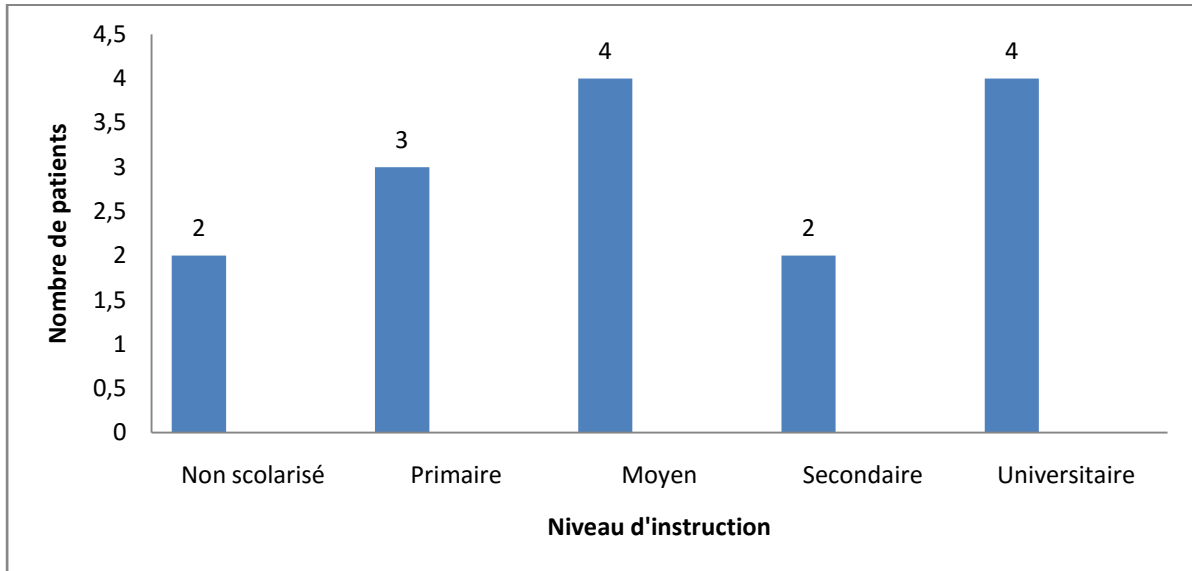


Figure 68: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida par niveau d'instruction

B - Discussion

La figure 68 montre que la plupart des patients pour lesquels nous avons retrouvé les données ont un niveau d'instruction qui va du moyen à l'universitaire mais le faible effectif ne nous permet pas d'interpréter objectivement ces valeurs.

3.2.2.2 Données diagnostiques

3.2.2.2.1 Présence d'une splénomégalie

A - Résultats

La répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon la présence de splénomégalie au diagnostic est présentée en figure 69.

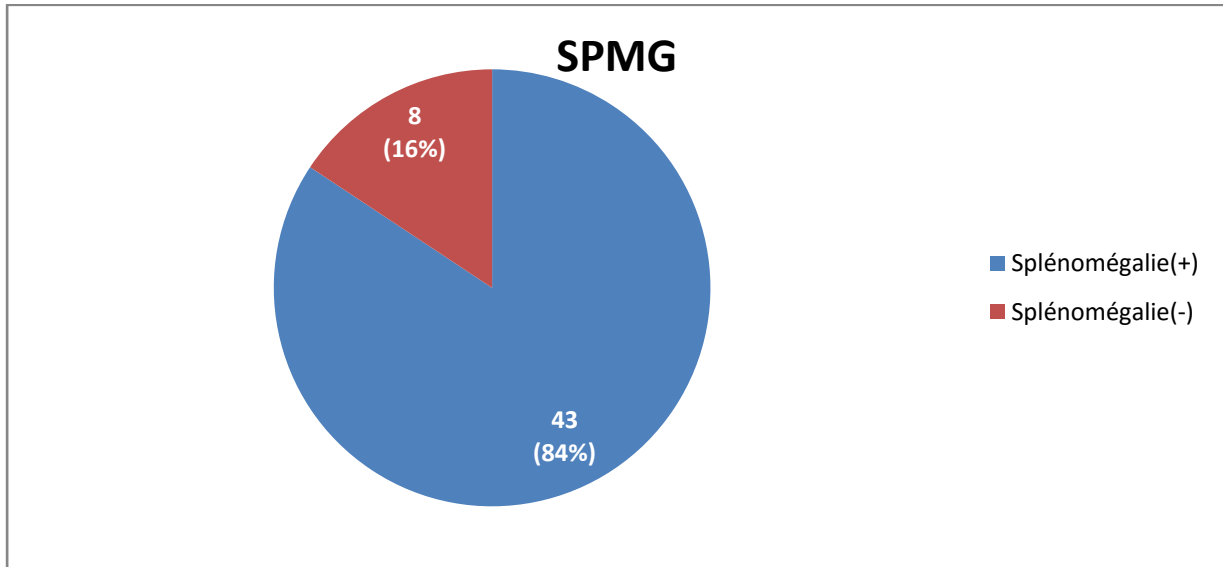


Figure 69: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon la présence de splénomégalie au diagnostic

B-Discussion

Une splénomégalie a été observée chez 84 % des patients au diagnostic. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés chez les patients du CLCC (82 %) mais également à ceux rapportés par étude algérienne qui, rappelons-le, a fait cas de 80,15 % de patients présentant une splénomégalie au diagnostic [27].

3.2.2.2 Nombre de globules blancs au diagnostic

A - Résultats

L'information relative au nombre de globules blancs au diagnostic a été rapportée chez les 51 patients (Tableau 14).

Tableau 14 : Données relatives aux nombre de globules blancs au diagnostic des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida

	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne
Nombre GB (éléments /mm ³)	51	17 939 à 550 800	151 901

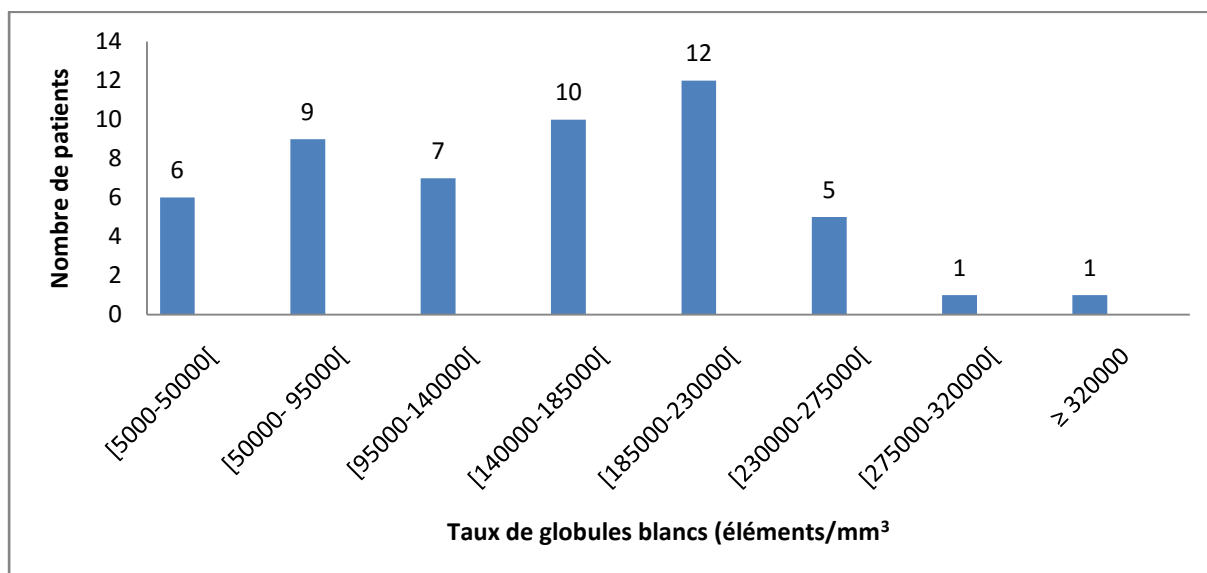


Figure 70: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon leur Taux de globules blancs au diagnostic

B - Discussion

Le taux moyen de GB était de 151 901 élément/mm³, ce qui est plus bas que celui retrouvé au niveau du CLCC, sans doute parce que la proportion d'anciens patients (diagnostiqués avant la pandémie) est plus importante.

Ce chiffre se rapproche plus de celui rapporté par l'étude algérienne (173 817 éléments/mm³), menée dans des conditions normales de suivi (hors pandémie) [27].

3.2.2.2.3 Myélogramme

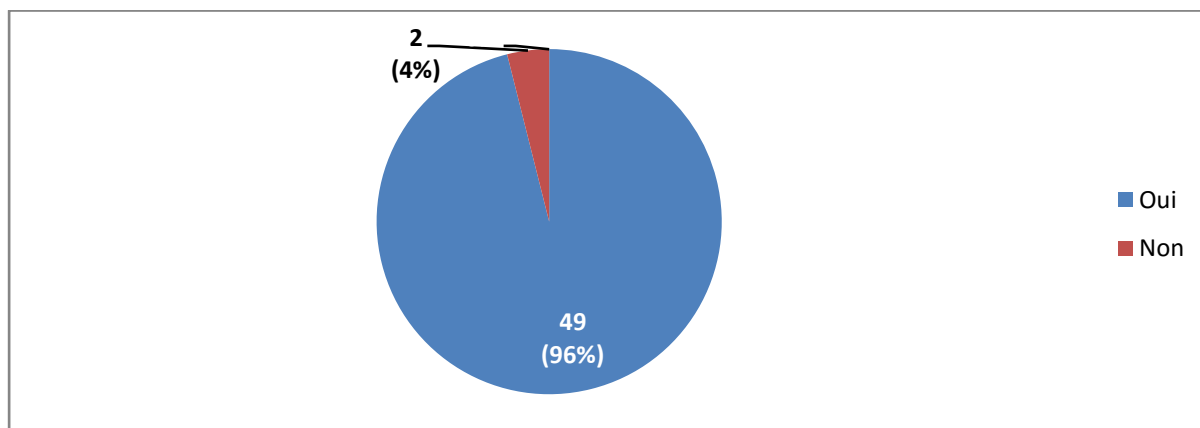


Figure 71: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida selon que le myélogramme ait été effectué ou non

B -Discussion

49 patients ont bénéficié d'un myélogramme au diagnostic, soit 96% des patients.

Cet examen faisant partie des étapes du diagnostic, l'absence de données chez ces 2 patients peut s'expliquer soit par un défaut de report de ces données dans leur dossier, soit par la non réalisation exceptionnelle de cet examen chez ces patients (patients agités, ruptures de stock de dispositifs médicaux nécessaires à sa réalisation, ...).

3.2.2.2.4 Diagnostic cytogénétique

A -Résultats

La répartition des patients selon l'examen spécifique de diagnostic (cytogénétique), est présentée en figure 72.

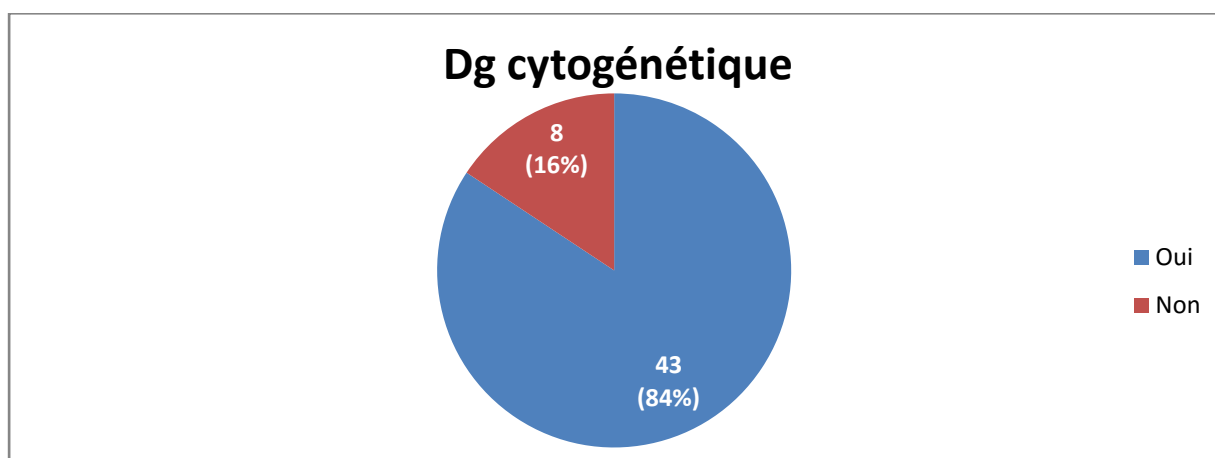


Figure 72 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon le fait que le diagnostic cytogénétique ait été effectué ou non

B - Discussion

La recherche du chromosome Philadelphie a été effectuée chez 43 (84%) patients de notre série, ce qui fait du diagnostic cytogénétique une pierre angulaire. Il faut cependant noter que le manque de moyens dont dispose ce service ne lui permet pas d'effectuer ce diagnostic spécifique au niveau du CHU et que c'est le service d'hématologie du CLCC, géographiquement très proche, qui contribue au diagnostic spécifique de la majorité des patients recrutés au niveau du CHU.

3.2.2.2.5 Biologie moléculaire

La recherche des transcrits BCR-ABL n'est pas faite au niveau du CHU. Les rares patients ayant bénéficié l'ont effectuée, le plus souvent, dans le secteur privé.

3.2.2.2.6 Phase de la maladie au diagnostic

A- Résultats

Tableau 15 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de la phase de leur maladie au diagnostic

Phase	Effectif	Pourcentage %
Chronique	49	96
Accéléré	2	4
Blastique	0	0
Total	51	100

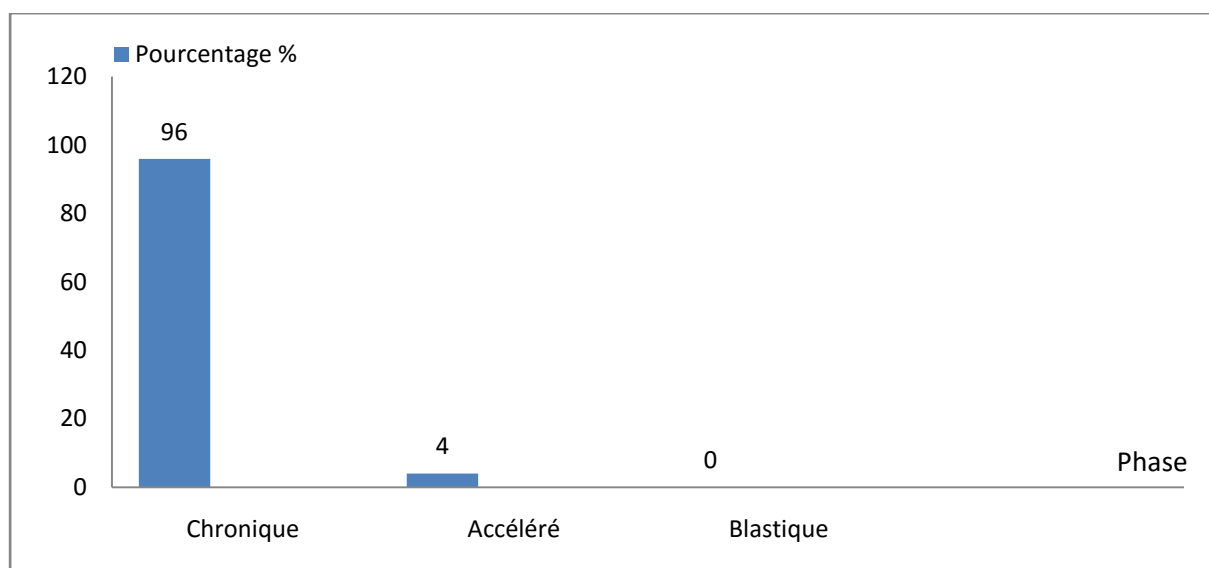


Figure 73 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de la phase de leur maladie

B- Discussion

D'après le tableau 15 et la figure 73, la majorité écrasante des patients (96 %) ont été diagnostiqués en phase chronique, phase initiale qui peut durer plusieurs mois voire plusieurs années.

Ceci est en concordance aussi bien avec les données du CLCC Zabana qu'avec celles rapportées dans la littérature.

3.2.2.2.7 Scores pronostics

Ce point n'a pas pu être développé en raison des données manquantes dans les dossiers patients.

3.2.2.3 Traitement

3.2.2.3.1 Posologie initiale

A- Résultats

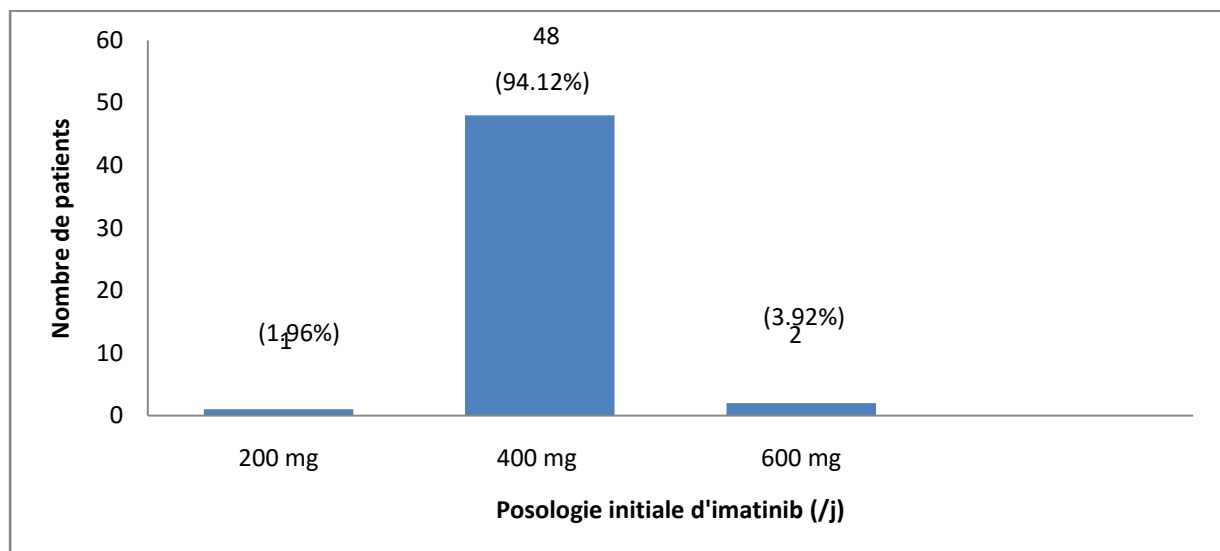


Figure 74: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon la posologie initiale d'imatinib prescrite

B- Discussion

La figure (74) montre que la majorité écrasante des malades, soit 94% d'entre eux ont reçu une dose initiale d'imatinib de 400 mg/j. Il s'agit des patients diagnostiqués en phase chronique de la maladie.

Ces résultats rejoignent ceux obtenus au niveau du CLCC Zabana ainsi que ceux de la littérature.

Les 2 patients traités à la dose de 600 mg/j ont été diagnostiqués en phase accélérée.

Et la dose de 200 mg/j a été prescrite chez un patient vulnérable, les premiers jours du traitement, pour en surveiller la tolérance.

3.2.2.3.2 Posologie au moment de l'étude

A-Résultats

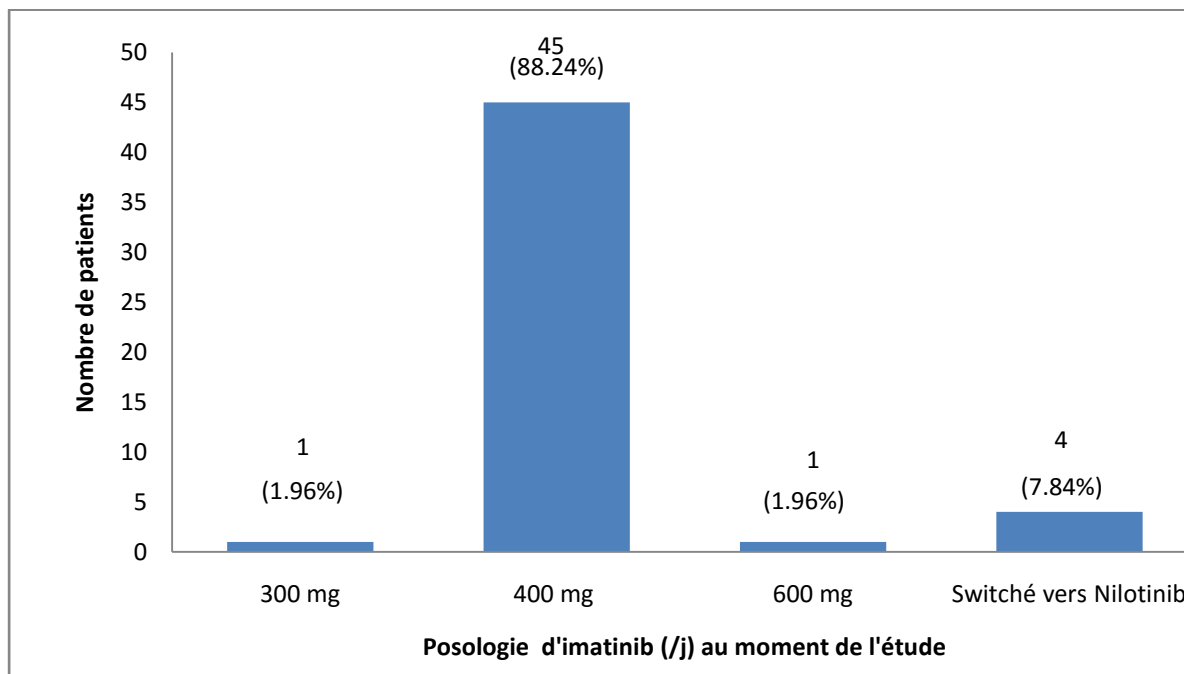


Figure 75: La répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida selon le traitement et la posologie d'imatinib au moment de l'étude

B-Discussion

D'après les résultats de la figure 75 sur notre série de 51 patients, il ressort que 47 patients, soit plus de 90 % ont continué leur traitement par l'imatinib, parmi lesquels plus de 95 % étaient à la posologie de 400 mg au moment où notre étude a été menée.

Seuls quatre patients, soit moins de 10 % ont été switchés vers un ITK de deuxième génération, le nilotinib, parmi lesquels un patient switché à cause de la perte de RHC après la rupture d'imatinib avec une période d'arrêt de trois mois successive, deux patients switchés avant la rupture, suite à une réponse non optimale à douze mois de traitement, avec des résultats de l'évaluation moléculaire de 35% pour l'un et 5.7% pour l'autre. Le dernier patient été Switché à cause des signes d'intolérance à l'imatinib, associée à un échec lors l'évaluation moléculaire à un an 11%.

3.2.2.3.3 Année de début du traitement par l'imatinib

A-Résultats

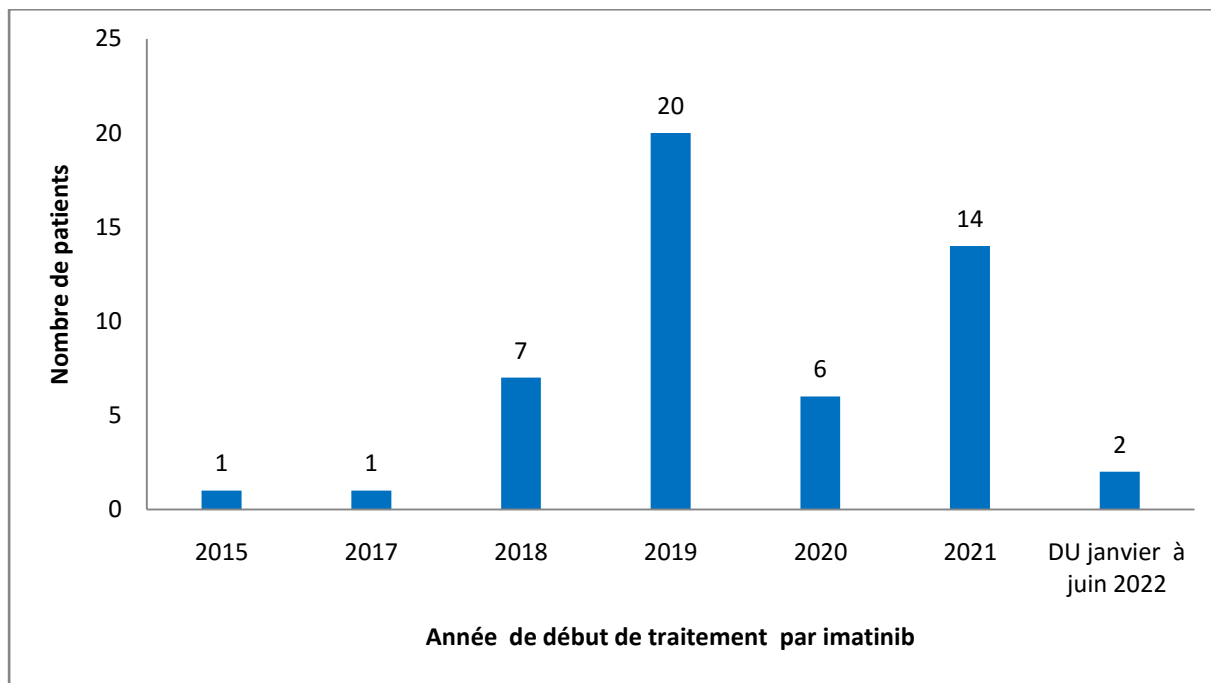


Figure 76 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de l'année de début de traitement par imatinib

B-Discussion

La Figure 76 montre que la majorité des patients de notre série (56,9 %) ont débuté leur traitement par l'imatinib antérieurement au début de la pandémie mondiale (avant 2020), ce qui appuie l'hypothèse émise plus haut, selon laquelle le nombre important de patients diagnostiqués avant la pandémie dans notre série, donc sans tarder à se rendre en consultation, pourrait expliquer les taux de globules blancs moins élevés que ceux des patients du CLCC, au diagnostic.

3.2.2.3.4 Durée de traitement au moment du début de l'étude

A - Résultats

Les résultats sont présentés en figure 77.

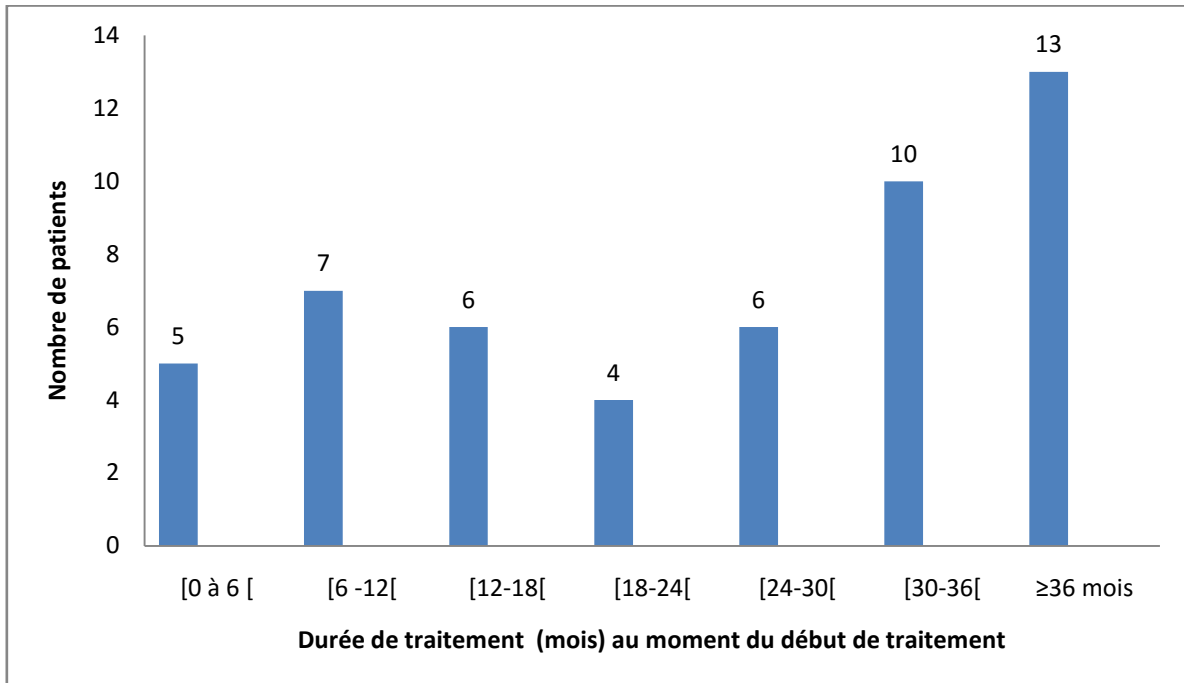


Figure 77: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de la durée de traitement au moment du début de l'étude

B - Discussion

La figure 77 montre que la majorité des patients de notre série ont été diagnostiqués depuis plus de 24 mois, soit, avant la pandémie de Covid-19, ce qui va à l'opposé de la série du CLCC pour laquelle il faut rappeler qu'elle a concerné les nouveaux patients majoritairement et quelques anciens patients sélectionnés alors que celle-ci a concerné tous les patients car le nombre plutôt réduit de patients suivis au niveau du CHU le permet.

3.2.2.3.5 Durée de traitement au moment de la clôture de l'étude

A - Résultats

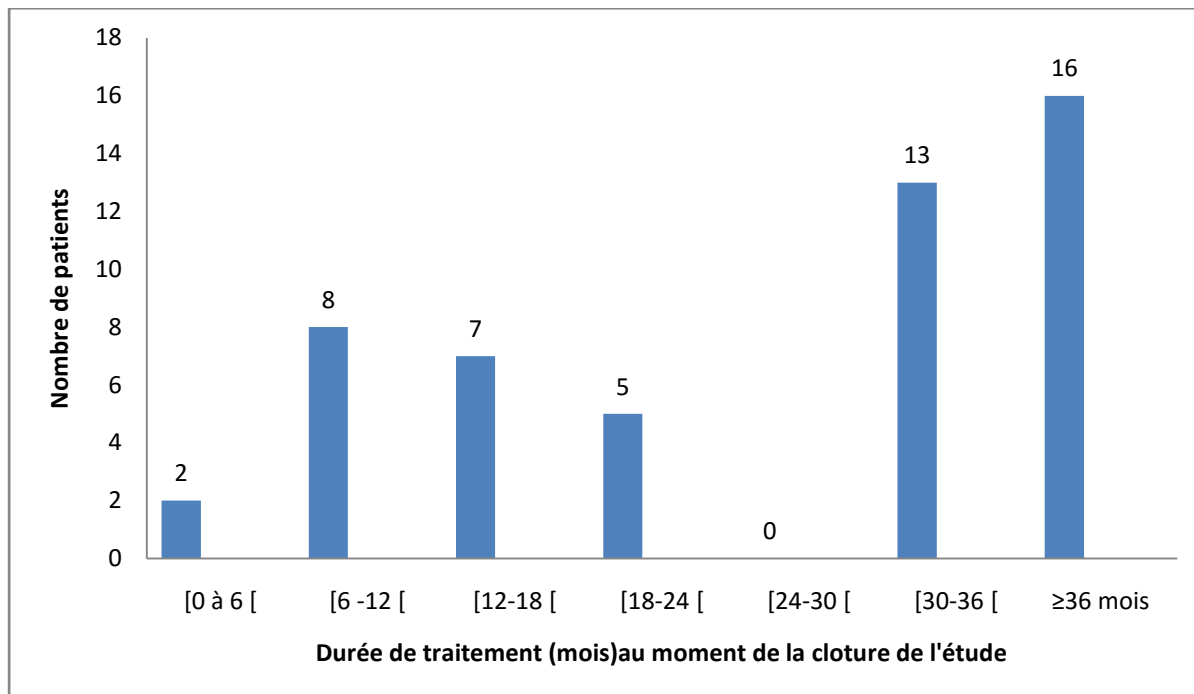


Figure 78: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de la durée de traitement au moment de la clôture de l'étude

B- Discussion

Les durées de traitements à la clôture de notre étude ni diffèrent pas grandement de celles au début, ce qui est normal étant donné la durée relativement courte sur laquelle notre étude s'est étalée (3 mois).

3.2.2.4 Arrêt de traitement

3.2.2.4.1 Interruption momentanée du traitement

A-Résultats

La figure 79 montre la répartition des 51 patients en fonction de l'interruption momentanée ou non de leur traitement par imatinib.

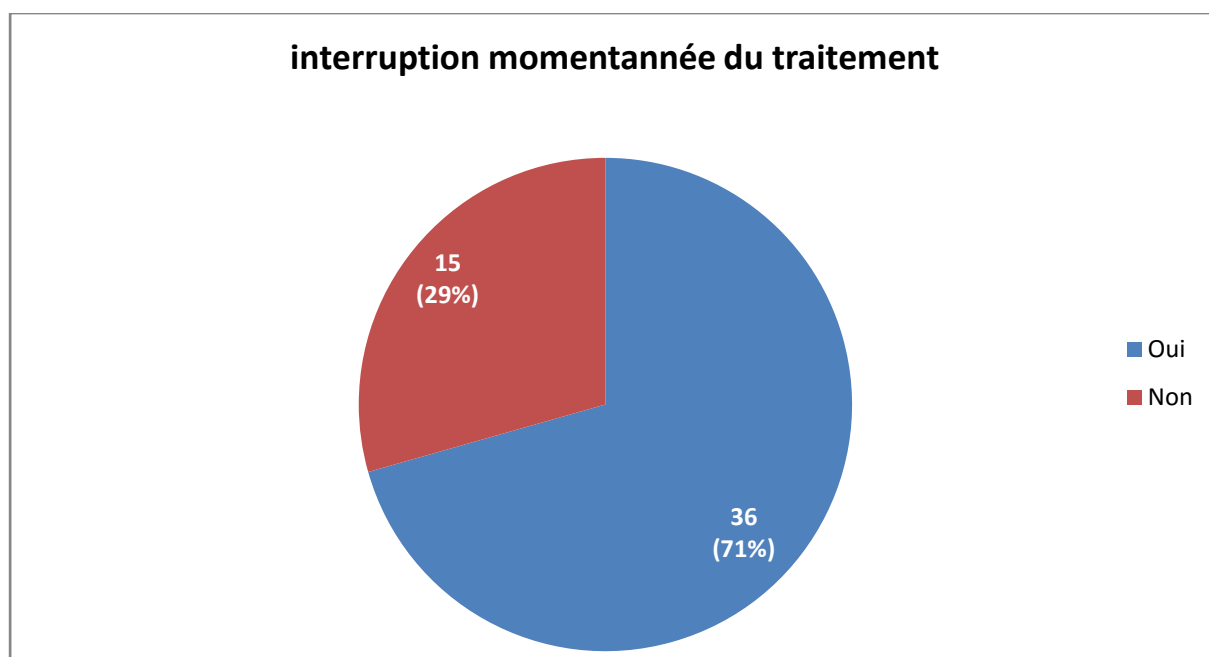


Figure 79 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de l'interruption momentanée ou non de leur traitement

B - Discussion

Plus de 70 % des patients ont vu leur traitement par l'imatinib momentanément interrompu, ce qui est un peu plus élevé que ce qui a été observé au CLCC (63 %), et qui représente une proportion très importante comparé à ce qui a été rapporté par l'étude algérienne qui mentionne à peine un tiers d'interruptions momentanées de traitements [27].

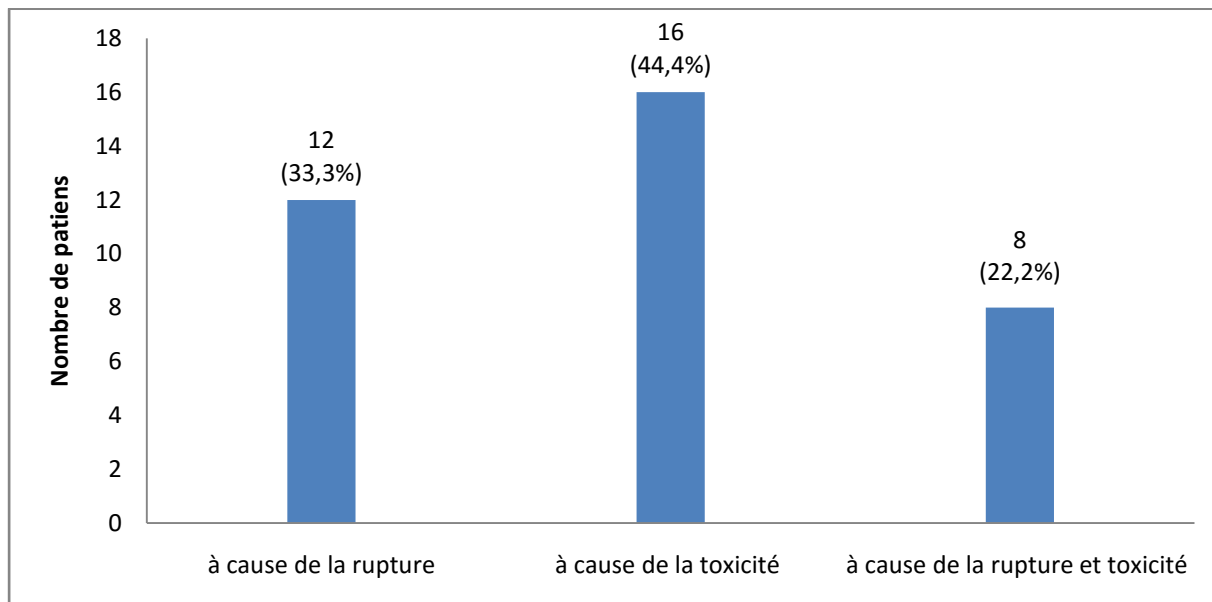
Par ailleurs, ces chiffres rejoignent une étude ultérieure, menée par la même équipe, qui montre que 64 % des patients questionnés ont interrompus leur traitement au moins une fois depuis le début de la pandémie de Covid-19 [106].

Plusieurs facteurs peuvent en être la cause, comme la montre la figure ci-dessous.

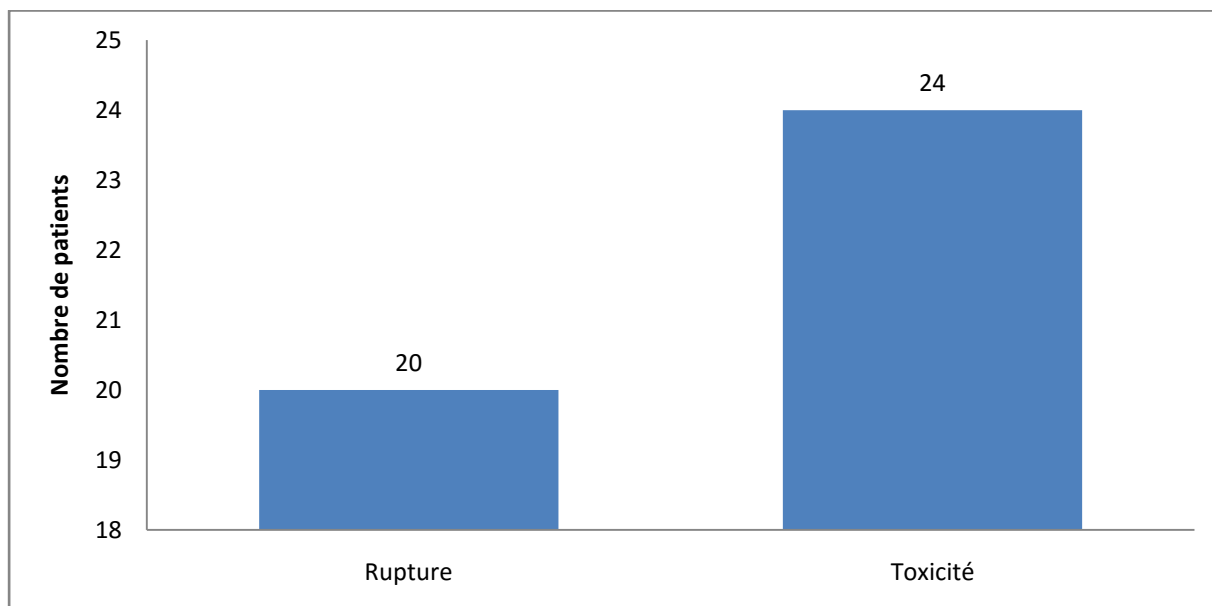
3.2.2.4.2 Causes d'interruption du traitement

A - Résultats

La figure 80 expose la répartition des 36 patients en fonction des causes de l'interruption de l'imatinib.



La figure 80 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon la cause d'arrêt du traitement.



La figure 81 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon les causes d'arrêt du traitement cumulées.

B-Discussion

D'après les figures 80 et 81, même si la toxicité ressort comme première cause d'interruption de traitement, la rupture de stock occupe tout de même une place importante, avec un taux cumulé supérieur à 55 %.

3.2.2.4.3 Période d'arrêt de traitement par l'imatinib

A-Résultats

Parmi les 20 patients ayant interrompu leur traitement par l'imatinib en raison de la rupture de stock de celui-ci, 2 ont connu une interruption à 2 reprises.

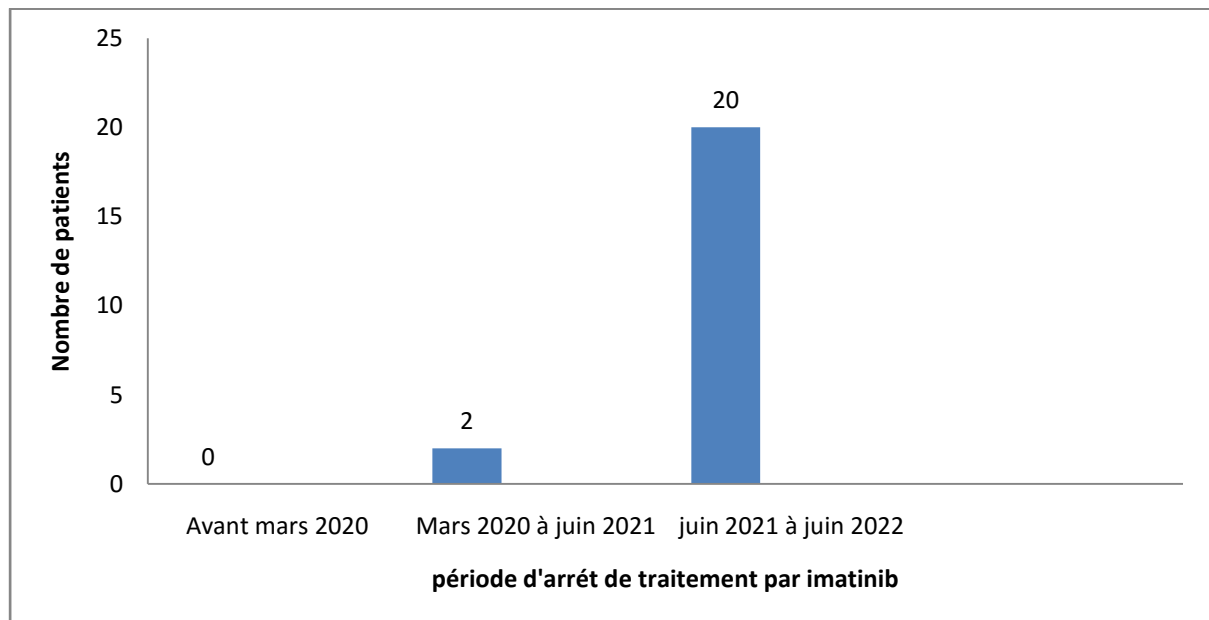


Figure 82: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida selon la période d'arrêt de traitement

B - Discussion

Tous les patients ont arrêté de prendre l'imatinib à un moment donné de la période allant de juin 2021 à juin 2022 qui correspond à la rupture de stock faisant suite à la pandémie de Covid-19.

Les deux patients qui ont arrêté de le prendre pendant la période de mars 2020 à juin 2021 ont pu soit présenter une intolérance à cette période, soit s'être retrouvé en panne d'imatinib par peur de se rendre à leurs RDV de consultation au début de la pandémie de Covid-19.

3.2.2.4.4 Durée cumulée de l'arrêt du traitement par l'imatinib

A - Résultats

La répartition des patients en fonction la durée d'arrêt est présentée par la figure 83.

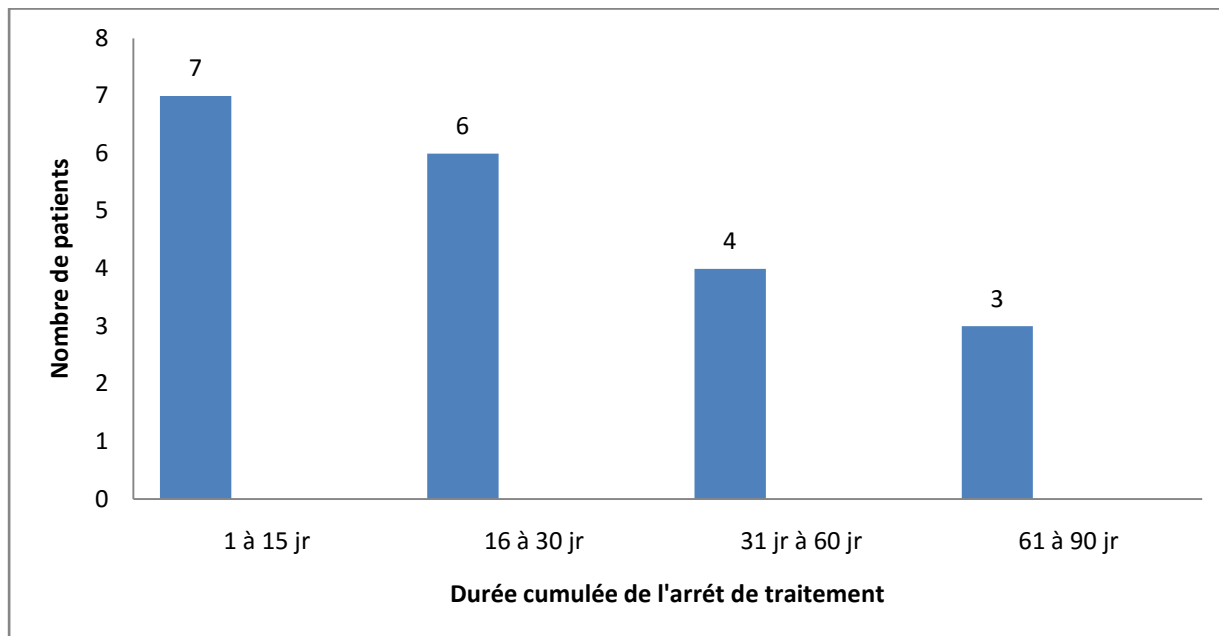


Figure 83: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de la durée cumulée de l'arrêt du traitement par l'imatinib

B-Discussion

D'après la figure 83, on a 7 patients qui ont arrêté de prendre l'imatinib pendant une période allant de 1 à 15 jours, de sorte qu'on a un patient qui a arrêté de prendre l'imatinib pendant 10 jours et a perdu sa RHC.

Alors que pour 6 patients, la durée cumulée de l'arrêt de traitement varie entre 16 et 30 jours. Parmi eux, 2 patients ont arrêté leur traitement pendant une période de 30 jours, sans avoir obtenu de RHC ni avant ni après l'arrêt. Un autre patient ayant interrompus son traitement pendant une période de 20 jours a perdu sa RHC.

Parmi les 4 patients ayant interrompu leur traitement sur une période allant de 31 à 60 jours, 3 ont perdu leur RHC et l'un d'eux est passé à phase accélérée.

D'autre part, pour les 3 patients dont la durée cumulée de l'arrêt varie de 61 à 90 jours, il y en a un qui s'est arrêté pendant 90 jours et a perdu sa RHC, et un autre qui s'est arrêté pendant 62 jours et a également perdu sa RHC.

Rappelons que 3 oublis de prise de traitement par mois, suffisent à compromettre la réponse à l'imatinib et que nos résultats montrent clairement à quel point la rupture de stock et l'arrêt de traitement qui s'en est suivi, et donc la pandémie indirectement, a impacté la réponse hématologique des patients.

3.2.2.4.5 Durée de traitement des patients qui ont arrêté leur traitement au moment de la rupture de stock

A-Résultats

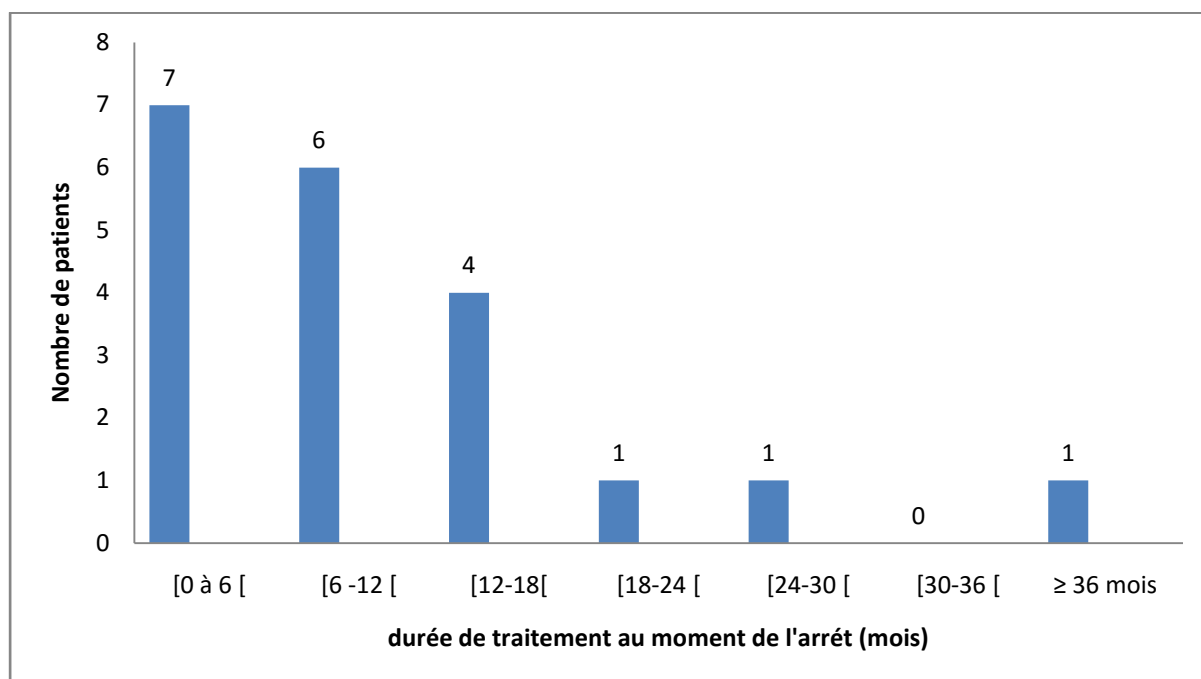


Figure 84 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de la durée de traitement au moment de la rupture

B - Discussion

D'après la figure 84, la majorité des patients (65 %) avaient une durée de traitement inférieure à 12 mois au moment de l'arrêt, ce qui laisse présager un impact important de l'interruption de traitement due à la rupture de stock induite par la pandémie de Covid-19, notamment à cette période cruciale du suivi. Ce chiffre est identique à celui que nous avons déterminé chez les patients du CLCC Zabana.

3.2.2.5 Suivi de la réponse au traitement :

3.2.2.5.1 Réponse hématologique de l'ensemble des patients :

A-Résultats

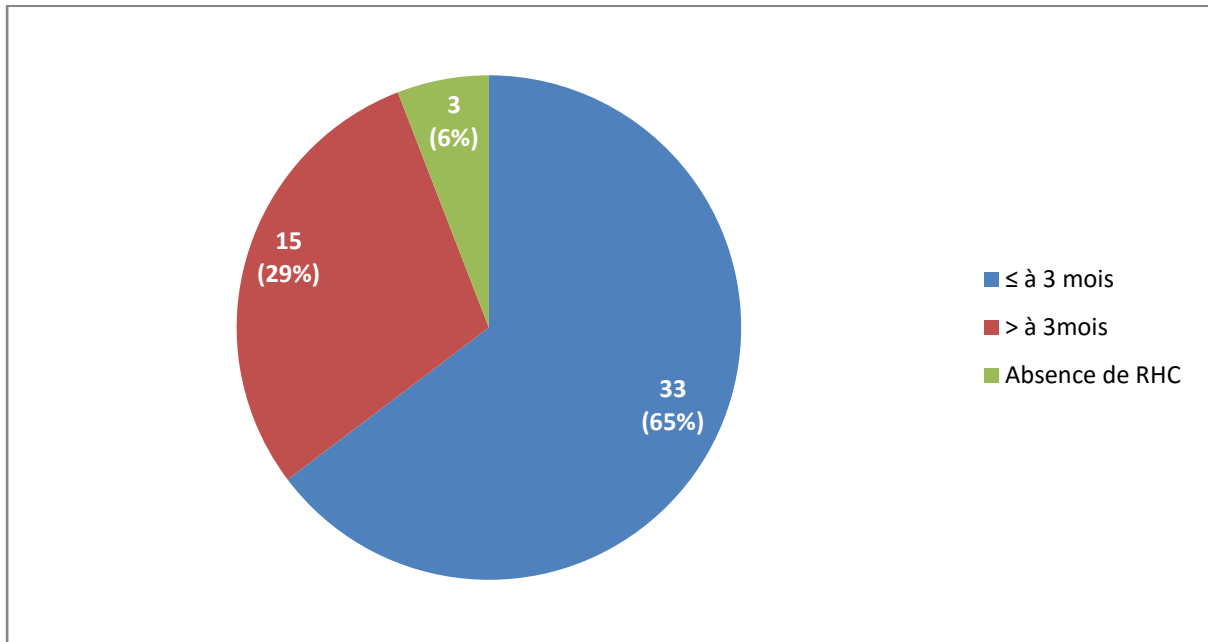


Figure 85: Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de moment d'obtention d'une réponse hématologique complète

B - Discussion

La figure 85 montre la répartition des 51 patients en fonction de moment de l'obtention d'une RHC.

Trente-trois (33) patients, soit à peine 64 % d'entre eux, ont eu une réponse optimale à 3 mois (RHC ≤ à 3 mois), tandis que près de 30 % d'entre eux ont une réponse non optimale (RHC > à 3 mois) et 6 % (3 patients) n'ont pas du tout achevé leur réponse hématologique.

L'un de ces 3 derniers patients a été diagnostiqué et a débuté la prise d'imatinib en juillet 2021 et à été contraint, en raison d'un effet indésirable d'ordre hépatique, à un arrêt de traitement après à peine 13 jours, arrêt qui a duré 10 jours. Un second patient a connu un arrêt de 30 jours à cause de la rupture ; il avait débuté son traitement en plein rupture de stock (septembre 2021) et a momentanément arrêté son traitement à 3 reprises (30 jours à cause de la rupture de stock, 35 et 18 jours suite à une toxicité). Et le dernier a interrompu son traitement avant de boucler ses 3 mois de prise continue d'imatinib, à cause de la toxicité. Six mois après le début du traitement, il n'avait toujours pas obtenu de RHC.

3.2.2.5.2 Réponse hématologique des patients qui ont arrêté leur traitement par imatinib avant la rupture :

A-Résultats

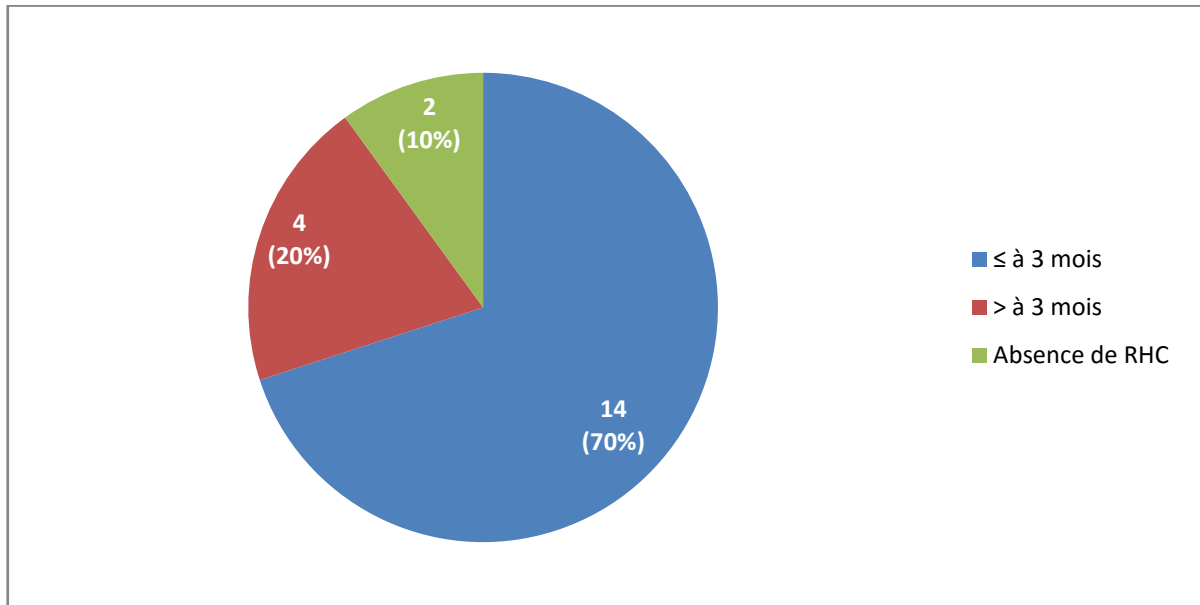


Figure 86: Répartition des patients qui ont arrêté leur traitement en fonction de moment de l'obtention de la RHC au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida

B - Discussion

En analysant la figure 86 qui montre la répartition des 20 patients qui ont interrompu leur traitement à cause de la rupture, 14 (70 %) d'entre eux ont une réponse optimale, 4 patients (20 %) une réponse tardive et 2 patients n'ont pas encore achevé leur RHC, ce qui fait, une fois de plus, ressortir l'impact de l'interruption du traitement sur la réponse hématologique.

3.2.2.5.3 Perte de la réponse hématologique complète :

A – Résultats

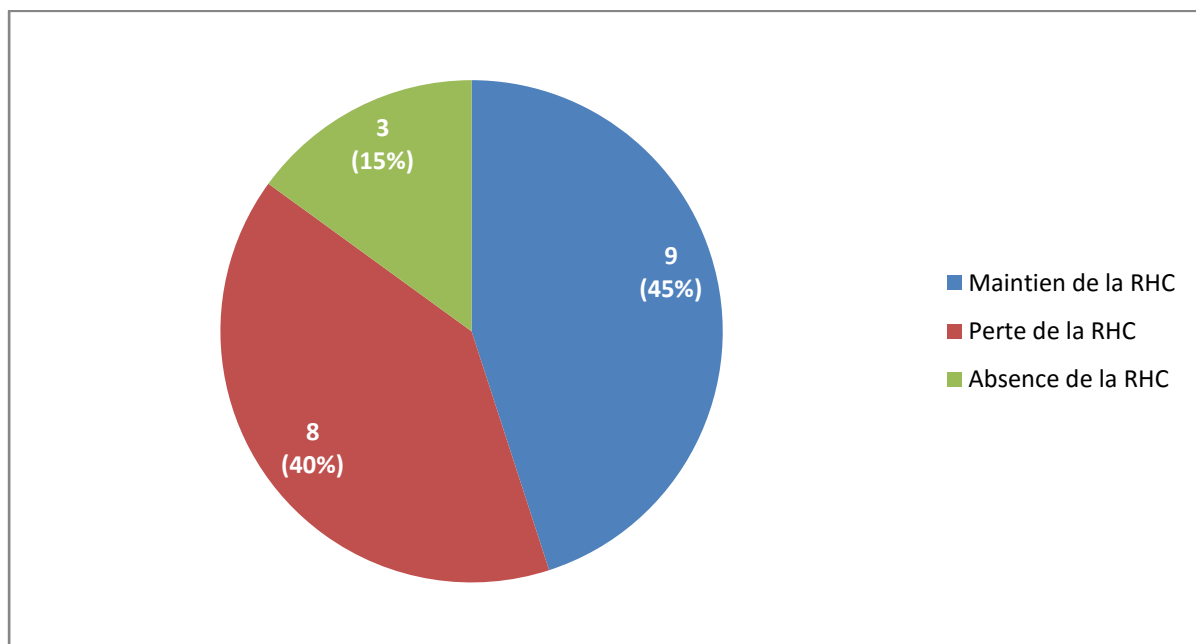


Figure 87: Répartition des patients ayant interrompu leur traitement suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction de la perte de la réponse hématologique complète

B-Discussion

Neuf (09) patients parmi ceux ayant arrêté l'imatinib entre 5 jours et 3 mois (moyenne de 23 jours), soit 45 % ont gardé leur RHC tandis que 40 % d'entre eux l'ont perdue et 15 % ne l'ont pas du tout obtenue, sans doute en raison d'interruptions précoces. Chez ces derniers patients qui n'ont pas obtenu de RHC, la durée cumulée de l'arrêt était de 30 à 55 jours, avec une durée moyenne d'arrêt de 38 jours.

Là encore, l'impact de la rupture de stock et de la pandémie sur la réponse hématologique est clairement mis en évidence, avec un impact plus important chez les patients qui ont interrompu leur traitement sur une plus longue durée.

3.2.2.5.4 Réponse moléculaire

En raison de la complexité des données et du fait que la plupart des patients n'ont pas eu d'évaluation moléculaire et que ceux qui en ont eu une seule, rendant impossible une comparaison de résultats avant et après la rupture due à la pandémie, nous avons choisi de ne présenter que la représentation graphique de la répartition de tous nos patients selon qu'ils aient bénéficié ou non d'un suivi moléculaire et de présenter les points essentiels sous forme de tirets car les graphiques, réalisés à partir de trop petits effectifs pour montrer chaque situation rencontrée, ne seraient pas représentatifs de la réalité.

A - Résultats

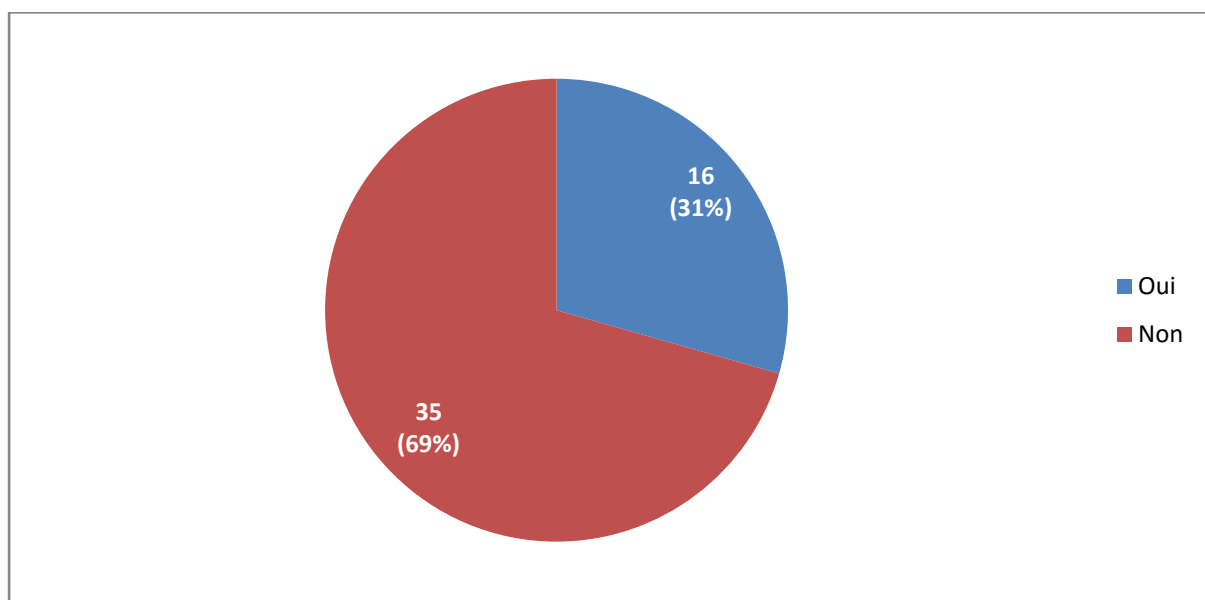


Figure 88 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de Blida en fonction du fait qu'ils aient bénéficié d'une évaluation moléculaire ou non

B-Discussion

- D'après la figure 88, à peine plus de 30 % des patients ont bénéficié d'une évaluation moléculaire, unique pour la plupart.
Comme expliqué plus haut, ces évaluations moléculaires n'ont pas été réalisées au niveau du CHU de Blida mais ont été faites dans le cadre d'un travail de thèse de DESM. Les autres patients ont eu recours à des laboratoires privés chez lesquels ces évaluations sont excessivement chères et certainement pas à la portée de la majorité des patients.
- La plupart de ces PCR ont été faites avant la pandémie de Covid-19. Seuls 5 patients se sont vus évalués au cours de la pandémie. Ces derniers ont entamé leur traitement entre 2018 et 2021.

- Parmi ces 5 patients qui ont été évalués pendant la pandémie :

- ✓ L'un était à la limite de la RMM (0,11 %) à 6 mois de traitement. Ce patient n'avait pas interrompu son traitement.
- ✓ L'un était proche de la RMM (0,12 %) à 14 mois de traitement. Il avait arrêté son traitement en mars 2020, tout début de la pandémie, non pas en raison d'une rupture de stock d'imatinib mais suite à une toxicité hématologique.
- ✓ Un autre patient n'a pas obtenu de RMM (0,75 %) à 16 mois de traitement. Il avait cependant été évalué avant l'interruption de son traitement qui a fait suite à la rupture de stock.
- ✓ Le quatrième patient était en RM5 (0,00094 %) lors de son unique évaluation à 18 mois mais a eu par la suite un arrêt de traitement en raison de la rupture de stock d'imatinib, sans que sa réponse moléculaire n'ait pu être à nouveau contrôlée.
- ✓ Enfin, le dernier de ces patients était en rémission moléculaire (RMM), avec un ratio de 0,06 %, lors de son unique évaluation, à 16 mois de traitement. Cette évaluation était antérieure à la rupture de stock d'imatinib. Ce patient n'a cependant pas interrompu son traitement, même au moment de la rupture de stock.

Même si ces données ne font pas ressortir l'impact de la rupture de stock d'imatinib sur les réponses des patients, en raison des évaluations insuffisantes, il n'en demeure pas moins qu'elles mettent tout de même en avant un impact non négligeable de la pandémie de Covid-19 sur la prise en charge des patients, de par la rupture de stock de réactifs et l'impossibilité de faire un suivi thérapeutique optimal dans ces conditions.

Conclusion

Le présent travail a porté sur la rupture de stock d'imatinib au cours de la pandémie de COVID-19 et son impact sur les réponses thérapeutiques des patients atteints de Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) au niveau des 2 établissements hospitaliers : le CLCC Zabana de Blida et le CHU Frantz Fanon de Blida.

La partie bibliographique de ce travail a permis de mettre en avant le chef de file des inhibiteurs des tyrosine-kinases, et d'exposer aux recommandations internationales, notamment celles ELN 2020, relatives au traitement et au suivi de la LMC.

La partie pratique a d'abord permis la mise en évidence des ruptures de stock d'imatinib observées au cours de la pandémie de Covid-19, par l'analyse des mouvements de ce médicament au niveau des pharmacies hospitalières des 2 établissements hospitaliers participant à l'étude (Pharmacie Principale du CHU Frantz Fanon de Blida et Pharmacie de l'EHS CLCC Zabana de Blida).

Sur la période de la pandémie de Covid-19, soit de début 2020 à ce jour, l'année 2021 est celle qui a connu la plus grande rupture de stock d'imatinib, avec une nette diminution des entrées, une nette différence entre la demande et la satisfaction de celle-ci et une nette diminution des sorties et ce pour les 2 dosages et au niveau des 2 établissements hospitaliers étudiés.

Cette rupture de stock a persisté mais de manière plus discrète au début de l'année 2022.

Nous avons ensuite mené une étude rétrospective, réalisée au niveau des 2 services d'hématologie sus-cités, la majorité des patients inclus étant des patients dont le début de traitement par l'imatinib est relativement récent.

Notre étude rétrospective s'est intéressée à l'évaluation de la réponse hématologique et moléculaire au traitement appliqué à ces patients après la rupture et les éventuelles interruptions de traitement par l'imatinib.

En effet, il a pu être relevé lors de l'analyse des résultats que :

Au niveau de service d'hématologie CLCC Zabana de Blida :

- ✓ 63% des patients ont interrompu leur traitement, parmi lesquels 65 % l'ont fait en raison de la rupture de stock d'imatinib.
- ✓ La plupart des patients ayant interrompu leur traitement sont de nouveaux patients qui ont moins de 6 mois de traitement.
- ✓ La majorité des patients (plus 85 %), ont interrompu leur traitement entre juin 2021 et juin 2022.
- ✓ Plus de 70 % des patients ont été switché vers ITK de 2^{ème} génération à cause de la rupture d'imatinib.
- ✓ 60% des patients ont perdu leur RHC.

- ✓ Très peu de patients (à peine 6%) ont bénéficié d'une évaluation moléculaire avant et après la rupture et l'arrêt de leur traitement. Parmi eux un patient a perdu sa rémission moléculaire.

Au niveau de service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida :

- ✓ Plus de 70 % des patients ont vu leur traitement par l'imatinib momentanément interrompu. La rupture de stock d'imatinib en a été la cause dans 55 % des cas.
- ✓ Tous les patients ont arrêté de prendre l'imatinib à un moment donné de la période allant de juin 2021 à juin 2022 qui correspond à la rupture de stock faisant suite à la pandémie de Covid-19.
- ✓ La majorité des patients (65 %) avaient une durée de traitement inférieure à 12 mois au moment de l'arrêt.
- ✓ Une proportion de 40 % des patients ayant interrompue leur traitement ont perdu leur RHC.
- ✓ Moins de 30 % des patients ont bénéficié d'un suivi moléculaire avant la rupture, et aucun patient n'a été évalué après la rupture.

Ces résultats font clairement ressortir l'impact négatif de la pandémie de Covid-19 sur la prise en charge de cette pathologie. En effet, la rupture de stock qui en a résulté a touché non seulement leur traitement, à savoir l'imatinib mais également les réactifs servant au suivi des réponses au traitement.

Sans compter l'impact pharmaco-économique, avec de nombreux switchs vers des ITK2 dont le traitement revient 30 fois plus cher que la prise en charge par l'imatinib.

Ceci en plus des retombées par rapport au manque d'assiduité des patients pour leur présence en consultations, de l'impact psychologique sur les patients, ...

Les objectifs fixés ont ainsi pu être réalisés.

Sachant que la LMC est une pathologie complexe qui nécessite une adaptation de traitement propre à chaque patient en fonction des résultats thérapeutiques et des éventuels effets indésirables et toxicités mais également en fonction des concentrations plasmatiques d'imatinib obtenues, que le traitement à la bonne posologie doit être poursuivi sur des années voire durant toute la vie du patient, qu'un certain temps de traitement est nécessaire afin d'obtenir la réponse thérapeutique escomptée et qu'un arrêt, même minime, peut compromettre la réponse au traitement et encourir le risque de voir la maladie évoluer vers une phase aiguë, il est important de rappeler que notre système de santé doit être préparé à faire face à ce type de situation et doit anticiper ces ruptures.

Ce travail a montré l'impact de la pandémie sur la prise en charge de la LMC mais la situation a pu être semblable pour d'autres médicaments et d'autres pathologies chroniques ou non, d'où la nécessité d'un système de santé robuste.

Bibliographie

- [01] Info Cancer. Mise à jour 21 avril 2020. Site [internet]: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-myeloide-chronique/maladie/avant-propos.html>
- [02] Fausel C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy: seeking a cure. J Manag Care Pharm. 2007 Oct; 13 (8 Suppl A); 8-12.
- [03] Heim D. Tyrosin kinase inhibitors for the treatment of CML. Ther Umsch. 2006 Apr; 63 (4) :249-54.
- [04] Druker B.J, Talpaz M, Resta D.J et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2001 ; 344 : 1031-7
- [05] Novartis. Monographie Glivec (Canada). Mise à jour 2019. [Internet]. <https://www.novartis.ca/fr/nos-produits/pharmaceutique#ui-id-1=6>
- [06] PubChem. Fiche imatinib mesylate. [Internet]. Consulté le 30 janvier 2022. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Imatinib-mesylate>
- [07] PubChem. Fiche imatinib. [Internet]. Consulté le 30 janvier 2022. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Imatinib>
- [08] Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur les médicaments, GLEEVEC, Comprimés de mésylate d'imatinib, Comprimés dosés à 100 mg et à 400 mg d'imatinib, Inhibiteur de la protéine-kinase, rédaction : 19 septembre 2001, révision : 17 janvier 2018, pages : 1-98 (45)
- [09] Treuil, P. (2008). La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib. Actualités Pharmaceutiques, 47(473), 25–30. Doi : 10. 1016/s0515- 3700(08)70237-4 (10)
- [10] Jean-Louis Merlin. Tyrosine kinase inhibitors in oncology Les inhibiteurs de tyrosine-kinase en oncologie La Lettre du Pharmacologue - vol. 22 - n° 2 - avril-mai-juin 2008
- [11] Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H et al. Activity of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine-kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. N Engl J Med 2001; 344:1038-42.
- [12] Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002; 347:472-80.
- [13] Cortes J et al. Front-Line and Salvage Therapies with Tyrosine Kinase Inhibitors and Other treatments in Chronic Myeloid Leukemia 10.1200/JCO; 2010; 31:3619.

- [14] Mlle Pauline Le (2013) caractérisation des profils d'effets indésirables des inhibiteurs de tyrosine-kinase indiqués dans la leucémie myéloïde chronique : étude à partir de la base nationale de pharmacovigilance et des données de la littérature université de nantes faculté de pharmacie 9 juillet 2013 p18
- [15] Chomel JC, Sore N, Mayeur-Roussel C. Les syndromes myélo-prolifératifs. Immuno-analyse et biologie spécialisée 2009 ; 24 : 69-85.
- [16] BC cancer Agency .DRUG NAME: Imatinib, Cancer Drug Manual. Dernière révision 1 mars 2017. P1.
- [17] Dutreix C, Peng B, Mehring G, Hayes M, Capdeville R, Pokorny R, et al. Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in healthy subjects. Cancer Chemother Pharmacol 2004; 54: 290-294.
- [18] Mlle SARAH BENNINI année: 2016 les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique université Mohammed v-rabat faculté de médecine et de pharmacie –rabat p31
- [19] Brian J. Drunker. [Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML](#). Blood 2008 112:4808-4817
- [20] Faure S. Thérapies ciblées anticancéreuses. DU HAMD- Accompagner un patient handicapé et cancéreux à domicile, v1, 25 août 2017.
- [21] Société Française de Pharmacie Oncologique - Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé. Fiche Oncolien / Imatinib – GLIVEC® - p.2-3. Mise à jour le 17 janvier 2021.
- [22] Sébastien Faure. Inhibiteurs de tyrosine kinase. Actualités pharmaceutiques n° 498 Septembre 2010.p.49-52. Elsevier.
- [23] ChEBI : <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiid=CHEBI:45783> [internet].
- [24] European Chemicals Agency (ECHA) <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.111.437>.
- [25] Christophe Bardin, Naima Tafzi, Xavier Declèves, Estelle Huet, François Chast. Pharmacocinétique des inhibiteurs des tyrosines kinases dans la leucémie myéloïde chronique. Nouvelles approches diagnostique et thérapeutiques en hématologie. Revue Francophone des Laboratoires, septembre-octobre 2007, N°395.p.31-35.
- [26] Le figaro.fr santé. <https://sante.lefigaro.fr/medicaments/3006324-imatinib-400mg-zentiva-cpr-30>
- [27] REGGABI.K. Thèse Pour l'obtention du Diplôme de Docteur En Sciences Médicales spécialité pharmacologie: Introduction du Suivi Thérapeutique Pharmacologique de

l'Imatinib chez des Patients Atteints de Leucémie Myéloïde Chronique dans la Pratique Courante en Algérie Université Blida 1 Faculté de Médecine Département de Pharmacie présenté est soutenue publiquement Le 12 octobre 2020 à Blida.

- [28] Bénédicte Hantay, Nicolas Clere. Les anticorps monoclonaux .Actualités pharmaceutiques n°551 Décembre 2015.p.18-21.

- [29] Rose Marie.Hamladji.Historique et état actuel de la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en Algérie. Revue Algérienne d'hématologie. N°13-14, décembre 2017.éditorial.

- [30] Allain. P, Tyrosine kinases, Posté le 18 mars 2007, Pharmacorama, Connaissance des médicaments, 2019.

- [31] Novartis Glivec (imatinib) Nouvelle indication dans le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Cancéro dig. Vol N°3-2009-220- 225.

- [32] Bennett J. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. Edinburg Med Surg J 1845; 64:413.

- [33] Nowell P, Hungerford D. A minute chromosome in human chronic granulocyticleukemia.Science 1960; 32:1497.

- [34] Fiche d'information rédigée par les médecins de la Société Française d'Hématologie (mars 2009) Fédération Leucémie Espoir Site internet : <http://www.leucemie-espoir.org> .

- [35] Herlet S. Thèse de doctorat sur : Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chez l'adulte : Du GLIVEC® aux traitements de deuxième génération, Université Henri Poincare-Nancy 1, Faculté de Pharmacie. Soutenue le 11 Mars 2010.P 15-17-18-20-22-23-24-25-28-33-34-35-36-44-45

- [36] Deininger MW, Bose S, Gora-Tybor J, Yan XH, Goldman JM, Melo JV. Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high-dose ionizing radiation. *Cancer Res* 1998; 58: 421–5.

- [37] Brandt L. Environmental factors and leukemia. *Med Oncol Tumor Pharmacother*1985; 2: 7-10.

- [38] T. Leguay, F.-X. Mahon, Leucémie myéloïde chronique, EMC-Hématologie 2 (2005) 187–205.

- [39] Claire Drullion. réponse et résistance aux inhibiteurs de tyrosine Kinases dans le modèle de la LMC : identification et régulation des morts cellulaires. Thèse n° 1872 (2011).
- [40] Kantarjian H Thompson PA, Cortes JE, editor Diagnosis and treatment of chronic myeloid Leukemia in 2015. Mayo Clinic proceedings; 2015: Elsevier.
- [41] Turhan Ali G. Leucémie myéloïde chronique: actualités biologiques et thérapeutiques. Bulletin du cancer. 2005;92(1):75-82.
- [42] Amal Jamal Eddine thèse de doctorat sur : les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique, un modèle réussi de thérapie ciblée université Cadi Ayyad Faculté De Médecine Et De Pharmacie Marrakech présentée et soutenue publiquement le 02/05/2018 p50.
- [43] Mc Glave P.B, De Fabritiis P, Deisseroth A, Goldman J, Barnett M, Reiffers J, et al. Autologous transplants for chronic myelogenous leukemia: results from eight transplant groups. The Lancet. 1994; 343(8911):1486-8.
- [44] Nasr.R, Bazarbachi. A, Leucémie myéloïde chronique : « archétype » de l'impact des traitements ciblés Cancérologie : cibles et traitements ciblés, Pathologie Biologie 60 (2012) pages : 239–245.
- [45] Nicolini .FE, Gonon-demoulian.R, Goldman .JM, historique de la leucémie myéloïde chronique: un paradigme de traitement du cancer, Bulletin du Cancer vol. 101, N° 1, janvier 2014, pages : 56-67.
- [46] Revue Algérienne d'Hématologie, numéro spécial, Sous l'égide de la SAHTS, XIII eme congrès maghrébin d'hématologie, du 26 au 28 mai 2016.
- [47] Pr Bekadja M.A.Hémopathies malignes et cancer du sang en Algérie : Entretien avec Pr Bekadja. Algérie 360°. Rédaction mardi 15 juin 2021.<https://www.algerie360.com/hemopathies-malignes-et-cancer-du-sang-en-algerie-entretien-avec-pr-bekadja> .
- [48] K. Djouadi. Approche épidémiologique de la leucémie myéloïde chronique : Etude Algéro-Tunisienne à propos de 1195 cas sur 05 ans (2010 à 2014). Revue Algériennes d'hématologie numéro spécial. Congrès maghrébin d'hématologie. Du 26 au 28 mai 2016.p.5-6.
- [49] Farnault L, Boudjarane J, Baccini V, Costello R. Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. Encycl Méd Chir Hématologie 2015; 13-018-G-40.

- [50] National Comprehensive Cancer Network. Chronic myeloid leukemia. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). Fort Washington: NCCN; 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml .PDF
- [51] European Society for Medical Oncology, Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 4):iv41-iv51.
- [52] Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63: 789-99.
- [53] Ledoux MP, Natarajan-Ame S. Leucémie myéloïde chronique : des réponses et des questions. 2013 ; 19 (2) : 128-38 doi:10.1684/met.2013.0406.
- [54] Mina Daban Professeur François Guilhot des 1ers Etats Généraux de la Leucémie Myéloïde Chronique LIVRE BLANC LMC France 2013www.lmc-france.fr
- [55] Rea D, Cayuela JM. Leucémie myéloïde chronique. *Encycl Méd Chir Hématologie* 2014;13-011-B-10.
- [56] Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia
- [57] Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011; 118: 686-92.
- [58] Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon Alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 850-8.
- [59] Axel Kahn. François Guilhot. Traitement de la leucémie myéloïde chronique et autres cancers par l'imatinib : une révolution. *Thérapie ciblée des cancers*. Amgen Oncologie édition 2007
- [60] ESMO/FAC Patient Guide Séries basés sur les recommandations de pratique clinique de v.2013.1www.fondsanticancer.orgwww.fondsanticancer.orgwww.fondsanticancer.org www.esmo.org

- [61] Onc centre : Onc-Hématologie leucémie myéloïde chronique principes thérapeutiques – réunion du 20 avril 2018 p 24-27.
- [62] Vidal. Leucémie myéloïde chronique mise à jour : 19 janvier 2021.
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/leucemie-myeloide-chronique-4057.html#prise-en-charge>
- [63] A. Hochhaus et al. Molecular response definitions. European Leukemia Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Chronic myelogenousleukemia. P.969. Published online: 3 March 2020
- [64] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122(6):872- 84. *N Engl J Med* 1999; 341(3):164-72.
- [65] Baccarani M, Cortes J, Pane F et al; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2009;27:6041-51 (05)
- [66] M. J. Mozziconacci, "Actualités dans le suivi biologique de la leucémie myéloïde chronique traitée par imatinib mesylate," *Bio Trib. Mag.*, vol. 27, no. 1, pp. 16–22, 2009, doi: 10.1007/s11834-008-0060-7 (55).
- [67] Takahashi N., Miura M. (2012). Therapeutic Drug Monitoring of Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia Patients, *Myeloid Leukemia - Clinical Diagnosis and Treatment*, Dr Steffen Koschmieder (Ed.), ISBN: 978-953-307-886-1, InTech.
[Internet]. <http://www.intechopen.com/books/myeloid-leukemia-clinicaldiagnosis-and-treatment/therapeutic-drug-monitoring-of-imatinib-for-chronic-myeloid-leukemia-patients>
- [68] Cortes JE, Egorin MJ, Guilhot F, Molimard M, Mahon FX. Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation and blood-level testing in imatinib therapy for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009
- [69] Widmer N, Decosterd LA, Leyvraz S, et al. Relationship of imatinib-free plasma levels and target genotype with efficacy and tolerability. *Br J Cancer.* 2008; 98:1633–40.
- [70] Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood.*2007; 109:3496–9.

- [71] Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* .2008; 111: 4022–8.
- [72] Widmer N, Decosterd LA, Csajka C, et al. Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha-acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 62:97–112.
- [73] Verona Gotha, Nicolas Wider, Laurent A. Decosterda, Chantal Csajkaa, M. A. Duchosalb, Yves Chalandonc, Dominiek Heimd, Michael Gregore, Thierry Buclina Suivi thérapeutique de l'imatinib *Forum Med Suisse* 2010;10(23):403–406
- [74] Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. et al. chronic myeloid leukemia: 2013 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. Volume 122, N° 6, 8 août 2013, p. 872-884.
- [75] Etudes-économiques-et-risque-pays Pharmacie [Internet]. Consulté le 2022/02/25 <https://www.coface.fr>
- [76] YASMIN ARIM ; laboratoire pharmaceutique IQVIA SIPHAL articles impact-de-la-pandemie-covid-19-sur-le-marche-pharmaceutique-algerien édition=15 [Internet]. Consulté le 2022/02/25 <https://evenements.sante-dz.com>
- [77] Les Coronavirus: généralités. INFOVAC-FRANCE. Dernière mise à jour le 22 mars 2020. <https://www.infovac.fr/?view=article&id=845&catid>
- [78] Covid-19:qu'est-ce que c'est. Futura santé. Consulté 03/03/2022. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/coronavirus-covid-19-18585>
- [79] Frédérique Schneider. Coronavirus : les grandes dates de la pandémie. *La croix*.25/04/2020.<https://www.la-croix.com/Monde/Coronavirus-grandes-dates-pandemie-2020-04-25-1201091132>
- [80] Stewart COLE. SARS-CoV-2, épidémie de Covid 19. Mobilisation, recherches scientifiques et découvertes de l'Institut Pasteur en 2020. *SPECIAL COVID-19*. Janvier 2021. p 2-3.

- [81] Zoulikha Snoussi. Retour sur l'apparition et la propagation du COVI-19 dans le monde et en Algérie. Le système de santé algérien face à la crise sanitaire du COVID-19 : quels enseignements sur ses défaillances ? Les cahiers du cread-Vol.36-n°03-2020. Received : 06/06/2020. Accepted : 02/07/2020. Published : 18/07/2020.
- [82] bouissou J.et Albert E, « Bois, cuivre, puces électroniques....La planète touchés par une pénurie de biens », Le monde, 14 mai 2021
- [83] Arnaud Zacharie, pandémie, guerre et pénuries : du just-in-time au just-in-case. CNCD 11.11.11. 01/03/2022.<https://www.cncd.be/Pandemie-guerre-et-penuries-du?lang=fr>
- [84] ADIOS CORONA. Maladie. Quels sont les symptômes de la COVID-19 ? Mise à jour 20/09/2020. <https://www.adioscorona.org/questions-reponses/2020-04-28-quels-sont-les-sympt%C3%B4mes-du-covid-19.html>
- [85] Note additive N°06/DGSSRH du 06 Avril 2020 relative au traitement spécifique des cas de COVID-19.République Algérienne Démocratique et Populaire. Ministère de la santé de la population et de la reforme hospitalière.
- [86] Instruction N°09/DGSSRH du 16 Avril 2020 relative à la démarche diagnostique et thérapeutique du COVID-19.République Algérienne Démocratique et Populaire. Ministère de la santé de la population et de la reforme hospitalière.
- [87] Instruction N°22/ DGSSRH du 03 Aout 2020 relative à la prescription de corticothérapie chez les cas de COVID-19. République Algérienne Démocratique et Populaire. Ministère de la santé de la population et de la reforme hospitalière.
- [88] Ould amar.N, Derbale.F, Amara.N. Opinion thérapeutique du protocole : Vitamine C, Zinc, Hydrocortisone et Céfotaxime. Opinion thérapeutique. JIP, 4ème édition spéciale Covid. PGR des médicaments du Covid. Journal d'informations pharmacologie. P.34-36.
- [89] Nadjat Loumi. Covid-19 : 9 questions autour des 4 vaccins utilisés en Algérie.TSA. Rédaction 07/08/2021. <https://www.tsa-algerie.dz/covid-19-9-questions-autour-des-4-vaccins-utilises-en-algerie>
- [90] Covid : quels sont les symptômes connus d'Omicron ? BBC News Afrique. 19 janvier 2022, <https://www.bbc.com/afrique/monde-60041031>
- [91] ADIOS CORONA. Quels sont les différents types de vaccins contre la COVID-19 ? VACCINS. Texte mis à jour le 2021-01-28. <https://www.adioscorona.org/questions-reponses/2021-01-28-quels-sont-les-diff%C3%A9rents-types-de-vaccins-contre-la-covid-19.html>

- [92] Organisation Mondiale de la Santé. Prise en charge clinique de la COVID-19. Orientations provisoires. [En ligne] Dernière mise à jour : 27 mai 2020. Disponible sur le site : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332437/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-fre.pdf>
- [93] World Health Organization. Therapeutics and COVID-19. Living Guideline. [En ligne] Dernière mise à jour 22 avril 2022. Disponible sur le site : <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3>
- [94] AE.Frater-Razes Algérie : 15 millions de doses d'anticoagulants fabriquées d'ici la fin de l'année. ALGERIE ECO. Rédaction : 10 septembre 2021. <https://www.algerie-eco.com/2021/09/10/frater-razes-algerie-15-millions-doses-anticoagulants-fabriquees-fin-annee/>
- [95] Santé news-DZ [Reportage photos] Inauguration de la deuxième ligne de Varenox. 19 novembre 2021. <http://www.santenews-dz.com/reportage-photos-inauguration-de-la-deuxieme-ligne-de-varenox/>
- [96] Jonas KibalaKuma. L'économie mondiale face à la pandémie de la Covid-19 : état des lieux, analyses et perspectives. 2020. hal-02888395
- [97] <https://www.latribune.fr>
- [98] <https://www.nationalgeographic.fr>
- [99] Algérie Presse Service Covid-19/Vaccin: l'Algérie a acquis jusqu'à présent près de 2,5 millions de doses Publié le : dimanche, 06 juin 2021 16:40 <https://www.aps.dz>.
- [100] Algérie Presse Service Constantine : Sidal lance mercredi la production du vaccin anti-Covid-19 Publié le : mercredi, 29 septembre 2021 09:51 <https://www.aps.dz>.
- [101] Boudia F et al. (Automédication et conseil pharmaceutique en période de pandémie de COVID-19 à Oran) ALGERIAN JOURNAL OF HEALTH SCIENCES. VOL. 03 NUM. 02 (2021) 30–37 <https://www.atrss.dz/ajhs>.
- [102] COVID-19 resources from ASH - Input from Drs. Mikkael Sekeres, David Steensma, Amy DeZern, Gail Roboz, Guillermo Garcia-Manero, and Rami Komrokji.
- [103] <http://www.cmlsociety.org> . Consulté le 06/02/2022.

- [104] Drullion C. Réponse et résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinases dans le modèle de la LMC: identification et régulation des morts cellulaires [Internet]. Bordeaux 2; 2011 (cité 23 févr. 2013) Disponible sur: <http://www.theses.fr/20118OR21872> .
- [105] Données récoltées au niveau de la direction technique de la PCH et du site internet de cet établissement <http://pch.dz/activit%C3%A9>
- [106] K.REGGABI, R.BOUKHADRA, I.BELLAHSENE. Prévalence de l'Interruption du Traitement par l'Imatinib chez les Patients Atteints de Leucémie Myéloïde Chronique au cours de la Pandémie de Covid-19. Communication affichée. 5^{ème} congrès national de la Fédération Algérienne de Pharmacie. 17 et 18 décembre 2021.
- [107] https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/elts_score consulté 20.08.2022.

Annexe 1

Impact des ruptures de stock d'imatinib au cours de la pandémie de Covid-19 sur la réponse au traitement par l'imatinib chez les patients atteints de LMC

Questionnaire

- Etablissement :

- Service :

1-Critères d'inclusion :

- Diagnostic de LMC établi Oui Non
- Phase de la maladie chronique accélérée blastique
- Traitement par l'imatinib Oui Non

2-Identification du patient :

- Nom :

- Prénom :

- Numéro :

- Date de naissance :

- Sexe :

F

M

- Poids :

- Taille :

- Wilaya de résidence :

-Niveau d'instruction :

- Coordonnées téléphoniques :

3-Diagnostic :

-Date du diagnostic de la LMC :

-Critères de diagnostic :

- ✓ Splénomégalie
- ✓ Hémogramme
- ✓ Myélogramme
- ✓ Diagnostic cytogénétique
- ✓ Diagnostic moléculaire

- Nombre de GB :

-Scores pronostics:

Score	Valeur	Risque
SOKAL		
EUTOS		
Hasford		
ELTS		

4-Traitement par l'imatinib :

- Date de début du traitement :

- Posologie initiale :

- Posologie actuelle :

- Arrêt du traitement : Oui Non

- Nombre d'arrêts :

Score	Période	Durée	Raison	Durée cumulée de l'arrêt
Avant mars 2020	- - - -	- - - -	- - - -	
Entre mars 2020 à juin 2021	- - -	- - -	- - -	
De juin 2021 à ce jour	- - - -	- - - -	- - - -	

5-Suivi de la réponse au traitement :

❖ Réponse hématologique (RH) :

-Réponse hématologique complète : Oui Non

-Date d'obtention RHC/....../.....

❖ Réponse moléculaire (MR) :

Moment	Date	MR1 1Log : 10 %	MR2 2Log : 1%	Undetectable Molecular Leukemia				Réponse optimale (Oui/Non) Préciser si alerte ou échec	Régression/ Perte de la réponse moléculaire (Oui/ Non)
				RMM MR3 3 Log : 0.1%	MR4 4 Log : 0.01%	MR4.5 4.5Log : 0.0032%	MR5 5Log : 0.001%		
3 mois/....../.....								
6 mois	.../.../.....								
9 mois	.../.../.....								
12 mois	.../.../.....								
Autres	.../.../..... .../.../..... .../.../..... .../.../..... .../.../..... .../.../.....								

Remarques :

Annexe 2

Pharmacie centrale Frantz Fanon

Imatinib 400 mg

Imatinib 400 Mg 2019			
Mois	Quantités commandées (cp)	Quantités reçues (cp)	Quantités Sorties (cp)
janvier	0	0	1680
Février	0	0	0
Mars	2000	1200	1410
Avril	1200	1188	0
Mai	0	1980	200
Juin	0	0	0
Juillet	0	0	1500
Aout	0	0	160
Septembre	3000	0	2560
Octobre	0	3000	710
Novembre	0	0	1990
Décembre	0	0	648
Total	6200	7368	10858
Imatinib 400 Mg 2020			
Mois	Quantités commandées (cp)	Quantités reçues (cp)	Quantités Sorties (cp)
janvier	2000	1998	1032
Février	2000	0	1002
Mars	2000	0	300
Avril	2000	990	400
Mai	2000	0	300
Juin	2000	990	1244
Juillet	2000	1980	1700
Aout	2000	1998	600
Septembre	2000	0	932
Octobre	2000	1998	0
Novembre	2000	0	960
Décembre	2000	0	300
Total	24000	9954	8770
Imatinib 400 Mg 2021			
Mois	Quantités commandées (cp)	Quantités reçues (cp)	Quantités Sorties (cp)
janvier	6000	0	732
Février	6000	1512	1284
Mars	6000	0	1176
Avril	6000	1476	1526
Mai	6000	1512	1596
Juin	6000	180	492
Juillet	6000	36	36
Aout	6000	0	60
Septembre	6000	0	90
Octobre	6000	900	900
Novembre	6000	720	720
Décembre	6000	0	0
Total	72000	6336	8612
Imatinib 400 Mg 2022			
Mois	Quantités commandées (cp)	Quantités reçues (cp)	Quantités Sorties (cp)
janvier	6000	3000	2430
Février	6000	2556	1356
Mars	6000	5280	1500
Avril	6000	3450	1200
Mai	6000	3450	2700
Juin	0	0	1200
Total	30000	17736	10386

Imatinib 100 mg

Imatinib 100 Mg 2019			
Mois	Quantités commandées (cp)	Quantités reçues (cp)	Quantités Sorties (cp)
janvier			
Février			
Mars			
Avril			
Mai			
Juin			
Juillet			60
Aout			
Septembre			
Octobre			
Novembre			
Décembre			
Total			60
Imatinib 100 Mg 2020			
Mois	Quantités commandées (cp)	Quantités reçues (cp)	Quantités Sorties (cp)
janvier	0	0	0
Février	0	0	160
Mars	0	0	0
Avril	400	1200	500
Mai	0	0	600
Juin	0	0	100
Juillet	0	0	0
Aout	2000	200	820
Septembre	0	0	180
Octobre	0	0	0
Novembre	0	500	500
Décembre	0	0	0
Total	2400	1900	2860
Imatinib 100 Mg 2021			
Mois	Quantités commandées (cp)	Quantités reçues (cp)	Quantités Sorties (cp)
janvier	6000	500	500
Février	6000	500	500
Mars	6000	0	0
Avril	6000	0	0
Mai	6000	0	0
Juin	6000	700	0
Juillet	6000	1200	1900
Aout	6000	300	300
Septembre	6000	2000	1900
Octobre	6000	600	700
Novembre	6000	800	800
Décembre	6000	0	0
Total	72000	6600	6600
Imatinib 100 Mg 2022			
Mois	Quantités commandées (cp)	Quantités reçues (cp)	Quantités Sorties (cp)
janvier	6000	1800	1800
Février	6000	1200	1200
Mars	6000	11250	0
Avril	6000	5550	0
Mai	6000	3750	4950
Juin	0	0	1200
Total	30000	23550	9150

Pharmacie CLCC Zabana de Blida

Imatinib 400 mg

Imatinib 400 Mg 2019			
Mois	Quantités commandées (cp)	Quantités reçues(cp)	Quantités Sorties (cp)
janvier	6000	0	2640
Février	6000	0	3690
Mars	6000	0	5070
Avril	6000	10800	4730
Mai	6000	0	3630
Juin	6000	1990	3504
Juillet	6000	7200	7260
Aout	6000	5400	2580
Septembre	6000	12000	5130
Octobre	6000	0	7791
Novembre	6000	600	3912
Décembre	6000	0	7080
Total	72000	37990	57017
Imatinib 400 Mg 2020			
Mois	Quantités commandées (cp)	Quantités reçues (cp)	Quantités Sorties (cp)
janvier	12000	6000	4890
Février	12000	6000	3600
Mars	12000	0	3900
Avril	12000	6000	2700
Mai	12000	0	1336
Juin	12000	0	600
Juillet	12000	6000	5700
Aout	12000	6000	5400
Septembre	12000	3000	6852
Octobre	12000	6000	3678
Novembre	12000	12060	4140
Décembre	12000	0	8622
Total	144000	51060	51418
Imatinib 400 Mg 2021			
Mois	Quantités commandées (cp)	Quantités reçues (cp)	Quantités Sorties (cp)
janvier	12000	6030	5700
Février	12000	0	3688
Mars	12000	9048	8142
Avril	12000	12048	5736
Mai	12000	5610	8448
Juin	12000	600	3900
Juillet	12000	30	1156
Aout	12000	0	48
Septembre	12000	0	0
Octobre	12000	2100	1800
Novembre	12000	3150	2916
Décembre	12000	72	300
Total	144000	38688	41834
Imatinib 400 Mg 2022			
Mois	Quantités commandées (cp)	Quantités reçues (cp)	Quantités Sorties (cp)
janvier	12000	9000	7308
Février	12000	7824	4164
Mars	12000	3780	6720
Avril	12000	4500	4236
Mai	12000	5400	6030
Juin	12000	9000	600
Total	72000	39504	29058

Imatinib 100 mg

Imatinib 100 Mg 2019			
Mois	Quantités commandées (cp)	Quantités reçues (cp)	Quantités Sorties (cp)
janvier	6000	0	90
Février	6000	0	6500
Mars	6000	0	5500
Avril	6000	10800	5510
Mai	6000	1920	6180
Juin	6000	1920	2180
Juillet	6000	9990	8900
Aout	6000	9960	4000
Septembre	6000	0	5820
Octobre	6000	33600	11150
Novembre	6000	0	8760
Décembre	6000	0	17445
Total	72000	68190	82035
Imatinib 100 Mg 2020			
Mois	Quantités commandées (cp)	Quantités reçues (cp)	Quantités Sorties (cp)
janvier	12000	12840	5655
Février	12000	0	3960
Mars	12000	6480	9660
Avril	12000	12000	3000
Mai	12000	0	4000
Juin	12000	2120	8000
Juillet	12000	0	920
Aout	12000	6000	6000
Septembre	12000	3600	3600
Octobre	12000	6000	5580
Novembre	12000	4000	3600
Décembre	12000	0	820
Total	144000	53040	54795
Imatinib 100 Mg 2021			
Mois	Quantités commandées (cp)	Quantités reçues (cp)	Quantités Sorties (cp)
janvier	12000	3600	3400
Février	12000	180	380
Mars	12000	0	0
Avril	12000	0	0
Mai	12000	0	0
Juin	12000	4000	3400
Juillet	12000	7000	7000
Aout	12000	500	500
Septembre	12000	12000	11970
Octobre	12000	5000	4200
Novembre	12000	3000	3800
Décembre	12000	0	0
Total	144000	35280	34650
Imatinib 100 Mg 2022			
Mois	Quantités commandées (cp)	Quantités reçues (cp)	Quantités Sorties (cp)
janvier	12000	2400	600
Février	12000	1800	1200
Mars	12000	12960	1710
Avril	12000	5400	12900
Mai	12000	5400	4650
Juin	12000	12000	7350
Total	72000	39960	28410

Annexe 3

1-Service d'Hématologie CLCC Zabana de Blida :

1-1- Données relative au sexe :

Sexe	Effectif
Masculin	43
Féminin	33
Total	76

1-2- Données relative a l'âge :

Age (ans)			
Hommes		Femmes	
46	23	9	49
46	28	12	50
46	29	26	51
47	31	28	51
48	33	31	51
48	33	33	58
48	33	33	58
49	34	35	58
49	36	40	59
51	37	44	66
51	38	44	68
51	38	45	69
52	42	45	69
55	42	45	72
60	42	46	80
60	44	46	49
62	44	48	
64	45		
68	74		
68	78		
73	86		
73			

1-3-Données relative au poids et taille :

Poids (kg)		Taille (cm)	
Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
31	58	113	156
32	59	150	160
43	60	151	160
50	60	152	165
53	60	152	165
55	61	152	168
55	64	153	169
61	65	154	170
62	66	155	171
64	68	156	172
65	69	156	173
68	69	156	174
68	71	158	175
69	72	159	175
70	73	162	176
70	73	165	176
70	77	167	176
70	77	170	176
71	78		177
75	79		177
75	80		180
90	82		181
105	82		
	82		
	84		
	84		
	87		
	87		
	94		

1-4-Données relative a la Wilaya :

Wilaya	Effectif
Chlef	12
Blida	11
Médéa	11
Ain-Defla	9
Djelfa	8
Tipaza	7
Laghouat	6
Tiaret	5
Tissemsilt	5
Alger	1
Oran	1

1-5- Données relative au niveau d'instruction :

Non scolarisé	1
Primaire	2
Moyen	0
Secondaire	2
Universitaire	3

1-6- Données relative à la Présence de splénomégalie :

SPM	Effectif
SPM(+)	62
SPM(-)	14
Total	76

1-7- Données relative au nombre de globules blancs au diagnostic

GB é/mm ³			
134 500	5180	203 020	283 000
135840	17 550	205 350	289940
138490	30 630	208550	296500
143 930	45660	210 780	298040
145 470	49 860	215 850	302720
148420	60 770	219300	340 620
149 010	62730	220 300	346 700
155100	66110	221100	348510
155960	67 270	225810	356940
166 300	72320	227390	405 760
167 180	84990	227 860	407 620
175 210	88 240	231 080	132010
180 000	96230	239640	503 920
180 780	97920	244 200	506 560
182 610	106 290	251140	514770
192 010	124 700	253160	600 260
192390	127 300	257130	710000
194 310	127 400	259040	277000
199550	127 900	261 800	283 000

Nb Gb é/mm ³	Effectif
[5000-50000[5
[50000 -95000[7
[95000-140000[11
[140000-185000[12
[185000-230000[15
[230000-275000[8
[275000-320000[7
≥320 000	11

1-8-Données relative myélogramme :

Myélogramme	Effectif
Oui	73
Non	3
Total	76

1-9- Données relative diagnostic cytogénétique

Dg cytogénétique	Effectif
Oui	69
Non	7
Total	76

1-10- Données relative au scores pronostics :

Score Sokal	Effectif
Faible	15
Intermédiaire	26
Elevé	22

Score EUTOS	Effectif
Faible	37
Intermédiaire	0
élevé	24

Score Hasford	Effectif
Faible	24
Intermédiaire	17
Elevé	8

Score ELTS	Effectif
Faible	12
Intermédiaire	29
Elevé	15

1-11- Données relative a la posologie initiale d'imatinib :

Dose initiale	Effectif
200 mg	1
300 mg	2
350 mg	1
400 mg	71
800 mg	1
Total	76

1-12- Données relative à la posologie au moment d'étude :

Dose actuelle	Effectif
200 mg	1
300 mg	8
400 mg	49
800 mg	1
2ème G	17
Total	76

1-13- Données relative a l'année début de traitement :

Année de début de TRT par imatinib	Effectif
2009	1
2011	2
2015	1
2017	1
2018	1
2019	0
2020	27
2021	29
2022	11
2007	1
2012	1
2013	1

1-14- Données relative a la durée du traitement au moment de début de l'étude :

Durée TRT au début de l'étude	Effectif
[0 à 6 mois [16
[6 -12 mois [13
[12-18 mois [17
[18-24 mois [17
[24-30 mois [4
[30-36 mois [
≥36 mois	9

1-15- Données relative a la durée du traitement au moment de clôture l'étude :

Durée au moment de clôturer	Effectif
[0 à 6 mois [11
[6 -12 mois [16
[12-18 mois [15
[18-24 mois [20
[24-30 mois [5
[30-36 mois [0
≥ 36 mois	9

1-16- Données relative à l'arrêt de traitement :

Arrêt TRT	Effectif
Oui	48
Non	28
Total	76

1-17- Données relative aux Causes d'interruption de traitement :

Causes d'arrêt	Effectif
Rupture	22
Toxicité seul	16
Toxicité + rupture	9
Autre	1

1-18-Données relative a les Causes cumulée d'arrêt

cause d'arrêt	Effectif
Rupture	31
Toxicité	25

1-19- Données relative à la période d'arrêt d'imatinib a cause de la rupture :

Période d'arrêt	Effectif
avant mars 2020	2
mars 2020 à juin 2021	3
juin 2021 à juin 2022	27

1-20- Données relative à la durée cumulée à cause d'arrêt d'imatinib :

Durée cumulée d'arrêt	Effectif
1 à 15	9
16 à 30	9
31 à 60	5
61 à 90	2
Plus 90	3
Non mentionné	3

1-21- Données relative à la durée traitement au moment de la rupture de stock d'imatinib (patients arrêté leur traitement)

Durée TRT au Moment d'arrêt	Effectif
[0 à 6 mois [13
[6 -12 mois [8
[12-18 mois [1
[18-24 mois [2
[24-30 mois [0
[30-36 mois [0
≥ 36 mois	7

1-22- Données relative à la cause de switch vers ITK 2 eme génération :

cause	Effectif
Rupture d'imatinib	12
Toxicité	4
Intolérance	1

1-23- Données relative à la RHC à n'importe quel moment :

RHC	Effectif
RHC +	67
Pas de réponse	9

1-24- Données relative à la RHC à 3mois de début de traitement

moment	Effectif
≤ 3mois	45
> 3mois	22

1-25- Données relative à la RHC des patients qui ont arrêté avant rupture :

RHC qui ont arrêté avant rupture	Effectif
≤à 3 mois	20
> 3mois	11

1-26- Données relative à la perte de la réponse hématologique complète

Perte de la RHC	Effectif
Oui	18
Non	12

1-27- Données relative à la réponse moléculaire :

RM	Effectif
Oui	34
Non	42

2-Service d'Hématologie CHU Frantz Fanon de Blida :

2-1- Données relative au Sexe :

Sexe	Effectif
Masculin	23
Féminin	28
Total	51

2-2- Données relative Age :

hommes : 23		femme:28	
Age (ans)		Age (ans)	
59	81	43	48
39	32	70	63
52	60	23	25
50	81	41	65
52	50	70	47
50	47	36	26
37	46	54	38
60	55	57	44
77	47	40	50
58	39	62	39
29	28	44	45
41		45	67
		27	45
		38	38

2-3-Données relative a la Wilaya :

Wilaya	Effectif
Alger	3
Blida	12
Médéa	5
Tipaza	8
Ain-Defla	9
Djelfa	8
Laghouat	2
Boumerdes	1
Chlef	3
Total	51

2-4- Données relative au niveau d'instruction :

Niveau d'instruction	Effectif
Non scolarisé	2
Primaire	3
Moyen	4
Secondaire	2
Universitaire	4

2-5-Présence de splénomégalie :

Splénomégalie	Effectif
SPM(+)	43
SPM(-)	8
Total	51

2-6-Nombre de globules blancs au diagnostic

Nb Gb é/mm ³				
24 740	136100	243 000	200000	94 000
140 500	550800	52 700	58000	277 000
70 000	66 000	236 000	162400	57 900
191 000	210900	141 500	35400	218 000
163 000	220000	262 500	54000	179 000
247 800	130500	118 000	57000	80 400
114 000	140000	104 700	186000	218 700
218 200	106000	34 220	216900	96 000
17939	183300	159 100	228300	214 200
143600	246600	163800	40000	191720
				45520

Nb Gb é/mm	Effectif
[5000-50000[6
[50000 -95000[9
[95000-140000[7
[140000-185000[10
[185000-230000[12
[230000-275000[5
[275000-320000[1
>320 000	1

2-7-Myélogramme :

Myélogramme	Effectif
Oui	49
Non	2

2-8-Diagnostic cytogénétique :

Dg Cytogénétique	Effectif
Oui	43
Non	8

2-9-Posologie initiale d'imatinib :

Dose initiale	Effectif
200 mg	1
400 mg	48
600 mg	2
Total	51

2-10-Posologie au moment d'étude :

Dose actuelle	Effectif
300 mg	1
400 mg	45
600 mg	1
Switch vers nilotinib	4
Total	51

2-11-Année début de traitement :

Année début TRT	Effectif
2015	1
2017	1
2018	7
2019	20
2020	6
2021	14
à juin 2022	2

2-12-Durée du traitement au moment de début de l'étude :

Durée (mois)	Effectif
[0 à 6[5
[6 à 12[7
[12 à 18[6
[18 à 24[4
[24 à 30[6
[30 à 36[10
>36	13

2-13- Durée du traitement au moment de clôture l'étude :

Durée (mois)	Effectif
[0 à 6[2
[6 à 12[8
[12 à 18[7
[18 à 24[5
[24 à 30[0
[30 à 36[13
> à 36	16

2-14-Arrêt de traitement :

Arrêt du TRT	Effectif
Oui	36
Non	15
Total	51

2-15-Cause d'interruption de traitement :

Raison d'arrêt du TRT	Effectif
Rupture	12
toxicité	16
toxicité+rupture	8
Total	36

2-16-Causes cumulée d'arrêt :

Raison d'arrêt du TRT	Effectif
Rupture	20
toxicité	24

2-17-Période d'arrêt de traitement par l'imatinib :

Moment	Effectif
avant mars 2020	0
mars 2020 à juin 2021	2
juin 2021 à juin 2022	20

2-18-Durée cumulée des patients arrêté leur traitement :

Durée cumulée d'arrêt	Effectif
1 à 15	7
16 à 30	6
31 à 60	4
61 à 90	3

2-19-Durée de traitement des patients ont été arrêté leur traitement au moment de la rupture de stock :

Durée (mois) au moment d'arrêt	Effectif
[0 à 6[7
[6 à 12[6
[12 à 18[4
[18 à 24[1
[24 à 30[1
[30 à 36[0
>36	1

2-20-Réponse hématologique de l'ensemble des patients :

RHC	Effectif
< à 3 mois	33
> à 3 mois	15
Absence de réponse	3

2-21-RHC avant la rupture des patients ayant interrompue leur traitement

RHC (patient arrêté TRT) avant rupture	Effectif
< à 3 mois	14
> à 3 mois	4
Absence de réponse	2

2-22-Perte de la RHC après la rupture :

Perte RHC après rupture	Effectif
Oui	9
Non	8
Absence	3

2-23-Réponse moléculaire :

Réponse moléculaire	Effectif
Oui	16
Non	35

Résumé

La leucémie myéloïde chronique (LMC), hémopathie maligne, a été révolutionnée par l'apparition des thérapies ciblées en 2000, avec l'imatinib comme chef de file.

Mais avec l'émergence de la COVID-19 et les ruptures de stock des médicaments notamment l'imatinib, prescrit en continu, qui en ont résulté, l'impact négatif sur les réponses thérapeutiques de ces patients atteints de LMC a été certain.

Le but de ce travail est de mettre en avant cette rupture et d'évaluer son impact sur les réponses au traitement des patients atteints de LMC. Pour cela, une étude rétrospective a été menée sur 127 patients répartis sur 2 services d'hématologie, celui du CLCC Zabana et celui du CHU Frantz Fanon de Blida.

Les résultats montrent qu'une proportion inhabituelle de patients (63 % au niveau du CLCC et 71 % au niveau du CHU) ont interrompu leur traitement au cours de la rupture de stock d'imatinib qui a été la plus sévère au cours du second semestre de 2021. Parmi eux 60 % ont perdu leur réponse hématologique complète au niveau du CLCC et 45 % au niveau du CHU.

Les évaluations moléculaires n'ayant pas été régulières, il n'a pas été possible de mettre clairement en avant l'impact de cette rupture sur les évaluations moléculaires.

Il est donc impératif que notre système de santé soit préparé à faire face à ce type de situations afin de ne pas faire perdre aux patients leur chance devant la maladie, qu'il s'agisse de LMC dont la prise en charge est assez spécifique et doit être adaptée à chaque patient, ou de toute autre pathologie.

L'objectif de notre travail est de mettre en évidence la rupture de stock d'imatinib, qui a été observée au cours de la pandémie COVID-19 et d'évaluer son impact sur la réponse au traitement des patients atteints de Leucémie Myéloïde Chronique (LMC).

Mots clés : Leucémie myéloïde chronique – Imatinib – Covid-19 – Pandémie – Réponse hématologique – Réponse moléculaire – Algérie.

ملخص

أحدث مرض سرطان الدم النخاعي المزمن وهو ورم خبيث في الدم ثورة في ظهور العلاجات المستهدفة في عام 2000 ، وكان إيماتينيب هو الرائد. ولكن مع ظهور كوفيد-19 ونفاد مخزون الأدوية الناتج، بما في ذلك إيماتينيب، كان التأثير السلبي على الاستجابات العلاجية لمرضى سرطان الدم النخاعي المزمن مؤكداً.

الهدف من هذا العمل هو تسليط الضوء على هذا النفاذ وتقييم تأثيره على الاستجابات لعلاج المرضى المصابين بسرطان الدم النخاعي المزمن. لهذا الغرض ، أجريت دراسة بأثر رجعي على 127 مريضاً موزعين على قسمين لأمراض الدم ، قسم مركز مكافحة السرطان زبانة وقسم المركز الاستشفائي الجامعي بالبلدية.

أظهرت النتائج أن نسبة غير عادية من المرضى (63% على مستوى مركز مكافحة السرطان و 71% على مستوى المركز الاستشفائي الجامعي بالبلدية) توقفوا عن علاجهم أثناء نفاد مخزون إيماتينيب الذي كان الأكثر شدة خلال الفصل الدراسي الثاني لعام 2021. ومن هؤلاء 60% فقدوا استجابتهم الدموية الكاملة على مستوى قسم مركز مكافحة السرطان و 45% على مستوى المركز الاستشفائي الجامعي.

نظرًا لأن التقييمات الجزئية لم تكن منتظمة ، لم يكن من الممكن إبراز تأثير هذا الفاصل بوضوح على التقييمات الجزئية.

لذلك من الضروري أن يكون نظامنا الصحي مستعدًا للتعامل مع هذا النوع من الحالات حتى لا يفقد المرضى فرصتهم في مواجهة المرض ، سواء كان سرطان الدم النخاعي المزمن ، حيث تكون إدارته محددة تمامًا ويجب تكييفها مع كل مريض ، أو أي أمراض أخرى.

الهدف من عملنا هو تسليط الضوء على نفاد مخزون إيماتينيب ، والذي لوحظ خلال وباء كوفيد-19 وتقييم تأثيره على الاستجابة لعلاج المرضى المصابين بسرطان الدم النخاعي المزمن.

الكلمات المفتاحية: سرطان الدم النخاعي المزمن - إيماتينيب - كوفيد-19 - جائحة - استجابة دموية - استجابة جزئية - الجزائر.

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML), a malignant hematological disease, was revolutionized by the appearance of targeted therapies in 2000, with imatinib as the leader. But with the emergence of COVID-19 and the resulting stock-outs of drugs, including imatinib, the negative impact on the therapeutic responses of these CML patients was certain.

The aim of this work is to highlight this rupture and to evaluate its impact on the responses to treatment of patients with CML. For this, a retrospective study was conducted on 127 patients spread over 2 hematology departments, that of the cancer center Zabana and that of the university hospital center Frantz Fanon of Blida.

The results show that an unusual proportion of patients (63% at the cancer center level and 71% at the university hospital center level) interrupted their treatment during the imatinib stock-out which was the most severe during the second semester of 2021. Of these, 60% lost their complete hematological response at the cancer center level and 45% at the university hospital center level.

Since the molecular evaluations were not regular, it was not possible to clearly highlight the impact of this break on the molecular evaluations.

It is therefore imperative that our health system be prepared to deal with this type of situation so as not to make patients lose their chance in the face of the disease, whether it is CML, the management of which is quite specific and must be adapted to each patient, or any other pathology.

The objective of our work is to highlight the stock-out of imatinib, which was observed during the COVID-19 pandemic and to assess its impact on the response to treatment of patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML).

Keywords: Chronic myeloid leukemia – Imatinib – Covid-19 – Pandemic – Hematological response – Molecular response – Algeria.