



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 pour de l'obtention du
Diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Session : juillet 2023

Soutenue par

ATTOU KENZA

Et

NADER AMINA

Devant le jury composé de :

- Présidente : **Dr. A. BRIKI Maitre-Assistante en Pharmacologie** – Université Blida 1
- Promotrice : **Pr. K. REGGABI Maitre de Conférences A en Pharmacologie** – Université Blida 1
- Membre : **Dr. A. CHENNOUFI Maitre-Assistante en Pharmacologie** – Université Blida 1
- Membre : **Dr. N. BAGHLI Maitre-Assistante en Pharmacologie** – Université Blida

REMERCIEMENTS

Tout d'abord on remercie Allah, le Tout-Puissant et Miséricordieux, pour nous avoir accordé la force, le courage et la patience nécessaires pour mener à bien ce modeste travail.

Et On est profondément reconnaissantes à toutes les personnes qui nous ont aidées tout au long de la réalisation de cette thèse.

Nous tenons à exprimer notre plus profonde gratitude envers notre promotrice, professeure K. REGGABI pour son encadrement exceptionnel, qui a été d'une qualité remarquable tout au long de la préparation de ce mémoire. Ses conseils éclairés, son soutien indéfectible, sa patience et son attention méticuleuse aux détails ont été des atouts inestimables pour notre travail. Nous sommes vraiment reconnaissantes pour sa disponibilité et sa rigueur, qui ont grandement contribué à la réussite de ce projet.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Dr. A. BRIKI, Dr. A. CHENNOUFI et Dr. N. BAGHLI, pour avoir accepté d'examiner notre travail et de l'honorer par leur présence.

Ainsi qu'à tous les médecins et pharmaciens qui nous ont ouvert leur porte et de nous avoir accueilli chaleureusement et sans hésitation ont partagé leurs retours d'expérience et savoir-faire pour accomplir en toute sérénité ce travail.

Nous souhaitons également remercier de tout cœur toutes les personnes qui ont participé, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère :

A mes chers parents, à qui je dois ma vie, ma réussite, qui ont toujours répondu à mes besoins et qui n'ont épargné aucun effort pour me rendre heureuse, m'encourager et soutenir. Votre amour inconditionnel et votre soutien m'ont aidé à surmonter les obstacles et à poursuivre mes rêves. Merci de tout mon cœur.

A mon frère qui a toujours été une source d'inspiration pour moi. Il a su me pousser à donner le meilleur de moi-même et à ne jamais abandonner. Tu es le meilleur frère du monde. Et ma petite sœur, qui a été une source d'inspiration et de motivation. De par sa curiosité, sa persévérance et sa joie de vivre.
Que Dieu les protège et leur offre la chance et le bonheur.

A mes cousines, ma tante et son mari qui ont toujours été présents pour moi durant mon parcours d'étude et ont toujours su me faire sentir chez moi. Je ne saurais jamais assez les remercier pour leur affabilité. Que Dieu leur prodigue une longue et joyeuse vie.

A tous mes amis, mes collègues pour leurs encouragements tout au long de cette aventure. Leur présence et leur aide ont été inestimables.

A ma chère binôme pour son amitié, sa générosité et sa présence à mes côtés. Je suis très ravie de partager avec toi ce moment unique de notre carrière.

A ceux qui malheureusement ont rendu l'âme, en particulier mes grands-parents, qu'ils reposent en paix.

A toute ma famille et toutes les personnes qui me sont chères.

KENZA

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Dédicace

Tout d'abord, Alhamdulillah de m'avoir permis de vivre ce beau moment.
J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail :

A mes chers parents Pour leur sacrifice, leur amour, leur tendresse, leurs encouragements et leur prière tout au long de mes études et de ma vie. Que ce travail soit à l'accomplissement de vos vœux tant allégué et le fruit de votre soutien infailible .Merci papa, merci maman que dieu, vous protège, vous prête une bonne santé, vous accorde une longue et heureuse vie à nos côtés, à fin que je puisse à mon tour vous combler.

À mes deux frères pour l'encouragement moral et ses contributions à mon bonheur .je vous exprime à travers ce mémoire mes sentiments de fraternité et d'amour .je vous souhaite tout le bonheur et la réussite qu'on puisse espérer.

À l'âme pure de ma chère consœur, elle restera toujours présente dans mon cœur. Que son âme repose en paix dans le paradis éternel.

À ma chère binôme, la réalisation de ce travail dur n'aurait pas été accomplie sans toi.

Je tiens particulièrement à adresser ma reconnaissance à toute ma famille, mes cousins et mes cousines.

À mes meilleurs amies pour tous les bons moments inoubliables qu'on a eu.

À toutes les personnes, enseignants, amis qui ont cru en moi, qui m'ont motivé et encouragé.

À tous qui m'ont aidé, et qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

AMINA

TABLE DE MATIERE

TABLE DES ILLUSTRATIONS	I
LISTE DES ABREVIATIONS	V
Introduction	1
Partie théorique	
1 Chapitre 1 : Thérapie ciblée et inhibiteurs de tyrosine kinase	4
1.1 Thérapie ciblée	4
1.2 Développement de la thérapie ciblée :	5
1.3 Types de traitements ciblés :	5
1.3.1 Anticorps monoclonaux :	6
1.3.2 Petites molécules :	6
1.4 Médicaments à petites molécules, les inhibiteurs de protéine kinase:	7
1.4.1 Tyrosines Kinases:	8
1.4.2 Récepteurs tyrosine kinase et leur mécanisme d'action :	8
1.4.3 Inhibiteurs de tyrosine kinase :	10
1.4.3.1 Structure générale des inhibiteurs de tyrosine kinase et leur mécanisme d'action:	11
1.4.3.2 Modalités d'inhibition et sélectivité des inhibiteurs tyrosine kinase :	12
2 Chapitre 2 : Inhibiteurs tyrosines kinase	14
2.1 Différents inhibiteurs de tyrosine kinase :	14
2.2 Inhibiteurs de la tyrosine kinase bcr- abl:	15
2.2.1 Imatinib :	15
2.2.1.1 Mécanisme d'action :	15
2.2.1.2 Pharmacocinétique:	16
2.2.1.3 Posologie et mode d'administration :	16
2.2.1.4 Effets indésirables :	16
2.2.1.5 Interactions médicamenteuses :	17
2.2.1.6 Précautions:	17
2.2.1.7 Résistance à l'Imatinib :	18
2.2.2 Autres inhibiteurs tyrosine kinase utilisés dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (tableau 1) :	18

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

2.2.2.1	Pharmacologie des inhibiteurs de tyrosine kinases autres que l'imatinib utilisés dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique	20
2.2.2.1.1	Mécanisme d'action :	20
2.2.2.1.2	Pharmacocinétique:	22
2.2.2.1.3	Posologie et mode d'administration:	24
2.2.2.1.4	Indications et contre-indication:	26
2.2.2.1.5	Effets indésirables :	28
2.2.2.1.6	Interactions médicamenteuses :	31
2.2.2.1.7	Suivi thérapeutique et précautions d'emploi :	34
2.3	Molécules les plus utilisées :	37
3	Chapitre 3 : Leucémie myéloïde chronique et son traitement par inhibiteurs tyrosine kinase	38
3.1	Histoire de la leucémie myéloïde chronique et de son traitement:	38
3.2	Leucémie myéloïde chronique :	39
3.2.1	Rappels :	39
3.2.1.1	Lignées lymphoïde et myéloïde :	39
3.2.1.2	Leucémie et leucémie myéloïde chronique :	40
3.3	Carcinogénèse :	41
3.4	Evolution de la Leucémie myéloïde chronique :	41
3.5	Mécanisme moléculaire :	42
3.6	Anatomopathologie et symptomatologie :	43
3.7	Epidémiologie et facteurs de risque :	43
3.8	Etiologie :	44
3.9	Diagnostic :	44
3.10	Prise en charge thérapeutique de la leucémie myéloïde chronique :	47
3.11	Recommandations pour le de traitement de la leucémie myéloïde chronique :	47
4	Chapitre 4 :	51
	Coût des inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique	51
4.1	Pharmaco-économie :	51
4.2	Coût des médicaments anticancéreux dans le monde :	54
4.3	Coût des inhibiteurs tyrosine kinase dans la LMC :	55
4.3.1	En Algérie :	55

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

4.3.2	En France :	56
4.3.3	En Asie :	57
4.3.4	En Amérique :	58
Partie pratique		
1	Présentation et objectifs :	61
2	Matériels et méthodes :	61
2.1	Matériels :	61
2.2	Méthodes :	62
2.2.1	Type d'étude :	62
2.2.2	Etapas :	62
3	Résultats et discussion :	66
3.1	Première partie : Détermination des différentes spécialités sur le marché algérien à travers le temps	66
3.2	Deuxième partie : Évolution des prix des spécialités pharmaceutiques contenant des ITK en Algérie	75
3.3	Troisième partie : Suivi et coût des traitements par ITK des malades traités pour LMC au niveau du service d'Hématologie du CHU Frantz fanon de Blida	80
3.3.1	Diagramme de flux :	80
3.3.2	Analyse descriptive de l'échantillon :	81
3.3.2.1	Sexe :	81
3.3.2.2	Age :	82
3.3.2.3	Répartition selon la wilaya	83
3.3.3	Données relatives au diagnostic	85
3.3.3.1	Diagnostic spécifique de la LMC :	85
3.3.3.2	Phase de la maladie	86
3.3.4	Données relatives au traitement :	87
3.3.4.1	Traitement initial	87
3.3.4.1.1	Premier traitement par ITK	87
3.3.4.1.2	Posologie initiale d'imatinib	89
3.3.4.1.3	Année de début de traitement par imatinib dans notre échantillon	91
3.3.4.1.4	Changement de posologie	93
3.3.4.1.4.1	Changement de posologie du traitement initial :	93
3.3.4.1.4.2	Causes du changement de posologie initiale	94

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

3.3.4.1.5	Switchs vers les inhibiteurs de tyrosine-kinases de seconde génération	96
3.3.4.1.5.1	Traitement de deuxième intention	96
3.3.4.1.5.2		97
3.3.4.1.5.3		99
3.3.4.1.5.4	Causes du switch	100
3.3.5	Coût du traitement :	101
3.3.5.1	Coût du traitement initial :	101
3.3.5.1.1	Coût du traitement quotidien et annuel :	101
3.3.5.1.2	Prix des Traitements quotidiens pour des posologies standards des trois inhibiteurs tyrosine kinases	109
3.3.5.2	Coûts des traitements après les switchs	110
3.3.6	Etat actuel des patients	116
	Conclusion générale	118
	Bibliographie	ix
	Annexes	xvii
	Résumé	xx

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

- **Figure 1** : Mode d'action des récepteurs kinases
- **Figure 2** : les récepteurs tyrosine kinase
- **Figure 3** : mode d'action des inhibiteurs tyrosine kinase
- **Figure 4** : mécanisme d'action d'un type d'itk
- **Figure 5** : grandes étapes de l'évolution du traitement de la leucémie myéloïde chronique
- **Figure 6** : Schéma de la production des cellules sanguin
- **Figure 7** : Etapes de la vie d'un médicament et études pharmaco économique
- **Figure 8** : Évolution des prix de l'imatinib 400 mg au fil des années
- **Figure 9** : Evolution des prix de l'imatinib 100mg au fil des années
- **Figure 10** : Évolution des prix du dasatinib 50 mg au fil des années.
- **Figure 11** : Évolution des prix du nilotinib 200 mg au fil des années.
- **Figure 12** : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Blida selon le sexe
- **Figure 13** : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida par tranche d'âge
- **Figure 14** : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida selon la wilaya
- **Figure 15** : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida selon le fait que le diagnostic spécifique LMC ait été effectué ou non
- **Figure 16** : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida en fonction de la phase de leur maladie au diagnostic.
- **Figure 17** : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida selon le traitement prescrit en première intention
- **Figure 18** : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida selon la posologie initiale d'imatinib prescrite
- **Figure 19** : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida en fonction de l'année du début de traitement par imatinib
- **Figure 20** : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida en fonction du changement de posologie du traitement initial ou non
- **Figure 21** : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida en fonction de la cause du changement de posologie initiale du traitement par l'imatinib
- **Figure 22** : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida selon le fait que le switch vers itk2 ait été effectué ou non
- **Figure 23** : Répartition des patients suivis au niveau du service d'Hématologie du CHU de Blida en fonction du nombre de switch vers ITK2
- **Figure 24** : Répartition du nombre de switches selon la molécule utilisée comme traitement de 2^{ème} intention
- **Figure 25** : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida en fonction de la cause du switch vers ITK2

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

- **Figure 26** : Coûts des traitements quotidiens initiaux par imatinib à 200 mg selon période
- **Figure 27** : Coûts des traitements annuels initiaux par imatinib à 200 mg selon période
- **Figure 28**: Coûts des traitements quotidiens initiaux par imatinib à 300 mg selon période
- **Figure 29** : Coûts des traitements annuels initiaux par imatinib à 300 mg selon période
- **Figure 30** : Coûts des traitements quotidiens initiaux par imatinib à 200 mg selon période
- **Figure 31** : Coûts des traitements annuels initiaux par imatinib à 400 mg selon la période
- **Figure 32** : Coûts des traitements quotidiens initiaux par imatinib à 600 mg selon la période
- **Figure 33** : Coûts des traitements annuels initiaux par imatinib à 600 mg selon période
- **Figure 34** : Coût du traitement quotidien par dasatinib à 100 mg selon la période
- **Figure 35** : Coût du traitement annuel par dasatinib à 100 mg selon la période
- **Figure 36** : Coût du traitement quotidien par nilotinib selon la période en 2018 -2023
- **Figure 37** : Coût du traitement annuel par nilotinib selon la période en 2018 -2023
- **Figure 38** : comparaison des prix des Traitements quotidiens pour des posologies standards des trois inhibiteurs tyrosine kinases étudiés princeps et génériques
- **Figure 39** : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 1
- **Figure 40** : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 2
- **Figure 41** : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 3
- **Figure 42** : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 4
- **Figure 43** : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 5
- **Figure 44** : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 6
- **Figure 45** : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 7
- **Figure 46** : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 8
- **Figure 47** : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 9
- **Figure 48** : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida en fonction de leurs états actuels

TABLEAUX

- **Tableau 1** : Caractéristiques des inhibiteurs tyrosine kinase autres que l'imatinib utilisés dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique
- **Tableau 2** : Mécanisme d'action des différents inhibiteurs tyrosine kinase

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

- **Tableau 3** : Propriétés pharmacocinétique des différents inhibiteurs de tyrosine kinase
- **Tableau 4**: Posologie et le mode d'administration des différents inhibiteurs tyrosine kinase
- **Tableau 5**: Indications et contre-indications des différents ITK
- **Tableau 6** : Effets indésirables des différents itks
- **Tableau 7** : Interactions médicamenteuses des différents itks
- **Tableau 8**: Suivi thérapeutique et précautions d'emploi des divers ITK
- **Tableau 9** : Différentes phases de la leucémie myéloïde chronique
- **Tableau 10** : Diagnostic de la leucémie myéloïde chronique par différentes techniques
- **Tableau 11** : Choix de l'ITK pour la LMC en phase chronique selon les recommandations de l'ELN
- **Tableau 12** : Différentes spécialités d'Imatinib enregistrées en Algérie en Algérie à juin 2022
- **Tableau 13** : Différentes spécialités du Dasatinib enregistrées en Algérie à juin 2022
- **Tableau 14** : Différentes spécialités du Nilotinib enregistrées en Algérie à juin 2022
- **Tableau 15** : évolution des prix des ITK en Algérie au fil des années
- **Tableau 16** : données relatives au sexe des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Blida
- **Tableau 17** : Données relatives à l'âge des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida
- **Tableau 18** : Données relatives a la wilaya de résidence des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU
- **Tableau 19** : données sur les patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida relatives au fait que le diagnostic spécifique LMC ait été effectué ou non
- **Tableau 20** : données relatives à la phase de la maladie des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida, lors du diagnostic de LMC
- **Tableau 21** : données relatives au traitement de première intention des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida
- **Tableau 22** : données sur la posologie initiale d'imatinib prescrite aux patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida.
- **Tableau 23** : données relatives à l'année du 1er traitement par imatinib des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida.
- **Tableau 24** : données relatives au nombre de patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida, qui ont fait un changement de posologie du traitement initial
- **Tableau 25** : données sur la cause du changement de posologie initiale du traitement par l'imatinib des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida
- **Tableau 26** : données sur La répartition des patients selon que le switch vers ITK2 a été effectué ou non
- **Tableau 27** : données sur la répartition de ces patients en fonction du nombre de switches.
- **Tableau 28** : Répartition du nombre de switchs selon la molécule utilisée comme traitement de 2^{ème} intention

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

- **Tableau 29** : données sur la Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida en fonction de la cause du switch vers ITK2
- **Le tableau 30** : données relatives aux états actuels des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida

ANNEXES

- **Annexe 1** : Fiche patient utilisée dans la partie pratique.
- **Annexe 2** : Tableau sur l'évolution des prix des ITK en Algérie au fil des années.

LISTE DES ABREVIATIONS

- **ABL:** Gène Abelson
- **abl :** Protéine Abelson
- **ADN:** acide désoxyribonucléique
- **ALK:** kinase du lymphome anaplasique
- **ARNm:** Acide Ribonucléique messenger
- **ASCinf:** Aire Sous la Courbe jusqu'à l'infini
- **ATC:** anatomique, thérapeutique et chimique (classification)
- **ATP:** Adénosine Triphosphate
- **ATU:** Autorisations Temporaires d'Utilisation
- **bcr-abl:** Break-point Cluster Region-Abelson (protéine de fusion)
- **BCR-ABL :** Break-point Cluster Region-Abelson (gène de fusion)
- **BCRP :** breast cancer résistance protéin
- **CBNPC:** cancer bronchique non à petites cellules
- **CHU:** centre hospitalo-universitaire
- **C_{MAX} :** Concentration Plasmatique au Pic
- **CPK :** créatine phosphokinase
- **CSH :** cellules souches hématopoïétiques
- **CYP3A4:**Cytochrome P3A4
- **CYP2C9:** Cytochrome P2C9
- **CYP2C19:** Cytochrome P2C19
- **DCI:** Dénomination commune internationale

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

- **ECG:** électrocardiogramme
- **EGFR:** Epidermal growth factor receptor
- **ELN:** European leukemia net
- **ELTS:** EUTOS Long-Term Survival
- **FDA:** Food and drug administration
- **FISH:** Hybridation in situ fluorescente
- **FLT3:** Fms-like tyrosine kinase 3 , recepteur tyrosine kinase
- **G :** generique
- **GAT-LMC:** Groupe de travail Algérien sur la Leucémie Myéloïde Chronique
- **GIST:** Tumeurs Stromales Gastro- Intestinales
- **H2:** histamine type 2
- **INCa:** Institut national du cancer en France
- **INR:** international Normalized Ratio
- **IPP:** Inhibiteur de la Pompe à Proton
- **IPK:** inhibiteurs de protéines kinases
- **ISTK:** inhibiteurs de sérine/thréonine kinase
- **ITK:** inhibiteurs de tyrosine kinase
- **KIT:** Human receptor tyrosine-kinase ou stem cell factor receptor
- **LMC-PC:** leucemie myeloide chronique ,phase chronique
- **LAL:** Leucémie Aiguë Lymphoblastique
- **LTD:** Limited
- **MMR:** Réponse Moléculaire Majeure
- **MSPRH:** ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

- **mTOR**: une protéine qui régule la croissance et la division cellulaire
- **NFS**: Numération Formules Sanguines.
- **NNAPP**: Nomenclature Nationale algérienne des Produits Pharmaceutiques.
- **P**: princeps
- **PCH**: pharmacie centrale des hôpitaux
- **P-gp** : glycoprotéine P
- **Ph+**: chromosome Philadelphie positif
- **PCR**: Réaction en chaîne par polymérase
- **PDGFR**: Platelet-derived growth factor receptors
- **QT**: quart en anglais
- **RT-PCR**: Reverse Transcriptase PCR
- **RTK**: récepteurs de tyrosine kinase
- **SH2**: src homology 2
- **SRC**: Src cellulaire ; prononcé « sarc », comme il est l'abréviation de sarcome
- **TFR**: Treatment Free Remission
- **TGF- α** : Transforming growth factor alpha
- **TP**: temps de prothrombine
- **TK**: tyrosine kinase
- **VEGF**: Vascular endothelial growth factor

Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) ou de leucémie myélogène est une maladie causée par une altération chromosomique. Il s'agit d'un cancer rare pour lequel le taux d'incidence mondial annuel est de 1/100 000 chez l'homme et de 0,6/100 000 chez la femme.

Dans les années 2000, l'arrivée sur le marché des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) a révolutionné la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Les ITK tels que l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ont permis d'obtenir des réponses supérieures à celles obtenues avec les précédents traitements tels que les chimiothérapies. Ce traitement ambulatoire est généralement bien toléré.

Cependant, malgré ces résultats prometteurs, l'utilisation des ITK a ses limites. En effet, ces traitements ne permettent pas d'éliminer complètement la maladie et l'apparition de mutants résistants a conduit les chercheurs à explorer de nouvelles pistes thérapeutiques telles que le bosutinib, le radotinib, le ponatinib et l'asciminib.

Le traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) est une option thérapeutique importante pour les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC). Cependant, le coût élevé de ces traitements peut constituer un obstacle majeur pour de nombreux patients, en particulier dans les pays à faible revenu. Bien que les coûts des médicaments anticancéreux varient considérablement d'un pays à l'autre, ils restent une charge financière importante en Algérie et dans le monde entier.

Le coût élevé des ITK reste un problème majeur pour leur disponibilité et leur utilisation à grande échelle. C'est ce qui nous a poussés à nous intéresser à ce volet dans cette étude.

L'objectif principal de notre travail est d'étudier l'évolution des prix et des coûts des traitements par les ITK disponibles en Algérie, chez des patients atteints de LMC.

Secondairement, nous visons à faire ressortir les différentes spécialités à base d'ITK disponibles en Algérie à travers le temps et de présenter une étude rétrospective relative au suivi du traitement des patients atteints de LMC au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida, en faisant notamment ressortir les molécules utilisées en première et seconde intention ainsi que les coûts des traitements de ces patients.

Afin de détailler cela, ce manuscrit est scindé en deux parties : une partie théorique et une partie pratique.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

La revue bibliographique est divisée en quatre chapitres. Le premier sera consacré à une vue d'ensemble des thérapies ciblées.

Le chapitre 2 portera sur les différentes molécules utilisées dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et leur mode d'action, avec un accent particulier sur les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), les médicaments les plus couramment utilisés pour traiter cette maladie. Les effets secondaires courants des ITK seront également abordés.

Le chapitre 3 se concentrera sur la LMC. Le détail du traitement de cette pathologie par les ITK sera présenté ainsi que les recommandations nationales et internationales.

Enfin, le chapitre 4 sera consacré aux coûts des médicaments anticancéreux dans le monde, en se concentrant sur les inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés dans le traitement de la LMC en Algérie et dans le monde.

Le deuxième volet de cette étude, qui est la partie pratique, est divisé en trois parties. La première partie se concentre sur l'étude des ITK disponibles en Algérie. La seconde partie s'intéresse au prix de ces ITK en Algérie. Enfin, la troisième partie se concentre principalement sur les coûts des différents traitements par ITK chez des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Blida.

Les résultats de cette étude contribueront à améliorer la compréhension de la situation actuelle des traitements de la LMC en Algérie et pourraient aider à orienter les futures décisions en matière de santé publique dans ce domaine.

Partie théorique

1 Chapitre 1 : Thérapie ciblée et inhibiteurs de tyrosine kinase

Grâce à la compréhension des processus tumoraux et à des recherches pharmacologiques approfondies, de nouvelles molécules visant à moduler l'environnement tumoral ont été développées (56).

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), disponibles sur le marché depuis les années 2000, ont révolutionné la prise en charge de nombreux cancers. Aujourd'hui, il existe plus de 30 inhibiteurs de protéine kinase sur le marché, et plus du double sont au stade de développement clinique, témoin du fort dynamisme de la recherche oncologique. Leur principal mécanisme d'action permet de cibler leurs effets, réduisant ainsi les événements indésirables, par rapport à la chimiothérapie cytotoxique, qui manque de spécificité d'action. Ces nouvelles molécules présentent également l'avantage d'être administrées par voie orale et donc de pouvoir être utilisées en ambulatoire, ce qui est à la fois économiquement bénéfique et améliore le confort de vie du patient (26).

1.1 Thérapie ciblée

Le traitement du cancer est un sujet de recherche brûlant à l'heure actuelle. La chimiothérapie et la thérapie ciblée sont deux modalités importantes de traitement du cancer. Après la radiothérapie, la chimiothérapie en 1930, bien que toxique pour les cellules saines, était encore le seul traitement des tumeurs malignes.

La non spécificité de cette thérapie qui participe à la destruction de tous les types de cellules, a conduit à la recherche d'une nouvelle classe de thérapies anticancéreuses dites ciblées : ciblent des molécules spécifiques afin d'inhiber le développement de cellules cancéreuses, sans affecter les cellules saines.

La thérapie ciblée est un traitement spécifique qui utilise des médicaments capables de bloquer la synthèse, la croissance et la propagation de biomolécules spécifiques impliquées dans le développement du cancer. Elle comprend les hormonothérapies, inhibiteurs de la transduction du signal, modulateurs de l'expression génique, inducteurs de l'apoptose, inhibiteurs de l'angiogenèse, immunothérapies et molécules d'administration de toxine (76).

1.2 Développement de la thérapie ciblée :

Les thérapies ciblées ciblent les molécules qui donnent le signaux aux cellules cancéreuses pour pousser à développer ou se diviser. En ciblant ces molécules, les médicaments bloquent leurs signaux et empêchent les cellules cancéreuses de se développer et de se propager tout en causant un minimum de dommages aux cellules normales(71).

La thérapie ciblée ne fonctionne que si les cellules cancéreuses ont une cible pour le gène ou la protéine que le médicament tente de bloquer. Par conséquent, elle n'est pas administrée à tous les patients atteints de cancer. Toute personne recevant une thérapie ciblée doit d'abord passer certains tests pour voir si sa tumeur a ces cibles. Cependant, même si une cible spécifique existe chez une personne, cela ne signifie pas que la thérapie ciblée sera efficace. Ce peut être parce que la protéine ou le gène ciblé par le traitement n'est qu'en partie responsable de la croissance de la tumeur. Les thérapies ciblées seules ne guérissent pas souvent le cancer, mais elles sont très utiles lorsqu'elles sont associées à d'autres types de traitements contre le cancer, comme la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie (50).

1.3 Types de traitements ciblés :

Ces traitements sont des médicaments qui ciblent des molécules spécifiques comme les protéines présentes dans les cellules cancéreuses. C'est ce qui est appelé « thérapie de ciblage moléculaire ».

Ce type de thérapie est utilisé pour traiter certains cancers notamment. La croissance du cancer est alors entravée, à un rythme lent ; les cellules cancéreuses sont détruites et les symptômes causés par le cancer soulagés (29).

L'Hormonothérapie est également considérée comme une thérapie ciblée. Il s'agit de médicaments hormonaux qui empêchent les hormones telles que l'œstrogène, la progestérone et la testostérone de se lier aux récepteurs qui aident les cellules cancéreuses à se développer. Mais la plupart des thérapies ciblées sont des anticorps monoclonaux ou des médicaments à petites molécules.

1.3.1 Anticorps monoclonaux :

Les anticorps monoclonaux sont des variantes de protéines du système immunitaire, fabriquées en laboratoire. Ils sont gros et ne pénètrent pas facilement dans les cellules. Ces anticorps bloquent une cible située à l'extérieur d'une cellule cancéreuse. Souvent, la cible est un autre type de protéine. Ils le font en reconnaissant et en se liant à une protéine, l'empêchant d'exercer sa fonction. Les anticorps monoclonaux peuvent également aider les médicaments de chimiothérapie et les radiations à atteindre et à détruire les cellules cancéreuses, en se fixant à une protéine à la surface de la cellule afin que les cellules cancéreuses puissent absorber les médicaments de chimiothérapie ou les radiations. Les anticorps monoclonaux sont généralement administrés par injection intraveineuse. Pour les reconnaître facilement, leur nom se termine toujours par «mab» (30).

1.3.2 Petites molécules :

Ces médicaments sont constitués de molécules plus petites que les anticorps. Les petites molécules pénètrent facilement dans les cellules. Elles se lient à des protéines intracellulaires et bloquent leur action. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase sont un exemple de ce type de traitement qui sont aussi appelés inhibiteurs de la transduction des signaux(55).

Les médicaments ciblés sont également regroupés en fonction de la protéine qu'ils ciblent ou de leur fonction. Certains médicaments ciblés appartiennent à plusieurs groupes (42). Suivant cette classification, ces médicaments peuvent être regroupés comme suit:

- **inhibiteurs de l'EGFR:**

c'est des médicaments qui ciblent le récepteur du facteur de croissance épidermique situé sur la surface des cellules, qui est impliqué dans la régulation de la croissance, de la différenciation et de la survie cellulaires, et sa surexpression ou sa mutation est associée à la croissance tumorale. Les inhibiteurs de l'EGFR sont utilisés pour traiter certains cancers, tels que le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer colorectal métastatique et certains cancers de la tête et du cou. Ils peuvent être administrés seuls ou en association avec d'autres traitements. Il existe différents types d'inhibiteurs de l'EGFR, tels que les inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR et les anticorps monoclonaux ciblant l'EGFR (53, 55).

- **inducteurs d'apoptose:**

Pour certaines cellules cancéreuses, les signaux qui leur disent de se détruire sont erronés. Les inducteurs d'apoptose aident à réinitialiser ces signaux, ils endommagent certaines protéines ou enzymes qui aident les cellules à se développer et à survivre. Les inducteurs d'apoptose peuvent également faciliter la destruction des cellules cancéreuses par la chimiothérapie.

- **Inhibiteurs de l'angiogénèse:**

Une tumeur a besoin de développer de nouveaux vaisseaux sanguins, pour croître, c'est ce qu'on appelle "l'angiogénèse", Les médicaments anti angiogéniques empêchent alors la formation de ces nouveaux vaisseaux sanguins, afin de couper l'apport en sang de la tumeur, ainsi sa croissance (72).

1.4 Médicaments à petites molécules, les inhibiteurs de protéine kinase:

Il s'agit majoritairement d'inhibiteurs de tyrosine-kinases parmi les inhibiteurs de protéines-kinases en général. Ces inhibiteurs de kinase sont une grande classe de médicaments antinéoplasiques qui ciblent prétendument les protéines kinases. Bien que la plupart des inhibiteurs de kinase soient utilisés pour traiter le cancer, certains sont également utilisés pour des affections bénignes telles que la dégénérescence maculaire, la polyarthrite rhumatoïde et la fibrose pulmonaire idiopathique.

En général, ils sont réservés aux affections graves, progressives, débilantes ou potentiellement mortelles. Ils sont classés sous le code L01EX dans le système ATC, qui comprend les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et les inhibiteurs de sérine/thréonine kinase (ISTK), également appelés inhibiteurs de mTOR. Grâce à leur structure et leur composition, les inhibiteurs de kinase sont capables de traverser les membranes cellulaires et d'atteindre leurs cibles intracellulaires (58).

1.4.1 Tyrosines Kinases:

Les protéines de type tyrosine kinases (TK) sont des régulateurs majeurs des voies de signalisation intracellulaires qui sont essentielles pour la survie et le développement des cellules. Leur activité est souvent régulée par des mécanismes d'autocontrôle assurant la répression du domaine catalytique(67).

Les tyrosines kinases (TK) sont des enzymes qui peuvent constituer la partie intracellulaire d'un récepteur ou être solubles dans le cytosol. Elles jouent un rôle majeur dans la signalisation cellulaire en aval des facteurs de croissance. Elles jouent donc un rôle crucial dans la propagation du signal. Toute perturbation de l'activité kinase peut entraîner des anomalies dans la signalisation, qui sont associées au développement de tumeurs.

En général, l'activité kinase accrue peut être la cause de la transformation des cellules, soit en raison de modifications intrinsèques de la kinase, soit en raison de modifications des voies de signalisation en amont.

1.4.2 Récepteurs tyrosine kinase et leur mécanisme d'action :

Les récepteurs tyrosine kinase sont des protéines transmembranaires qui transmettent des signaux cellulaires à l'intérieur de la cellule en réponse à la liaison de ligands spécifiques, tels que les facteurs de croissance. Lorsqu'un ligand se lie au récepteur tyrosine kinase, cela provoque la formation d'un dimère de récepteurs qui active les domaines tyrosine kinase intracellulaires des récepteurs.

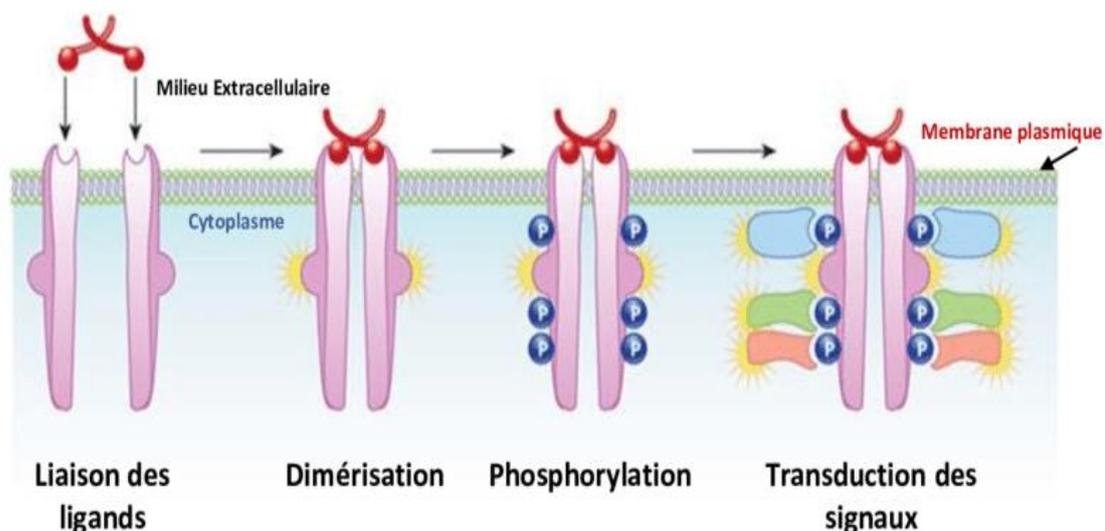


Figure 01 : Mode d'action des récepteurs kinases

L'activation des domaines tyrosine kinase entraîne la phosphorylation de résidus de tyrosine sur les récepteurs et la formation de sites de liaison pour des protéines adaptatrices. Ces protéines adaptatives se lient ensuite aux récepteurs phosphorylés, créant des complexes de signalisation qui activent une cascade de voies de signalisation cellulaire.

L'activité tyrosine kinase est localisée soit au niveau de la partie intracellulaire du récepteur qui s'auto phosphorylé lors de l'activation par le ligand (récepteurs à tyrosine kinase intrinsèque).

A l'état de monomère le récepteur est inactif, et se transforme en homodimère lorsqu'un ligand s'y fixe sur la partie extracellulaire. Dans cet état, le domaine tyrosine kinase d'un monomère peut phosphoryler les tyrosines du second monomère : on peut parler d'autophosphorylation controlatérale.

Les seconds messagers vont alors pouvoir être activés par le récepteur. Ce sont tous des protéines qui ont en commun une structure, le SRC (Src cellulaire; prononcé « sarc », comme il est l'abréviation de sarcome), est une protéine tyrosine kinase non réceptrice qui, chez l'homme, est codée par le gène SRC] homology 2 (SH2) , qui leur permet de reconnaître les tyrosines phosphorylées afin d'être activés par le RTK, ce domaine SH2 est présent dans plus de 100 protéines et hautement conservé dans l'évolution, joue un rôle important dans la transduction du signal au sein de la cellule. L'une des protéines les plus remarquables abritant ce domaine est l'oncoprotéine src. Comme tout signal, celui des RTK phosphorylés doit être inactivé sans quoi la transduction est bloquée : elle se fait rapidement, par l'intermédiaire de tyrosines phosphatases qui enlèvent les phosphates sur les tyrosines du RTK (30, 70, 6).

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

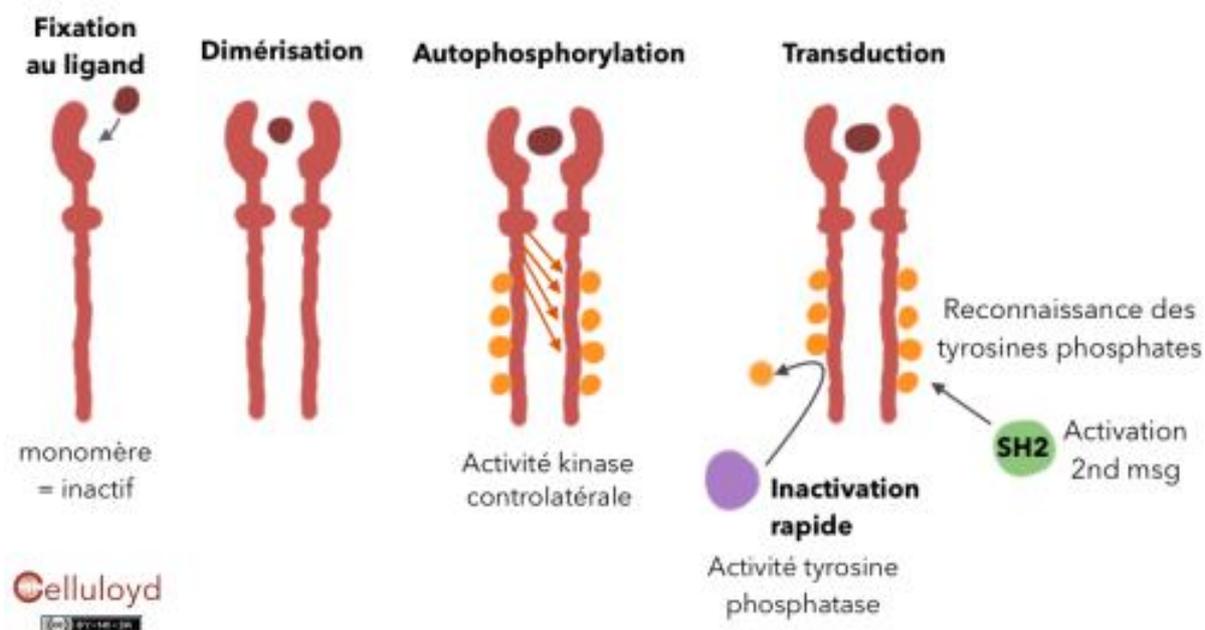


Figure 02 : les récepteurs tyrosine kinase

Ces voies de signalisation cellulaires peuvent conduire à la régulation de la croissance cellulaire, de la prolifération et de la survie cellulaire. Les récepteurs tyrosine kinase sont donc impliqués dans des processus biologiques clés tels que la différenciation cellulaire, la cicatrisation des plaies et la régulation de l'immunité.

Les récepteurs tyrosine kinase peuvent être altérés dans le cadre de diverses maladies, telles que le cancer. Dans certains cas, les récepteurs tyrosine kinase peuvent subir des mutations de manière à ce qu'ils soient activés en permanence, ce qui conduit à une prolifération cellulaire incontrôlée. Les médicaments inhibiteurs de tyrosine kinase sont utilisés pour bloquer la signalisation des récepteurs tyrosine kinase et inhiber la croissance et la prolifération des cellules tumorales.

1.4.3 Inhibiteurs de tyrosine kinase :

Le cancer peut être causé par différents mécanismes cellulaires, comme la surexpression de facteurs de croissance tels que VEGF ou TGF- α , la dérégulation de kinases comme ABL ou EGFR, la perte de fonction suppressive de tumeurs ou l'activation d'oncogènes.

Dans le traitement du cancer, les thérapies combinées ciblant à la fois les kinases et d'autres cibles, comme l'ADN, se sont souvent révélées plus efficaces que les médicaments seuls.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

À l'exception de la leucémie myéloïde chronique qui est causée par un seul gène muté, Dans la plupart des cas, les cancers sont causés par des mutations cumulées de plusieurs gènes. Cependant, ces gènes travaillent souvent ensemble, ce qui donne l'espoir que le ciblage d'une voie pourrait être efficace dans le traitement de la maladie.

Les protéines kinases sont devenues des cibles importantes pour la conception de médicaments anticancéreux en raison de leur rôle dans la signalisation cellulaire et leur implication dans les processus tumoraux. Deux autres facteurs ont contribué à leur importance en tant que cibles médicamenteuses : leur rôle dans la prolifération et leur potentiel de ciblage sélectif (78).

1.4.3.1 Structure générale des inhibiteurs de tyrosine kinase et leur mécanisme d'action:

La plupart des itk sont des médicaments qui inhibent compétitivement l'ATP. Leur structure ressemble à celle de l'adénine, avec des cycles azotés, et leur nom de médicament se termine généralement par "-nib". D'autres itk se lient à une protéine cytoplasmique pour former un complexe qui recrute la protéine kinase cible et l'empêche de fonctionner, ce qui les rend des inhibiteurs indirects de la protéine kinase. Deux exemples de ces itk sont l'everolimus et le temsirolimus, qui sont des analogues de la rapamycine, un antibiotique naturel également connu sous le nom de sirolimus. En théorie, ces itk ont moins d'effets secondaires car leur cible est moins fréquemment présente que le site de fixation à l'ATP (69).

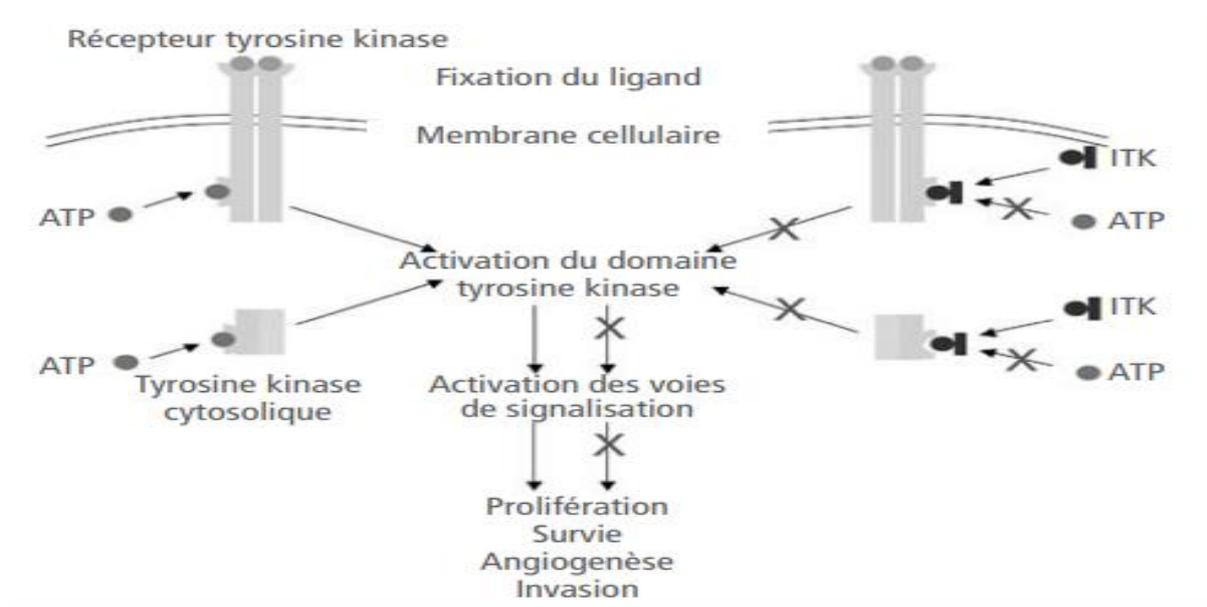


Figure 3 : mode d'action des inhibiteurs tyrosine kinase

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

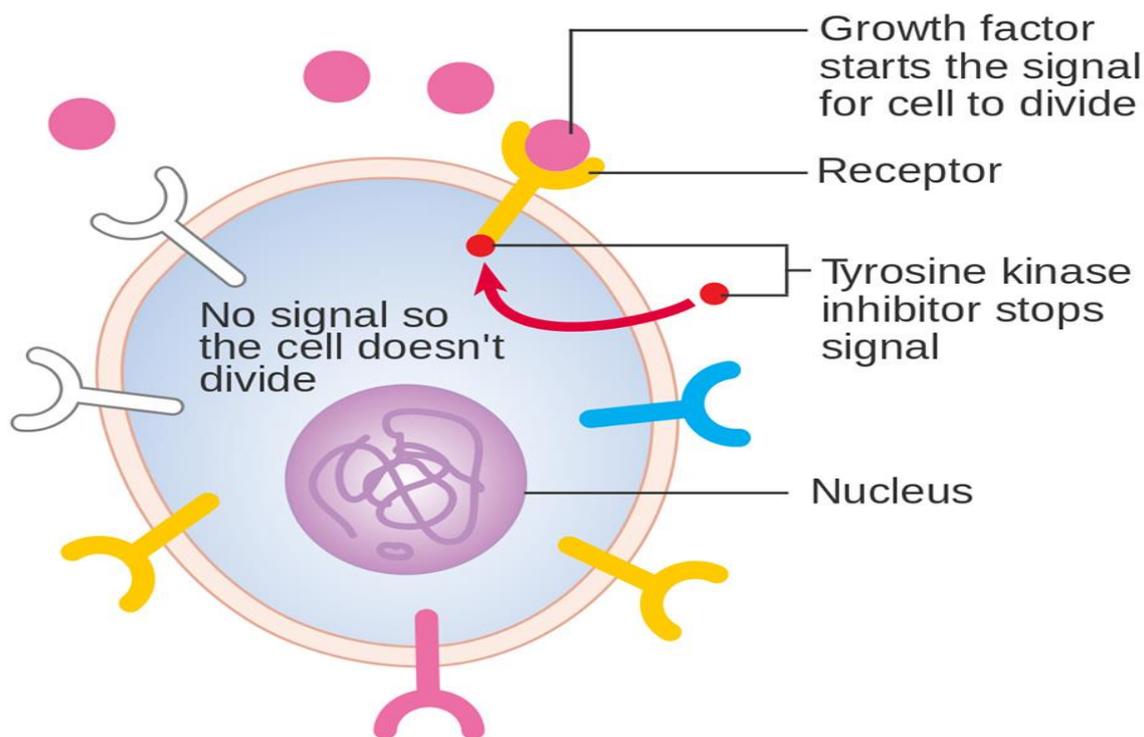


Figure 4: mécanisme d'action d'un type d'itk

Sur cette figure, il est représenté en rouge un inhibiteur de protéine kinase qui entre en compétition avec l'ATP sur son site de fixation. La protéine substrat ne peut pas être phosphorylée et donc activée.

D'autre part l'IPK peut recruter une protéine cytoplasmique en formant un complexe inhibiteur. La protéine kinase cible sera inhibée par ce complexe.

1.4.3.2 Modalités d'inhibition et sélectivité des inhibiteurs tyrosine kinase :

Les inhibiteurs de protéines kinases (IPK) utilisés en oncologie sont des médicaments qui se lient au domaine kinase d'une ou plusieurs protéines kinases d'intérêt, appelées « on-target », pour interrompre la signalisation cellulaire et rétablir le contrôle du processus cellulaire.

La spécificité de ces médicaments dépend du type de site de liaison de l'inhibiteur utilisé. Les IPK de type I se lient au site de liaison de l'ATP de la protéine kinase, qui est un site très conservateur ce qui entraîne une faible sélectivité des médicaments (48).

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Les IPK de type II se fixent à la poche hydrophobe adjacente au site de liaison à l'ATP et sont plus sélectifs. Les IPK de type III se lient à un résidu de cystéine qui peut être situé de façon variable dans le site de liaison de l'ATP, ce qui est très sélectif pour une seule protéine kinase(72).

Certains médicaments inhibiteurs antagonistes sont réversibles, mais également se fixent de façon covalente à leur cible. La sélectivité des IPK est importante pour éviter toute toxicité supplémentaire. Cependant, étant donné que les protéines kinases sont nombreuses et réparties dans tout l'organisme, la spécificité d'un IPK pour une cible d'intérêt est relative. Par exemple, le dasatinib a été développé pour inhiber spécifiquement la protéine kinase mutante BCR-ABL, mais il présente également une propension non négligeable d'interaction avec d'autres cibles en raison de son type d'inhibition. La connaissance de la sélectivité des IPK pour certaines cibles est primordiale pour comprendre leur efficacité et leur profil d'effets indésirables.

2 Chapitre 2 : Inhibiteurs tyrosines kinase

En cancérologie, les ITK sont des médicaments très prometteurs qui ciblent des enzymes appelées tyrosines kinases (TK), impliquées dans le développement et la propagation des cancers. Quand ces enzymes sont anormalement activées par des mutations génétiques, elles favorisent la croissance et la survie des cellules tumorales. Les ITK bloquent l'action de ces enzymes et ont montré une efficacité clinique dans plusieurs types de cancers. Ils sont plus sélectifs, plus efficaces et moins toxiques que les chimiothérapies classiques, car ils affectent spécifiquement des cibles impliquées dans la prolifération et la différenciation des cellules cancéreuses et épargnent les cellules normales (57).

2.1 Différents inhibiteurs de tyrosine kinase :

Les ITK sont des médicaments qui bloquent des enzymes impliquées dans le développement des cancers. Depuis 2001, quand l'imatinib a été approuvé par la FDA pour traiter la leucémie myéloïde chronique, de nombreux ITK efficaces, puissants et bien tolérés, ayant une ou plusieurs cibles, telles que les inhibiteurs de l'EGFR, inhibiteurs du VEGFR, inhibiteurs de la kinase du lymphome anaplasique (ALK) et inhibiteurs de Bcr-Abl ...etc, ont été développés, contribuant à la réalisation d'une médecine de précision anticancéreuse, basée sur les caractéristiques des modifications génétiques de chaque patient (61).

Les ITK ont permis d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients. Ils ont aussi changé le paradigme du traitement de diverses tumeurs solides.

Quelques exemples d'inhibiteurs de tyrosine kinase sont cités ci-dessous :

-Erlotinib : cible le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et est utilisé dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et du cancer du pancréas.

-Gefitinib : cible également l'EGFR et est utilisé dans le traitement du CBNPC.

-Sunitinib : cible plusieurs récepteurs à tyrosine kinase tels que VEGFR, PDGFR, FLT3 et Kit. Il est utilisé dans le traitement du GIST et du cancer du rein.

-Sorafenib : cible le VEGFR, le PDGFR, le FLT3 et d'autres récepteurs. Il est utilisé dans le traitement du carcinome hépatocellulaire, du cancer du rein, du cancer différencié de la thyroïde.

-Imatinib : cible le PDGFR, le BCR-ABL, le Flip 1 et le Kit. Il est utilisé en hématologie pour traiter la leucémie myéloïde chronique (LMC), la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et le GIST (50).

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Les tyrosines kinases exécutent leurs fonctions biologiques en contrôlant une variété de réponses cellulaires, Au cours de ces dernières années, la recherche s'est concentrée sur les tyrosines kinases associées au cancer en raison de leurs contributions essentielles au développement et à l'agressivité des tumeurs malignes humaines par le biais des effets pathologiques sur le comportement cellulaire. Le premier inhibiteur de protéine kinase dont l'utilisation a été autorisée était un inhibiteur de tyrosine kinase. Il s'agit de l'imatinib qui a été suivi de plus d'une douzaine d'autres dans les 10 années suivantes. Aujourd'hui, plusieurs sont disponibles dans le monde entier et d'autres en cours de développement dans le cadre d'essais cliniques. Leur utilisation dans d'autres maladies devrait être approuvée mais dans ce chapitre, notre attention sera portée sur les traitements de la leucémie myéloïde chronique (LMC) par des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le BCR-ABL(61).

2.2 Inhibiteurs de la tyrosine kinase bcr- abl:

2.2.1 Imatinib :

L'imatinib est le chef de file des inhibiteurs de tyrosine kinase. Il a été découvert par hasard en sélectionnant aléatoirement des inhibiteurs de la protéine kinase C alpha. C'est un itk de première génération qui cible spécifiquement les tyrosines kinases Abl, PDGFR et c-kit. Il est considéré comme un traitement de référence pour les adultes et les enfants atteints de LMC à chromosome Philadelphie positif et pour les patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes porteuses de mutations de kit non résécables et/ou métastatiques(51).

2.2.1.1 Mécanisme d'action :

L'imatinib est un médicament qui empêche la fixation de l'ATP au niveau du site catalytique de la protéine kinase, empêchant la phosphorylation du substrat et bloquant le signal de transduction. Il interagit avec la protéine Abl en se liant à un résidu Tyrosine, entraînant une conformation inactive de la protéine. L'imatinib est spécifique, et n'inhibe que deux autres tyrosines kinases : PDGFR et c-Kit. Cependant, il ne peut pas éradiquer complètement les cellules leucémiques et guérir complètement la LMC (38).

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

2.2.1.2 Pharmacocinétique:

L'Imatinib est un médicament bien absorbé par voie orale avec une biodisponibilité élevée d'environ 98%, sans effet de premier passage hépatique. Sa pharmacocinétique est linéaire de 25 mg à 1 g, et le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est de 2 à 4 heures. Environ 95% de l'Imatinib se lie aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Il subit un métabolisme hépatique important formant notamment un métabolite actif, le N-desmethyl Imatinib, éliminé principalement par la bile. Sa clairance totale varie de 180 à 240 ml/min et sa demi-vie moyenne d'élimination est de 15 à 20 heures. Un dysfonctionnement hépatique peut entraîner une plus grande variabilité des concentrations plasmatiques(51).

2.2.1.3 Posologie et mode d'administration :

L'Imatinib est un médicament oral, notamment utilisé pour traiter la leucémie myéloïde chronique. La dose recommandée varie selon le stade de la maladie (pour la phase chronique 400 mg par jour en une seule prise, tandis que pour la phase d'accélération et la phase blastique, la dose est de 600 mg par jour en une seule prise), et la surface corporelle chez les enfants (allant jusqu'à 340 mg/m² par jour pour la phase chronique). En Algérie les spécialités enregistrées sont à 100 mg et 400 mg (45).

Il est possible de prendre une seule dose quotidienne ou de diviser la dose en deux (pour les posologies les plus élevées), avec un grand verre d'eau pendant un repas pour réduire les effets indésirables digestifs(51).

2.2.1.4 Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus couramment observés avec l'Imatinib et touchant plus d'un patient sur 10, incluent des troubles hématologiques tels que la neutropénie, la thrombopénie et l'anémie, des troubles centraux comme les céphalées, des symptômes gastro-intestinaux comme les nausées, les vomissements, la diarrhée, la dyspepsie et les douleurs abdominales, des réactions cutanées et sous-cutanées telles que, la dermatite, l'eczéma et le rash, des douleurs musculo squelettiques telles que les spasmes et les crampes musculaires, les arthralgies, ainsi que des symptômes généraux tels que la rétention hydrique, l'œdème qui peut être périorbitaire et la fatigue(51).

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

2.2.1.5 Interactions médicamenteuses :

L'Imatinib est métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, ce qui peut conduire à des interactions médicamenteuses significatives. Certains médicaments inducteurs enzymatiques (tels que la dexaméthasone, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, le phénobarbital et le millepertuis) peuvent diminuer les concentrations plasmatiques d'Imatinib, tandis que les inhibiteurs enzymatiques (tels que les antifongiques azolés, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, le ritonavir et le jus de pamplemousse) peuvent augmenter ses concentrations plasmatiques.

L'Imatinib est connu pour inhiber l'enzyme CYP3A4, ce qui peut augmenter la concentration plasmatique des médicaments qui sont métabolisés par cette enzyme. En outre, l'Imatinib inhibe également *in vitro* les enzymes CYP2C9 et CYP2C19, ce qui peut entraîner une prolongation du temps de prothrombine (TP) chez les patients prenant de la warfarine en même temps. Il est donc recommandé de surveiller rapidement le TP lors de la mise en place et de l'arrêt du traitement par Imatinib ainsi que lors des ajustements de dosage.

Enfin, l'Imatinib inhibe également *in vitro* le métabolisme hépatique, plus précisément la O-glucuroconjugaison du paracétamol. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser le paracétamol avec prudence et sous prescription médicale. Le principal risque est lié à l'automédication (39).

2.2.1.6 Précautions:

L'imatinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue car il existe un risque potentiel pour le fœtus, et une contraception efficace doit être proposée aux femmes en âge de procréer. L'allaitement est déconseillé par précaution. Pour les patients âgés, aucune recommandation particulière sur la posologie n'est nécessaire. Chez les insuffisants rénaux, l'élimination de l'imatinib et de ses métabolites est faible, mais il faut être prudent. Pour les insuffisants hépatiques, malgré l'élimination majoritairement hépatique de l'imatinib, une altération de la fonction hépatique n'augmente pas les concentrations d'imatinib, mais une surveillance régulière des enzymes hépatiques et de la NFS (Numération formule sanguine) doit être effectuée, et une posologie de 400 mg/j est recommandée, qui sera diminuée en cas de toxicité. La seule contre-indication absolue est l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients(51).

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

2.2.1.7 Résistance à l'Imatinib :

L'imatinib a été efficace pour traiter la LMC, mais des résistances ont rapidement émergé en raison de mutations du domaine kinase de BCR-ABL. Ces mutations sont le mécanisme de résistance le plus important et certaines peuvent être contrecarrées par l'augmentation des doses d'imatinib mais cela ne résout pas tous les problèmes liés à la résistance. De nouvelles molécules ont été développées pour surmonter cette résistance et éradiquer la maladie résiduelle, et certaines ont été approuvées pour une utilisation clinique. D'autres sont actuellement en cours d'évaluation clinique ou préclinique (56).

2.2.2 Autres inhibiteurs tyrosine kinase utilisés dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (tableau 1) :

Le tableau ci-dessous présente d'autres itks utilisés dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique

Tableau 1 : Caractéristiques des inhibiteurs tyrosine kinase autres que l'imatinib utilisés dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique

ITK	Cible	Puissance	Mécanisme de résistance
Dasatinib /SPRYCEL® 2ème génération	Les conformations actives et inactives du domaine kinase de BCR-ABL et de Src. les enzymes ABL, BCR-ABL, c-KIT, PDGFR .	Environ 400 fois plus puissant que l'imatinib, efficace et bien toléré chez les patients résistants ou intolérants à ce dernier. Il réduit les cellules souches leucémiques CD34+ CD38- Ph+.	l'émergence ou la sélection de la mutation T315I, qui ne répond pas au traitement avec ce médicament.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

ITK	Cible	Puissance	Mécanisme de résistance
Nilotinib/ TASIGNA® 2ème génération	BCR-ABL muté et non muté	Le Nilotinib est un inhibiteur hautement sélectif et puissant de ces tyrosine-kinases, étant 10 à 50 fois plus actif que l'imatinib. Il traite la LMC en phase chronique ou accélérée chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib.	les mutations T315I, E255V/K et Y253H, ne répondent pas au traitement avec ce médicament.
Bosutinib/ BOSULIF® 2eme generation	Le Bosutinib inhibe les kinases Abl et Src, mais son action est un peu plus importante contre les kinases Src(62).	le mieux toléré, et le plus efficace dans le traitement de diverses maladies en raison de ses propriétés inhibitrices. traiter la LMC chez les patients intolérants ou résistants aux traitements antérieurs.	Le mutant T315I ne répond pas au traitement.
Radotinib/ Supect 2 ème génération	protéine BCR-ABL1 c'est un autre ITK 2 generation approuvé en Corée du Sud seulement.	Efficacité et innocuité du radotinib par rapport à l'imatinib chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée l'efficacité in vitro du radotinib contre les mutants BCR-ABL1 semble être similaire à celle du nilotinib.	Le mutant T315I ne répond pas au traitement.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

ITK	Cible	Puissance	Mécanisme de résistance
Ponatinib/ ICLUSIG® 3eme generation	kinase BCR-ABL de type II	très puissant contre l'enzyme ABL natif, grâce à des composants ciblés DFG-out optimisé, et efficace contre le mutant T315I et la mutation T315A associée traiter la LMC chez les patients intolérants ou résistants aux traitements antérieurs.	Le ponatinib inhibe toutes les mutations et T315I.
Asciminib/ Scemblix 3eme generation	protéine BCR-ABL1, la poche myristoylé ABL1	Il est potentiellement efficace contre la plupart des mutations et mieux toléré présentant moins d'effets secondaires graves que l'imatinib. l'asciminib peut cibler à la fois la forme normale et mutée de BCR-ABL1, y compris la mutation T315I(32).	L'asciminib inhibe toutes les mutations Il est important de noter que l'asciminib inhibe T315I.

2.2.2.1 Pharmacologie des inhibiteurs de tyrosine kinases autres que l'imatinib utilisés dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique

2.2.2.1.1 Mécanisme d'action :

Le tableau 2 explicite les mécanismes d'action des divers ITK utilisés dans le traitement de la LMC.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Tableau 2 : Mécanisme d'action des différents inhibiteurs tyrosine kinase

Molécule	Mécanisme d'action
Dasatinib	<p>Le Dasatinib est une molécule différente de l'Imatinib et capable de se lier à la conformation active et inactive de Bcr-Abl.</p> <p>Le Dasatinib est efficace in vitro sur différentes lignées cellulaires leucémiques, qu'elles soient sensibles ou résistantes à l'Imatinib(58).</p>
Nilotinib	<p>Le Nilotinib est un médicament qui inhibe sélectivement l'activité tyrosine kinase Abl de l'oncoprotéine Bcr-Abl. Cette inhibition entraîne une diminution de la prolifération cellulaire et une induction de l'apoptose, ce qui permet de traiter la LMC portant la translocation chromosomique de Philadelphie.</p>
Bosutinib	<p>Le Bosutinib est un puissant inhibiteur double des tyrosines kinases Src et ABL . Des études ont identifié plus de 45 autres tyrosines et sérines/thréonines kinases comme étant des cibles potentielles de ce médicament (41).</p>
Radotinib	<p>le radotinib est un inhibiteur oral multi ciblé des récepteurs tyrosine kinases (RTK), y compris les kinases de la famille BCR-ABL, c-KIT, PDGFR et Src</p>
Ponatinib	<p>Le Ponatinib est un inhibiteur pan-puissant de la protéine Bcr-Abl, agissant sur toutes les formes normales et modifiées de cette protéine, y compris la mutation T315I. Il peut surmonter la résistance à d'autres médicaments de la même classe et éliminer plus de la moitié des cellules cancéreuses portant n'importe quelle mutation de BCR-ABL. Le Ponatinib a été capable de réduire la taille des tumeurs et d'augmenter la</p>

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Molécule	Mécanisme d'action
Ponatinib	durée de vie des souris ayant des tumeurs avec BCR-ABL normal ou muté T315I. À des doses supérieures ou égales à 30 mg, le Ponatinib reste présent dans le sang à des concentrations supérieures à 21 ng/ml (40 nm).
Asciminib	L'asciminib est un inhibiteur ciblant la poche myristoylé ABL1, il se lie dans cette poche pour inhiber l'activité de BCR-ABL. L'asciminib peut cibler à la fois les formes normales et mutées de BCR-ABL1, y compris la mutation T315I.

2.2.2.1.2 Pharmacocinétique:

Les principales propriétés pharmacocinétiques des divers ITK utilisés dans le traitement de la LMC sont présentées dans le tableau 3 (75), (51).

Tableau 3 : Propriétés pharmacocinétique des différents inhibiteurs de tyrosine kinase

Molécule	Pharmacocinétique
Dasatinib	Le Dasatinib est rapidement absorbé par voie orale. La prise alimentaire n'a pas d'impact significatif sur son absorption. Le Dasatinib se lie à environ 96% aux protéines plasmatiques et son volume de distribution apparent est élevé. Il est métabolisé par plusieurs enzymes dont le CYP3A4, formant 17 métabolites inactifs différents. Le médicament est principalement éliminé sous forme de métabolites dans les selles, avec seulement 19% de la dose excrétée sous forme inchangée. Sa demi-vie d'élimination terminale moyenne est d'environ 5 à 6 heures.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Molécule	Pharmacocinétique
Nilotinib	<p>Le Nilotinib est absorbé de manière relativement efficace après administration orale, atteignant des concentrations maximales dans le sang environ 3 heures plus tard. Sa biodisponibilité relative est d'environ 50%, mais peut varier en fonction de la prise concomitante de nourriture et chez les patients ayant subi une gastrectomie. Le Nilotinib se lie fortement aux protéines plasmatiques et est principalement métabolisé dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4. Il est éliminé principalement par les selles, avec une demi-vie d'élimination d'environ 17 heures.</p>
Bosutinib	<p>Le Bosutinib est un médicament dont l'efficacité est affectée par l'alimentation et l'acidité de l'estomac. Les médicaments anti-acides peuvent réduire son absorption. Le Bosutinib se lie fortement aux protéines plasmatiques et est largement distribué dans les tissus après une dose unique prise avec un repas. Le foie est le principal organe où il est métabolisé par l'enzyme CYP3A4 en deux principaux métabolites. La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 34 heures, principalement par excrétion dans les selles. Seulement 1% de la dose est excrétée sous forme inchangée dans les urines, et environ 75% de la dose totale est récupérée dans les 96 heures suivant l'administration.</p>
Radotinib	<p>Il est rapidement absorbé après administration orale et atteint un taux plasmatique maximal en 2 à 3 heures. La nourriture riche en graisses peut diminuer son absorption, mais cela n'affecte pas l'ASCinf " Aire Sous la Courbe jusqu'à l'infini ".</p>

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Molécule	Pharmacocinétique
Radotinib	Le radotinib est principalement excrété sous forme de métabolites inactifs dans les selles et l'urine.
Asciminib	l'asciminib a une absorption rapide et une biodisponibilité élevée, une faible distribution dans l'organisme, un métabolisme hépatique et une élimination principalement urinaire. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ une heure après l'administration par voie orale et sa demi-vie d'élimination est d'environ 8 heures. Le médicament doit être administré deux fois par jour pour maintenir des concentrations thérapeutiques.

2.2.2.1.3 Posologie et mode d'administration:

Le tableau 4 explique les posologies et modes d'administration des divers ITK utilisés dans le traitement de la LMC (75),(51).

Tableau 4: Posologie et le mode d'administration des différents inhibiteurs tyrosine kinase

Molécule	Posologie et mode d'administration
Dasatinib	Le Dasatinib est disponible sous forme de comprimés pelliculés de 20 mg, 50 mg, 70 mg et 100 mg. En Algérie, les spécialités enregistrées sont à 70 mg, 50 mg et 20 mg. La dose recommandée pour les patients atteints de LMC en phase chronique est de 100 mg une fois par jour, tandis que pour les phases accélérée ou blastique, elle est de 140 mg une fois par jour.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Molécule	Posologie et mode d'administration
Dasatinib	<p>Si les patients ne répondent pas à la dose initiale, une augmentation de la dose peut être envisagée. Le médicament doit être pris régulièrement, matin ou soir, pendant ou en dehors des repas, et les comprimés ne doivent pas être écrasés ou coupés pour éviter toute exposition cutanée (11).</p>
Nilotinib	<p>La dose recommandée de Nilotinib dépend de la phase de la LMC et est de 300 mg deux fois par jour pour les patients nouvellement diagnostiqués en phase chronique et de 400 mg deux fois par jour pour les patients en phase chronique ou accélérée. en algérie, on trouve le nilotinib à 200 mg(11).</p> <p>Il doit être pris deux fois par jour sans nourriture et avalé entier avec de l'eau. Si une dose est oubliée, il ne faut pas en prendre une dose supplémentaire. Pour les patients qui ne peuvent avaler les gélules, le contenu peut être mélangé avec une cuillère à café de compote de pommes (53).</p>
Bosutinib	<p>La dose recommandée de bosutinib est de 500 mg par jour, qui peut être augmentée à 600 mg si nécessaire.</p> <p>Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'intolérance du patient.</p> <p>La dose peut être ajustée en cas de mauvaise tolérance ou de toxicité.</p> <p>Les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale doivent prendre une dose réduite. Le Bosutinib doit être interrompu en cas de toxicité hématologique ou non hématologique de grade 3 ou supérieur et doit être repris à une dose plus faible une fois la toxicité résolue.</p> <p>Le médicament doit être interrompu en présence de neutropénie ou de thrombocytopénie jusqu'à ce que les valeurs normales soient rétablies(24).</p>

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Molécule	Posologie et mode d'administration
Radotinib	Prendre 300 mg ou 400 mg deux fois par jour. Voie d'administration : orale
Ponatinib	Le Ponatinib est prescrit à une dose de 45 mg par jour par voie orale. Le médicament peut être pris avec ou sans nourriture, mais les comprimés ne doivent pas être mâchés ou écrasés. Des ajustements de dose peuvent être nécessaires en cas de toxicité hépatique, de pancréatite ou d'élévation de la lipase, mais il n'y a pas de recommandations d'ajustement de dose pour la dysfonction rénale. En cas de co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A4, il est recommandé de réduire la dose à 30 mg par jour, en particulier chez les patients nécessitant une prophylaxie antifongique.
Asciminib	Il est recommandé pour les patients âgés de 18 ans ou plus et quel que soit le poids avec Intervalles de 12 heures entre deux prises. La posologie standard de ce traitement est de 40 mg deux fois par jour. Cependant, si le patient présente une intolérance à cette posologie recommandée, la posologie peut être réduite à 20 mg deux fois par jour(52).

2.2.2.1.4 Indications et contre-indication:

Le tableau 5 présente les indications et contre-indications des divers ITK utilisés dans le traitement de la LMC(51).

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Tableau 5: Indications et contre-indications des différents ITK

Molécule	Indications et contre-indication
Dasatinib	<p>Le Dasatinib est utilisé pour traiter la leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée, ainsi que pour traiter la LMC en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésylate. Il est également utilisé pour traiter la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) (8).</p> <p>La seule contre-indication absolue est l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients de la composition.</p>
Nilotinib	<p>La seule situation où l'utilisation du Nilotinib est interdite est en cas d'hypersensibilité connue au Nilotinib lui-même ou à l'un des excipients(8).</p>
Bosutinib	<p>Les deux seules contre-indications absolues connues du Bosutinib sont l'hypersensibilité au Bosutinib ou à l'un de ses excipients et une insuffisance hépatique connue.</p>
Radotinib	<p>Le radotinib est indiqué pour le traitement de différents types de cancer, notamment la leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) avec résistance ou intolérance à d'autres inhibiteurs de la tyrosine-kinase Bcr-Abl, tels que les patients résistants ou intolérants à l'imatinib(8).</p>
Ponatinib	<p>La Seule contre-indication absolue est l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients représente(8).</p>

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Molécule	Indications et contre-indication
Asciminib	<p>Ce médicament est recommandé comme traitement de deuxième intention de la LMC en phase chronique avec chromosome Philadelphie positif et chez les patients atteints de LMC ayant subi plusieurs traitements antérieurs et présentant une résistance ou des effets secondaires inacceptables aux autres ITKs, y compris ceux pour lesquels le ponatinib a échoué, ainsi que chez ceux qui présentent une mutation T315I (8).</p> <p>La seule contre-indication est l'hypersensibilité à l'un des composants.</p>

2.2.2.1.5 Effets indésirables :

Le tableau 6 expose les effets indésirables des divers ITK utilisés dans le traitement de la LMC (51)

Tableau 6 : Effets indésirables des différents itks

Molécule	Effets indésirables
Dasatinib	<p>Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), rétention hydrique sévère, anémie, neutropénie et une thrombocytopénie, ainsi que des épanchements pleuraux et une myélosuppression qui peut être corrigée par une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement. Il peut aussi entraîner un allongement de l'espace QT, qui est la cause des troubles du rythme cardiaque.</p> <p>D'autres effets indésirables du dasatinib : anorexie, fièvre, asthénie, rash, infections, douleurs musculo-squelettiques et céphalées(65).</p>
Nilotinib	<p>Les effets indésirables les plus courants et la plupart de gravité modérée : éruptions cutanées, démangeaisons, maux de tête, nausées, douleurs musculaires, fatigue, ainsi que l'augmentation des taux de lipase ou de</p>

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Molécule	Effets indésirables
Nilotinib	<p>bilirubine, et les anomalies de la NFS (baisse du nombre de plaquettes sanguines, de globules rouges ou de globules blancs)</p> <p>Effets indésirables moins fréquents : douleurs abdominales, constipation, diarrhée, vomissements, chute de cheveux, sécheresse de la peau, crampes musculaires, douleurs articulaires, œdème, douleurs aux extrémités, troubles oculaires tels que l'irritation, gonflement, larmolement, démangeaisons ou rougeur, œil sec, sueurs nocturnes, transpiration excessive, bouffées de chaleur, vertiges, palpitations, insomnie, anxiété, perte d'appétit, troubles du goût, modification des taux de glucose, cholestérol et certains éléments minéraux dans le sang.</p> <p>Moins de 1% des patients présentent des épanchements pleuraux et péricardiques ainsi qu'une rétention hydrique, et un allongement de l'intervalle QT ainsi que des hémorragies gastro-intestinales et du SNC ont été rapportées chez respectivement 3% et 1% des patients (1).(27) (38).</p>
Bosutinib	<p>Baisse du nombre de plaquettes, des globules rouges et/ou des polynucléaires neutrophiles, diarrhée, vomissements, douleur à l'estomac, nausées, fatigue, fièvre, enflure des mains, des pieds ou du visage, douleur aux articulations, maux de tête, essoufflement, éruption cutanée pouvant être généralisée et/ou accompagnée de démangeaisons. Les effets indésirables graves incluent le jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, la coloration brunâtre ou foncée de l'urine, la présence de sang dans les vomissements ou l'évacuation de selles noires, sanguinolentes ou goudroneuses, les signes d'infection, les saignements ou bleus inattendus, la difficulté à respirer, la douleur à la poitrine ou toux, l'enflure des mains, des chevilles ou des pieds, les étourdissements, les palpitations ou l'évanouissement(27 , 38).</p>

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Molécule	Effets indésirables
Radotinib	<p>Le radotinib partage la toxicité cardiovasculaire récemment rapportée du nilotinib. Des anomalies électrocardiographiques ont été enregistrées chez 20% de tous les patients et certains d'entre eux ont développé une maladie coronarienne grave, voire mortelle, un allongement de l'intervalle QT, des changements dans la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Les effets indésirables non hématologiques de grade 3/4 comprenaient la fatigue, l'asthénie et les nausées. L'anomalie biochimique la plus fréquente était l'hyperbilirubinémie(59).</p>
Ponatinib	<p>Effets indésirables les plus courants : diminution des plaquettes, des globules blancs et des globules rouges, une éruption cutanée et une sécheresse de la peau, des douleurs et des inconforts abdominaux tels que constipation, diarrhée et vomissements, de la fièvre, des maux de tête, des nausées, une perte d'appétit, des obstructions vasculaires, des douleurs articulaires, une hypertension, une augmentation des taux de lipase, des douleurs dans les membres, des gonflements des extrémités, des douleurs dorsales, des douleurs osseuses, des douleurs musculaires, une faiblesse, une toux, une dyspnée, une augmentation des enzymes hépatiques, des infections des voies respiratoires supérieures, des vertiges, des spasmes musculaires et des infections naso-pharyngées.</p> <p>Les effets indésirables graves les plus fréquents (au moins 1%) : la pneumonie, la pancréatite, la fibrillation auriculaire, l'infarctus du myocarde aigu ou ancien, la coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque, l'augmentation du taux de lipase et d'amylase, la septicémie, l'insuffisance cardiaque congestive, la déshydratation, la diarrhée, la dyspnée, l'angine de poitrine, la cellulite, l'épanchement péricardique, la diminution des polynucléaires</p>

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Molécule	Effets indésirables
Ponatinib	neutrophiles, la pancytopenie, l'épanchement pleural, l'artériopathie périphérique oblitérante et l'embolie pulmonaire(55).
Asciminib	les effets indésirables sont : augmentation de la bilirubinémie, des CPK, des enzymes hépatiques et pancréatiques, une éruption cutanée, un prurit, une urticaire, une anémie, une thrombopénie, une grippe d'origine virale, une diminution de l'appétit, une hyposécrétion lacrymale, une vision floue, une hypertension artérielle, des palpitations, une diarrhée, des nausées, des vomissements, une douleur articulaire et musculaire, des céphalées, une dyspnée, une toux, une pneumonie, une fatigue, une fièvre, un œdème, une neutropénie fébrile, et d'autres symptômes tels que des douleurs thoraciques non cardiaques, une asthénie, une douleur des extrémités et un œdème périphérique(27).

2.2.2.1.6 Interactions médicamenteuses :

Le tableau 7 présente les principales interactions médicamenteuses des ITK utilisés dans le traitement de la LMC (51).

Tableau 7 : Interactions médicamenteuses des différents itks

Molécule	Interactions médicamenteuses
Dasatinib	Le Dasatinib est un médicament qui peut être affecté par l'activité du cytochrome P450 (CYP) 3A4. L'utilisation concomitante de Dasatinib avec des médicaments inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter l'exposition au Dasatinib, tandis que l'utilisation concomitante de Dasatinib avec des médicaments inducteurs du CYP3A4 peut réduire l'exposition au Dasatinib, ce qui peut augmenter le risque d'échec thérapeutique.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Molécule	Interactions médicamenteuses
Dasatinib	De plus, l'utilisation concomitante de Dasatinib avec un substrat du CYP3A4 peut augmenter l'exposition à ce dernier, et l'utilisation concomitante de Dasatinib avec des antihistaminiques H2, des IPP ou des produits à base d'hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium peut réduire l'exposition au Dasatinib. Les médicaments administrés en même temps que Dasatinib devront être choisis avec soin pour éviter ces interactions(38).
Nilotinib	Le Nilotinib est métabolisé par la pompe à efflux de nombreux médicaments et la glycoprotéine P (P-gp), ce qui signifie que certains médicaments peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de Nilotinib et avoir un impact sur son absorption et son élimination. Il est important d'éviter les inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que kétoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycine et télithromycine, ainsi que la rifampicine qui est un puissant inducteur du CYP3A4. D'autres inducteurs du CYP3A4 tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou le millepertuis peuvent également réduire l'exposition au Nilotinib de manière significative.
Bosutinib	Le Bosutinib est métabolisé par l'enzyme CYP3A4 dans le foie. Les inhibiteurs ou inducteurs de cette enzyme peuvent modifier sa concentration dans le sang. L'administration concomitante de Bosutinib avec des inhibiteurs ou inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 doit être évitée(38). Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) interagissent avec le Bosutinib et réduisent son absorption lorsque l'acidité de l'estomac augmente, donc des antiacides d'action rapide peuvent être envisagés à la place des IPP. Les concentrations plasmatiques des substrats de la glycoprotéine P (P-gp) pris

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Molécule	Interactions médicamenteuses
Bosutinib	<p>concomitamment au Bosutinib peuvent être augmentées.</p> <p>Le Bosutinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant ou susceptibles de développer un allongement de l'intervalle QT en raison de son interaction avec les antiarythmiques et autres substances pouvant allonger l'intervalle QT(38).</p>
Radotinib	<p>L'association du radotinib avec l'acétaminophène et le voriconazole peut augmenter leur concentration sérique, tandis que l'association avec le carbimazole, la follitropine, la lévothyroxine, la liothyronine, le liotrix, le méthimazole, l'hormone parathyroïdienne, l'iodure de potassium, le perchlorate de potassium, le propylthiouracile, la protireline, la thyroïde porcine, le tériparatide et la thyrotropine alfa peut diminuer leur efficacité thérapeutique.</p>
Ponatinib	<p>Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 et les inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter ou réduire la concentration sanguine de Ponatinib, respectivement. De plus, Ponatinib est un inhibiteur de la glycoprotéine P et de la protéine de résistance au cancer du sein, ce qui peut augmenter la concentration sanguine d'autres médicaments qui sont des substrats de la P-gp ou de la BCRP (une surveillance étroite est recommandée).</p> <p>Interactions médicament-aliments : le jus de pamplemousse peut augmenter la concentration sérique du Ponatinib, et ainsi potentialiser ses effets thérapeutiques et ses effets indésirables.</p> <p>Le millepertuis peut diminuer l'efficacité du ponatinib en augmentant son métabolisme par le foie.</p>

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Molécule	Interactions médicamenteuses
Asciminib	L'asciminib peut poser des risques lors de l'administration concomitante avec des médicaments connus pour provoquer des torsades de pointes tels que la chloroquine, la clarithromycine, l'halopéridol et la moxifloxacine. Il convient également d'être prudent lors de l'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou le millepertuis. L'administration concomitante avec des substrats du CYP3A4 à index thérapeutique étroit tels que le fentanyl, l'alfentanil, la dihydroergotamine ou l'ergotamine doit également être effectuée avec prudence. Enfin, l'administration concomitante avec des substrats du CYP2C9 à index thérapeutique étroit tels que la phénytoïne ou la warfarine doit être effectuée avec prudence.

2.2.2.1.7 Suivi thérapeutique et précautions d'emploi :

Le tableau 8 résume le mode de suivi thérapeutique et les précautions d'emploi des divers ITK utilisés dans le traitement de la LMC (51).

Tableau 8: Suivi thérapeutique et précautions d'emploi des divers ITK

Molécule	Suivie thérapeutique et précautions d'emploi
Dasatinib	Le suivi thérapeutique comprend une évaluation cardiaque préalable et un suivi régulier des examens cliniques, biologiques et hématologiques, ainsi qu'un suivi des fonctions hépatique et rénale, du taux de prothrombine et de l'INR en raison du risque accru d'accidents hémorragiques. Le dasatinib n'est pas recommandé pour les enfants et adolescents de moins de 18 ans et les

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Molécule	Interactions médicamenteuses
Dasatinib	<p>sujets âgés, et la prise pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée.</p> <p>Avant de débuter le traitement, rechercher une maladie cardio-pulmonaire sous-jacente et surveiller de manière étroite et dépister le virus de l'hépatite B. Réduire ou interrompre temporairement la dose en cas de baisse des cellules sanguines. Une prudence particulière est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique(38).</p>
Nilotinib	<p>Surveillance de la fonction cardiaque et électrocardiogramme avant et pendant le traitement, de la fonction hépatique une fois par mois pendant le traitement, de la formule sanguine toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois, puis 1 fois par mois pendant le traitement ; surveillance de la glycémie, de l'ionogramme plasmatique et du poids pendant le traitement ainsi que du bilan lipidique avant la mise en route du traitement, au 3ème et au 6ème mois de traitement, puis au moins 1 fois par an, surveillance régulière du taux de transcrite BCR-ABL pendant le traitement et dépistage d'une infection par le virus de l'hépatite B avant et pendant le traitement(38).</p>
Bosutinib	<p>Le Bosutinib nécessite une surveillance étroite des patients sous traitement : des tests réguliers de la fonction hépatique, de la numération formule sanguine, de l'ECG et de la fonction rénale sont nécessaires.</p> <p>Les enzymes hépatiques peuvent augmenter pendant les premiers mois de traitement, ce qui nécessite des analyses avant et pendant le traitement.</p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement. Ce médicament n'est pas recommandé pour les</p>

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Molécule	Suivie thérapeutique et précautions d'emploi
Bosutinib	femmes enceintes ou celles qui ne prennent pas de contraception et l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement(38).
Radotinib	<p>Le Radotinib, tout comme les autres inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de deuxième génération, nécessite une surveillance attentive des patients qui prennent ce médicament en association avec d'autres médicaments pouvant avoir des interactions médicamenteuses. Il est important de prendre toutes les précautions nécessaires pour éviter les interactions potentiellement dangereuses.</p> <p>Ce médicament n'est pas recommandé pour les femmes enceintes ou celles qui ne prennent pas de contraception, et l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement.</p>
Ponatinib	<p>Surveiller la fonction cardiaque et hépatique avant et pendant le traitement ainsi que la formule sanguine tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois de traitement, puis mensuellement. La lipase sérique doit être surveillée toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois de traitement, puis périodiquement. Avant de débiter le traitement, il est important de dépister toute infection par le virus de l'hépatite B.</p> <p>Il est important de prendre certaines précautions pour éviter des effets indésirables graves lors de l'utilisation de ce médicament (49) : avoir des antécédents d'anévrisme, d'accident vasculaire cérébral, d'alcoolisme, de pancréatite, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance coronarienne, de diabète, d'hépatite B, d'hyperlipidémie, d'hypertension artérielle, d'hypertriglycémie, d'insuffisance hépatique ou rénale, de revascularisation, de thrombopénie ; être une femme enceinte ou</p>

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Molécule	Suivie thérapeutique et précautions d'emploi
Ponatinib	susceptible de l'être, un homme en âge de procréer, un sujet âgé ou de moins de 18 ans; allaiter.
Asciminib	<p>Il est nécessaire de surveiller la fonction cardiaque pendant le traitement, ainsi que la formule sanguine tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois, puis tous les mois pendant la durée du traitement. La lipase sérique et l'amylase doivent également être surveillées une fois par mois pendant le traitement.</p> <p>Avant et pendant le traitement, il est recommandé de surveiller l'électrocardiogramme et l'ionogramme plasmatique. Le dépistage de l'infection par l'hépatite B avant le traitement est également important.</p> <p>Précautions d'emploi : Risque d'allongement de l'espace QT, d'aplasie médullaire, d'augmentation de l'amylasémie, de pancréatite, et de réactivation de l'hépatite B. risque d'élévation de la lipase sérique et d'hypertension artérielle, Altération de la capacité à conduire et à utiliser des machines.</p> <p>Surveillance de la grossesse avec un test avant le traitement et utilisation d'une contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 jours après et Interdiction d'allaiter pendant le traitement et pendant 3 jours après.</p>

2.3 Molécules les plus utilisées :

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont des médicaments largement utilisés dans le monde entier pour traiter la leucémie myéloïde chronique. En Algérie, la prise en charge de la LMC suit généralement les recommandations internationales en matière de traitement, avec l'utilisation des trois ITKs enregistrés : l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib, l'imatinib étant le plus souvent utilisé en première ligne de traitement (52).

3 Chapitre 3 : Leucémie myéloïde chronique et son traitement par inhibiteurs tyrosine kinase

Le cancer est une maladie complexe causée par des altérations de l'ADN qui affectent la manière dont les cellules se développent et se multiplient. Les facteurs génétiques, environnementaux et épigénétiques favorisent la prolifération cellulaire tout en inhibant les signaux de restriction de la croissance, ce qui provoque le développement du cancer. Les cellules cancéreuses ont des caractéristiques uniques qui leur permettent de se développer et de se propager sans respecter les contrôles normaux du corps ; les cellules souches tumorales ont la capacité de s'auto-renouveler et de maintenir la croissance tumorale et son hétérogénéité.

Les hémopathies malignes sont des cancers qui se développent à partir des cellules sanguines et comprennent des maladies telles que les leucémies aiguës, les lymphomes et la leucémie myéloïde chronique. En Algérie, elles posent un réel problème de santé publique en étant la quatrième cause de décès liés au cancer dans le pays et représentent 10% de tous les cas de cancer (45,46).

3.1 Histoire de la leucémie myéloïde chronique et de son traitement:

La leucémie myéloïde chronique (LMC) a été décrite pour la première fois au XIXe siècle. En 1960, le chromosome Philadelphie a été identifié dans les cellules tumorales de patients atteints de LMC. C'était la première fois qu'une anomalie chromosomique était associée à une maladie maligne. Plus tard, dans les années 1980, deux gènes ont été identifiés qui flanquaient le point de fusion de la translocation.

Dès la description de cette maladie, l'arsenic était le seul traitement disponible, mais il avait un faible effet sur la survie des patients. La radiothérapie a remplacé l'arsenic, puis le busulfan et l'hydroxyurée ont remplacé la radiothérapie dans les années 1960. La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques est devenue le traitement de choix à partir des années 1980, mais elle est restrictive et associée à une mortalité élevée(66). L'interféron alpha a été utilisé dans les années 1980 et a été remplacé en 1998 par les inhibiteurs de tyrosine kinase, qui sont aujourd'hui le traitement de première intention pour les patients atteints de LMC en phase chronique (67).

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

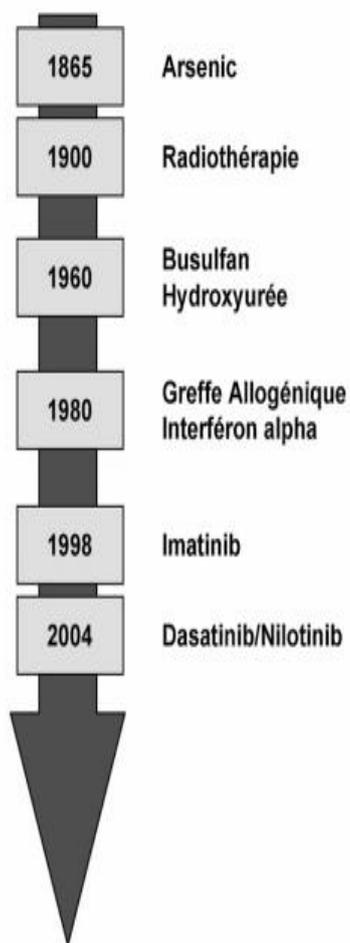


Figure 5 : grandes étapes de l'évolution du traitement de la leucémie myéloïde chronique

3.2 Leucémie myéloïde chronique :

3.2.1 Rappels :

3.2.1.1 Lignées lymphoïde et myéloïde :

La moelle osseuse est un organe complexe qui produit deux types de cellules sanguines : les cellules myéloïdes et les cellules lymphoïdes. Les cellules myéloïdes produisent différents types de cellules sanguines, y compris des globules rouges, des granulocytes et des monocytes qui combattent les infections, et des plaquettes qui aident à la coagulation du sang. Les cellules myéloïdes ont également un rôle important dans le système immunitaire en tuant rapidement les particules étrangères et en alertant les cellules lymphoïdes pour des mécanismes de défense supplémentaires.

Les cellules lymphoïdes ont une action plus lente mais spécifique contre les infections. Elles produisent trois types de cellules immunitaires principales : les lymphocytes T, les

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

lymphocytes B et les cellules tueuses naturelles. Les lymphocytes, en particulier les cellules T et B, produisent des cellules mémoires qui offrent une protection immunitaire à long terme contre un pathogène spécifique (50).

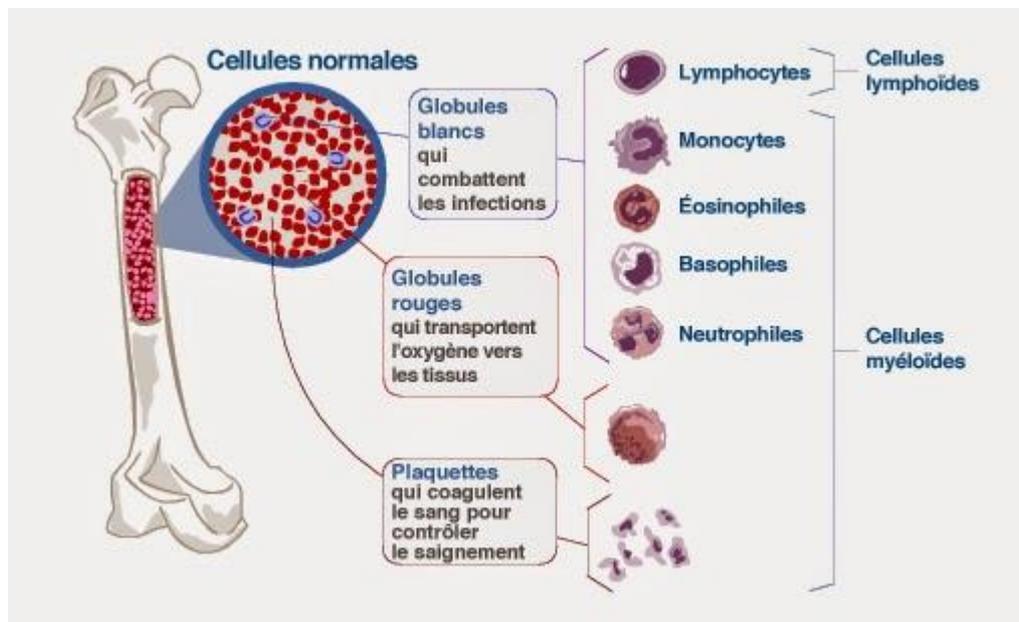


Figure 6 : Schéma de la production des cellules sanguines

3.2.1.2 Leucémie et leucémie myéloïde chronique :

La leucémie est un cancer du sang qui se caractérise par une prolifération maligne des cellules de la moelle osseuse (tumeur liquide), qui peut toucher différents types de cellules sanguines. Il y a deux types de leucémies : les aiguës et les chroniques. Les leucémies aiguës se caractérisent par une multiplication rapide de cellules immatures et anormales dans le sang. Elles sont plus fréquentes chez les jeunes et nécessitent un traitement immédiat pour empêcher la propagation des cellules cancéreuses à d'autres organes. En revanche, les leucémies chroniques sont caractérisées par des cellules cancéreuses plus matures qui se propagent dans le sang sur une période de quelques mois à des années. Bien que produites en plus grand nombre que les cellules normales, les cellules cancéreuses ne sont initialement pas assez nombreuses pour entraîner une issue fatale. Les personnes âgées sont plus souvent touchées par ce type de leucémie (42).

La LMC est une hémopathie maligne, une forme de leucémie, qui se caractérise par une multiplication anormale des cellules de la lignée granuleuse. Cette prolifération est due à une anomalie chromosomique récurrente appelée chromosome Philadelphie, qui correspond à une translocation entre les chromosomes 9 et 22. Cette anomalie génétique conduit à la formation d'un gène de fusion appelé BCR-ABL et d'une protéine anormale qui est

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Responsable de la transformation en leucémie. La LMC provoque une augmentation de la population de polynucléaires neutrophiles, tout en maintenant leur différenciation. Cette augmentation incontrôlée du nombre de globules blancs active le système immunitaire, mais peut également entraîner une immunosuppression (73).

3.3 Carcinogénèse :

Les cellules sanguines sont produites à partir de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans la moelle osseuse. Les CSH sont des cellules immatures qui peuvent se diviser pour produire une autre CSH immature et une cellule différenciée. Dans le cas de la leucémie myéloïde chronique (LMC), une production anormale de cellules souches myéloïdes se produit en raison d'une fusion des chromosomes 9 et 22. Cette fusion produit un gène appelé BCR-ABL qui provoque une surproduction et une prolifération accélérée de globules blancs. Les globules blancs cancéreux ne tiennent plus leur rôle de défense immunitaire et entravent la production normale de globules rouges et de plaquettes (41).

3.4 Evolution de la Leucémie myéloïde chronique :

La maladie se développe en trois phases : chronique, accélérée et blastique.

Tableau 9 : Différentes phases de la leucémie myéloïde chronique (51), (60).

Phase de la LMC	Chronique	Accélérée	Blastique
Caractéristiques principales	Moins de 10% de blaste dans la moelle osseuse et les plaquettes sanguines sont encore à un taux normal.	Entre 12 et 18 mois, jusqu'à 20% de blaste dans le sang, perturbation de la production de cellules sanguines.	Les globules blancs anormaux représentent plus de 20% des cellules de la moelle osseuse ou du sang, forte baisse de la production de globules blancs et de plaquettes sanguines
Symptômes	Fatigue, fièvre, amaigrissement,	Perte d'appétit, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes	Fièvres élevées, pancytopenie sévère,

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Phase de la LMC	Chronique	Accélérée	Blastique
Symptômes	splénomégalie, signes de leucostase		douleurs osseuses intenses
Phase de la LMC	Chronique	Accélérée	Blastique
Pourcentage des patients atteints	La majorité des patients	Environ 75% des patients	Environ 10% des patients
Durée moyenne de la phase	4 à 5 ans	Quelques mois à une année	Quelques mois
Traitements	Traitement efficace et stabilisation possible	Traitements moins efficaces, régression limitée	Traitements peu efficaces, stabilisation possible seulement avec greffe de moelle osseuse
Gravité	Faible	Moyenne	Élevée

Le score de Sokal permet d'estimer la gravité de la maladie en utilisant quatre facteurs pronostiques indépendants : l'âge, la taille de la rate, le pourcentage de blastes sanguins et la numération plaquettaire. Si le score est inférieur à 0,8, la survie globale est d'environ 5 ans, mais si le score est supérieur à 0,8, la survie chute (51).

D'autres scores ont été proposés ultérieurement pour évaluer le niveau de risque au diagnostic.

3.5 Mécanisme moléculaire :

La leucémie myéloïde chronique est souvent associée à une translocation réciproque et équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22, créant le chromosome Philadelphie t(9 ;22) (q34; q11). Cette translocation coupe la région abl du chromosome 9 et la partie télomérique se déplace pour remplacer la partie télomérique du bras long du chromosome 22 dans une région appelée bcr. Cela crée le gène de fusion BCR-ABL, qui produit une protéine de fusion avec une activité kinase accrue entraînant la prolifération de cellules leucémiques (43).

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Le Chromosome Philadelphie est une anomalie cytogénétique acquise présente dans 95% des LMC. Il correspond à un chromosome 22 raccourci qui résulte d'une translocation réciproque équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22. Le point de cassure sur le chromosome 9 est localisé en 9q34 au niveau de l'oncogène abelson (ABL), et sur le chromosome 22 au niveau du gène BCR du bras long, soit en 22q11 (51).

La fusion entre BCR et ABL perturbe l'activité tyrosine kinase, se caractérisant par une augmentation de l'activité, une absence de rétrocontrôle et une capacité accrue d'autophosphorylation. Le motif de dimérisation de BCR favorise la formation de dimères ou de tétramères BCR-ABL, qui permettent l'auto-phosphorylation de l'oncoprotéine et son activation, et la perte de la partie N-terminale d'ABL entraîne la suppression de son auto-inhibition. Cependant, la fusion de BCR avec ABL conduit à une activation permanente de la fonction tyrosine kinase (51).

3.6 Anatomopathologie et symptomatologie :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) se manifeste parfois par une augmentation de la taille de la rate, une fatigue extrême accompagnée de fièvre et d'un amaigrissement, et des saignements accentués au niveau des plaies, des gencives ou du nez. Ces symptômes sont causés par le remplacement des cellules normales de la moelle osseuse par des cellules leucémiques, ce qui entraîne une anémie et une diminution du nombre de plaquettes. Cependant, ces signes ne sont pas toujours présents, ce qui peut entraîner un diagnostic tardif de la maladie. La numération de la formule sanguine permet généralement d'identifier la présence de la LMC, ainsi que la vitesse de prolifération des globules blancs. Le chromosome de Philadelphie peut être détecté dans les cellules leucémiques à partir de la biopsie de la moelle osseuse, grâce à différentes méthodes cytogénétiques ou moléculaires (63).

3.7 Epidémiologie et facteurs de risque :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif relativement rare, représentant 15 à 20% des cas de leucémie. Elle est plus fréquente chez les hommes et son apparition médiane se situe vers l'âge de 54 ans. Grâce à la thérapie ciblée, les patients atteints de LMC ont maintenant une espérance de vie similaire à celle de la population générale du même âge(11).

La LMC est considérée comme ayant l'un des meilleurs pronostics de survie parmi toutes les hémopathies malignes. En Algérie, le taux d'incidence de la LMC est relativement faible, mais en augmentation. L'âge moyen des patients atteints de LMC en Algérie est de 43,5 ans, avec

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Un pic de fréquence dans la tranche d'âge de 36 à 45 ans, suivi de deux autres pics dans les tranches d'âge de 26 à 35 ans et de 56 à 65 ans.

Actuellement, peu de facteurs de risque connus peuvent être associés à la survenue de la LMC. Cependant, des études ont montré des taux d'incidence plus élevés chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki. L'exposition à des doses importantes de radiation est ainsi considérée comme un facteur de risque possible pour le développement de la LMC. Par ailleurs, l'âge est également un facteur de risque potentiel pour cette maladie (64).

3.8 Etiologie :

La cause exacte de la leucémie myéloïde chronique (LMC) est inconnue, mais l'exposition aux radiations ionisantes est un facteur de risque important et la LMC est considérée comme une maladie professionnelle liée à l'exposition à ces radiations. Les radiographies médicales et dentaires ne sont pas associées à un risque élevé de LMC. Les agents pétrochimiques ne semblent pas être associés à cette maladie (51).

Le risque de développer la leucémie myéloïde chronique (LMC) augmente avec l'âge et est plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Les expositions aux radiations ionisantes et au benzène peuvent augmenter le risque de LMC, comme cela a été observé chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima. Des études en laboratoire ont également montré une augmentation du nombre de réarrangements BCR-ABL1 dans les cellules exposées aux radiations, qui n'en avaient pas initialement (18).

3.9 Diagnostic :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) peut être détectée chez des patients asymptomatiques présentant des résultats anormaux lors d'examens sanguins ou des symptômes tels que fatigue, saignements, ecchymoses, augmentation du volume de la rate, douleurs abdominales et intestinales, et satiété précoce. Les examens pour confirmer le diagnostic incluent des tests cytologiques, cytogénétiques et moléculaires. La LMC est souvent découverte fortuitement lors d'un bilan sanguin montrant une élévation du nombre de globules blancs, et le diagnostic doit être confirmé par les examens appropriés : cytologique, cytogénétique et moléculaire (51).

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Tableau 10 : Diagnostic de la leucémie myéloïde chronique par différentes techniques(40).

Diagnostic	Technique	Avantages	Inconvénients	Commentaires
Diagnostic cytogénétique (Confirmer la présence du chromosome Ph)	Caryotype	C'est un Examen de référence, quantification du nombre de métaphases Ph positives, détection d'autres anomalies cytogénétiques.	Nécessité d'un prélèvement médullaire, lourdeur, durée relativement longue.	Confirme la présence du chromosome Ph chez la majorité des patients.
	Hybridation in situ fluorescente (FISH)	Détecter les chromosomes Ph masqués, qui ne sont pas décelables par le caryotype conventionnel	Technique non obligatoire, mais elle utilise des sondes fluorescentes spécifiques.	Cette technique (se réalise sur les cellules sanguines en interphase) est plus rapide et plus sensible que la cytogénétique classique.
Diagnostic cytologique	Hémogramme Numération formule sanguine (NFS)	Permet de détecter une hyperleucocytose marquée, avec un nombre élevé de polynucléaires neutrophiles (PNN), de basophiles, d'éosinophiles, ainsi qu'une myélémie régulière sans anomalies de différenciation, et une thrombocytose qui peut atteindre des niveaux très élevés.	Bien que l'hémogramme puisse aider à orienter le diagnostic de LMC, il ne permet pas de poser un diagnostic de manière définitive.	La présence de blastes est rare pendant la phase chronique de la maladie (< 5 %). L'anémie, qui est normocytaire et normochrome, est peu fréquente et modérée. La thrombocytose, quant à elle, est souvent présente et dépasse souvent les 500 000/mm ³ . Bien qu'elle puisse atteindre des niveaux très élevés, elle est rarement responsable de complications thrombotiques en raison d'une thrombopathie associée.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Diagnostic	Technique	Avantages	Inconvénients	Commentaires
Diagnostic cytologique	Myélogramme	Confirmation de la phase de la maladie et réalisation du caryotype initial	Il n'est pas nécessaire pour le diagnostic de LMC.	Observation de basophiles et éosinophiles, et les mégacaryocytes sont souvent plus nombreux mais de petite taille, une Hyperplasie marquée et granuleuse de la moelle osseuse.
	Biopsie ostéoméduillaire	Confirmation d'un syndrome myéloprolifératif, qui se caractérise par une prolifération excessive du tissu hématopoïétique, en particulier de la lignée myéloïde, remplissant complètement la moelle osseuse avec une diminution des cellules adipeuses.	Pas nécessaire pour le diagnostic initial de la LMC	Permet de détecter un signe d'aggravation de la maladie qui est une légère fibrose réticulinique, rarement présente dès le diagnostic initial.
Diagnostic moléculaire (Réaction en chaîne par polymérase avec transcription inverse, qualitative)	RT-PCR (Reverse Transcriptase - Polymérase Chain Réaction) qui est une variante de la PCR classique	Permet de quantifier précisément le taux de transcrit Bcr-Abl et suivre l'évolution de la maladie chez les patients sous traitement (51).	En raison de la dispersion importante des points de cassure de l'ADN dans la LMC, l'amplification directe de celui-ci n'est pas possible.	Détecter la présence du transcrit Bcr-Abl à partir de cellules médullaires ou, plus facilement, à partir d'un prélèvement sanguin. L'enzyme Reverse Transcriptase est utilisée pour convertir l'ARNm en une forme plus stable ADN, et la réaction d'amplification peut

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Diagnostic	Technique	Avantages	Inconvénients	Commentaires
				alors être réalisée en utilisant des sondes complémentaires des séquences Bcr et Abl.

3.10. Prise en charge thérapeutique de la leucémie myéloïde chronique :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie caractérisée par la présence d'un gène anormal appelé BCR-ABL dans les cellules de la moelle osseuse. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) sont des médicaments utilisés pour traiter cette maladie, en ciblant ce gène et en inhibant son action, ce qui provoque l'apoptose des cellules cancéreuses. Les ITK, tels que l'imatinib, le nilotinib, et dasatinib, le bosutinib, le ponatinib et le radotinib, sont particulièrement efficaces en phase chronique de la maladie, mais peuvent également être utilisés en phase accélérée ou blastique, en fonction de l'évolution de la maladie, du profil du patient et des effets secondaires.

L'asciminib est un autre ITK disponible pour les patients atteints de LMC-PC Ph+ qui ont déjà reçu au moins deux ITK en troisième ligne. Ce médicament cible la translocation BCR-ABL1 sous sa forme "native" et "mutée", y compris les formes mutantes de type T315I (8).

La LMC en phase chronique ne devrait pas être une source d'inquiétude majeure pour les patients, car ils ont une espérance de vie normale grâce aux inhibiteurs de la tyrosine kinase qui ont révolutionné le pronostic de la maladie, conduisant à la mort des cellules leucémiques et limitant le passage de la phase chronique vers une phase accélérée ou blastique. (51), (37)

3.11 Recommandations pour le de traitement de la leucémie myéloïde chronique :

L'European Leukemia Net (ELN) est un réseau de recherche européen, financé par des fonds publics, qui a émis pour la première fois des recommandations de traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2006, suivies de plusieurs mises à jour. Les dernières mises à

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Jour des recommandations de l'ELN, qui datent de 2013 et 2020, reflètent l'évolution des options thérapeutiques disponibles. En particulier, la première formulation générique d'un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) a été approuvée pour le traitement de la LMC. Un nouveau score de survie à long terme (ELTS) a été introduit et de nouveaux facteurs de risque ont été identifiés. Des tests de diagnostic sont aujourd'hui décrits plus en détail. Le suivi de la réponse au traitement par la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) quantitative est recommandé, dans la mesure du possible. L'arrêt du traitement et la réalisation de la rémission sans traitement (TFR) peuvent être considérés comme un objectif pour les patients éligibles ayant accès à un suivi moléculaire fréquent de grande qualité. De nouvelles recommandations sont désormais également disponibles pour la planification familiale.

Les traitements de la LMC sont classés par ordre de prescription : de première, deuxième et troisième intention et l'hydroxy urée peut toujours être utilisée comme option de traitement temporaire pour les patients présentant des symptômes de LMC ou des niveaux élevés de globules blancs. Les objectifs de traitement peuvent varier en fonction de l'état de la maladie et des besoins du patient, et peuvent inclure la survie normale, la qualité de vie, l'obtention d'une réponse moléculaire profonde et l'arrêt des médicaments. Les médecins prennent également en compte la disponibilité et l'accessibilité des médicaments lors de la prescription des traitements, et certains inhibiteurs tyrosine kinase ne sont pas autorisés pendant la grossesse.

Une synthèse du choix d'ITK pour la LMC en phase chronique est illustrée dans le Tableau 6, selon les recommandations de l'ELN.

Tableau 11 : Choix de l'ITK pour la LMC en phase chronique selon les recommandations de l'ELN

Intention de traitement	Quels patients ?	Quel traitement
Première intention	Tous les patients	Imatinib, 400 mg une fois par jour ou moins si la MMR est atteinte 300 mg, une fois par jour en cas de faible tolérance Ou Dasatinib, 100 mg une fois par jour ou éventuellement une dose aussi faible que 50 mg une fois par jour Ou Nilotinib, 300 mg deux fois par jour Ou

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Intention de traitement	Quels patients ?	Quel traitement
Première intention		Bosutinib, 400 mg une fois par jour ou une dose inférieure en cas d'intolérance Ou Radotinib, 300 mg deux fois par jour (seulement en Corée du Sud)
Deuxième intention	Echec ou résistance au traitement	Tout ITK non utilisé en première intention, guidé par l'analyse de la mutation BCR-ABL** : par exemple, F317L/V/I/C, T315A avec nilotinib, 400 mg deux fois par jour ou bosutinib, 500 mg une fois par jour
	Intolérance et effets secondaires	Tout ITK non utilisé en première intention, le choix dépend du patient et de la réponse au traitement. Les doses peuvent devoir être adaptées.
Troisième intention et intentions ultérieures	Echec ou résistance au traitement	Tout ITK non utilisé en première intention, guidé par l'analyse de la mutation BCR-ABL : par exemple, T315I avec le ponatinib, 45mg une fois par jour ou une dose inférieure en cas de faible tolérance ; une dose inférieure après la réponse initiale ; le ponatinib est également préférable en cas d'échec de la 1 ^{ère} et 2 ^{ème} intention et si aucune mutation spécifique n'est présente
	Faible réponse à 2 ITK, ou plus	Envisager la greffe de cellules souches

- Traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique en phase avancée :

Selon les recommandations de l'European LeukemiaNet (ELN), plusieurs stratégies peuvent être envisagées pour traiter la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) en phase avancée. Il est recommandé d'intensifier le traitement en utilisant le ponatinib ou la greffe de cellules souches si nécessaire. Dans le cas où le patient présente une phase blastique primaire, il

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Convient de commencer avec l'imatinib et de changer pour un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de deuxième génération. En cas de résistance à un ITK de deuxième génération, l'utilisation de ponatinib est recommandée. En cas d'échec du ponatinib, il est conseillé d'effectuer une greffe précoce de cellules souches. En cas de phase accélérée, le patient doit être traité comme un patient à haut risque. Il peut être tenté de ramener la maladie à une deuxième phase chronique en ajoutant la chimiothérapie. Le choix de l'ITK doit se faire en fonction de la thérapie précédente et du statut de la mutation du gène BCR-ABL. La greffe de cellules souches doit être réalisée dès que possible après la réalisation d'une deuxième phase chronique.

- Greffe de cellules souches :

Si aucun des médicaments recommandés pour la LMC n'est efficace ou disponible, la greffe de cellules souches peut être envisagée. Elle peut constituer une option de traitement moins coûteuse pour les patients souffrant de LMC en phase chronique dans certains pays où un traitement ITK de longue durée est trop coûteux. La greffe de cellules souches peut être proposée aux patients atteints de LMC en phase chronique qui ne répondent pas à deux ITK ou plus.

- Rémission sans traitement :

Les patients qui ont bien répondu au traitement avec les ITK et qui ont maintenu une réponse moléculaire profonde sur une longue période peuvent ne plus avoir besoin du traitement par ITK. Conformément aux recommandations de l'ELN, les critères suivants doivent être remplis avant l'arrêt du traitement : le patient est en première phase chronique de la LMC, le patient souhaite arrêter le traitement et communique bien, le patient a accès à une PCR quantitative de grande qualité avec des résultats de tests rapidement disponibles et le patient accepte un suivi plus fréquent après l'arrêt du traitement.

Malgré que les dernières recommandations internationales aient également aligné des molécules de 2ème génération aux côtés de l'imatinib en première intention, l'imatinib demeure le traitement de référence à l'échelle nationale et internationale dans le cadre de la prise en charge de la LMC.

En Algérie, la disponibilité de l'imatinib et son moindre coût par rapport au nilotinib ou au dasatinib expliquent qu'il conserve sa place de gold standard. La dose initiale recommandée est de 400 mg/j pour les patients adultes, et pour les patients atteints d'une LMC de stade avancé, la dose de départ est de 600 mg/j, bien que l'escalade progressive des doses telle que recommandée par le groupe GAT-LMC (Groupe de travail Algérien sur la Leucémie Myéloïde Chronique) ne soit pas toujours de mise, ce qui a pu expliquer certains effets indésirables observés en début de traitement. Ces recommandations, qui tiennent compte de celles de l'ELN, sont adaptées aux conditions et aux moyens locaux du pays (34).

4 Chapitre 4 :

Coût des inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique

4.1 Pharmaco-économie :

La pharmacoéconomie est un secteur important dans le domaine de la santé qui évalue les coûts et les avantages de l'utilisation de produits pharmaceutiques. Elle porte une attention particulière aux aspects cliniques, économiques et humains des soins de santé, notamment dans la prévention, le diagnostic, le traitement et la gestion des maladies, et fournit des informations pertinentes aux décideurs du secteur de la santé, et est un outil incontournable pour de nombreux acteurs de l'industrie pharmaceutique, du milieu médical et des autorités publiques. Ces intervenants l'utilisent en tant qu'investigateurs, mais surtout en tant qu'utilisateurs d'évaluations pharmaco-économiques qui présentent plusieurs avantages pour l'industrie pharmaceutique (61).

Les techniques pharmaco-économiques sont utilisées pour minimiser les coûts, évaluer la rentabilité, le coût-utilité, le coût-bénéfice, le coût de la maladie, le coût-conséquence et d'autres méthodes d'analyse économique. Les décideurs en matière de santé peuvent utiliser ces informations pour allouer les ressources limitées. Les évaluations économiques jouent un rôle important à chaque étape de la vie d'un médicament, de sa conception à sa commercialisation pour aider à guider les décisions dans l'industrie pharmaceutique (35).

Plusieurs grandes étapes sont distinguées dans la vie d'un nouveau médicament. La pharmaco-économie y est toujours présente :

1. Première étape :

Pour développer un médicament, l'étape initiale est de déterminer les caractéristiques nécessaires en fonction des besoins de la population, puis de procéder à la recherche et au développement.

L'évaluation pharmaco-économique est effectuée pour estimer la rentabilité du produit. Si le médicament ne répond pas aux trois critères de base (effet désiré, coût de développement et

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

De production acceptables), il sera abandonné ou ne sera pas développé en priorité. Les données utilisées pour cette évaluation sont épidémiologiques, sur l'effet du traitement, et économiques. Les médicaments "à usage compassionnel" peuvent être maintenus en vente même s'ils sont peu ou pas rentables.

2. Deuxième étape :

La période d'expérimentation chez l'animal puis chez l'homme, où l'on évalue l'effet et le coût du médicament pour en déterminer le prix de vente.

3. Troisième étape :

C'est la phase I de la vie du médicament ; elle consiste à établir le profil de toxicité du médicament chez l'homme, ce qui peut inclure des études de coût de la maladie pour aider à décider de l'avenir du médicament ou pour recueillir des données pour des évaluations économiques ultérieures.

4. Quatrième étape :

Correspond à la mise en place des essais cliniques. Ce sont les phases II et III de la vie du médicament. Les Évaluations pharmaco économiques réalisables à ce stade de la vie du médicament : études de type coût-efficacité, coût-bénéfice ou coût-utilité et des études de coûts en cas de toxicité ou d'échec du traitement. Outre les décisions de mise sur le marché ou d'introduction dans les formulaires de remboursement, les évaluations menées lors des phases II et III servent de guides pour déterminer le prix d'un médicament.

5. Cinquième étape :

C'est la phase de post-marketing, où des études sont menées pour se différencier de la concurrence, défendre le remboursement et le statut prioritaire du médicament, atteindre l'omnipraticien et mettre à jour les résultats d'efficacité avec des données obtenues dans des conditions réelles.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

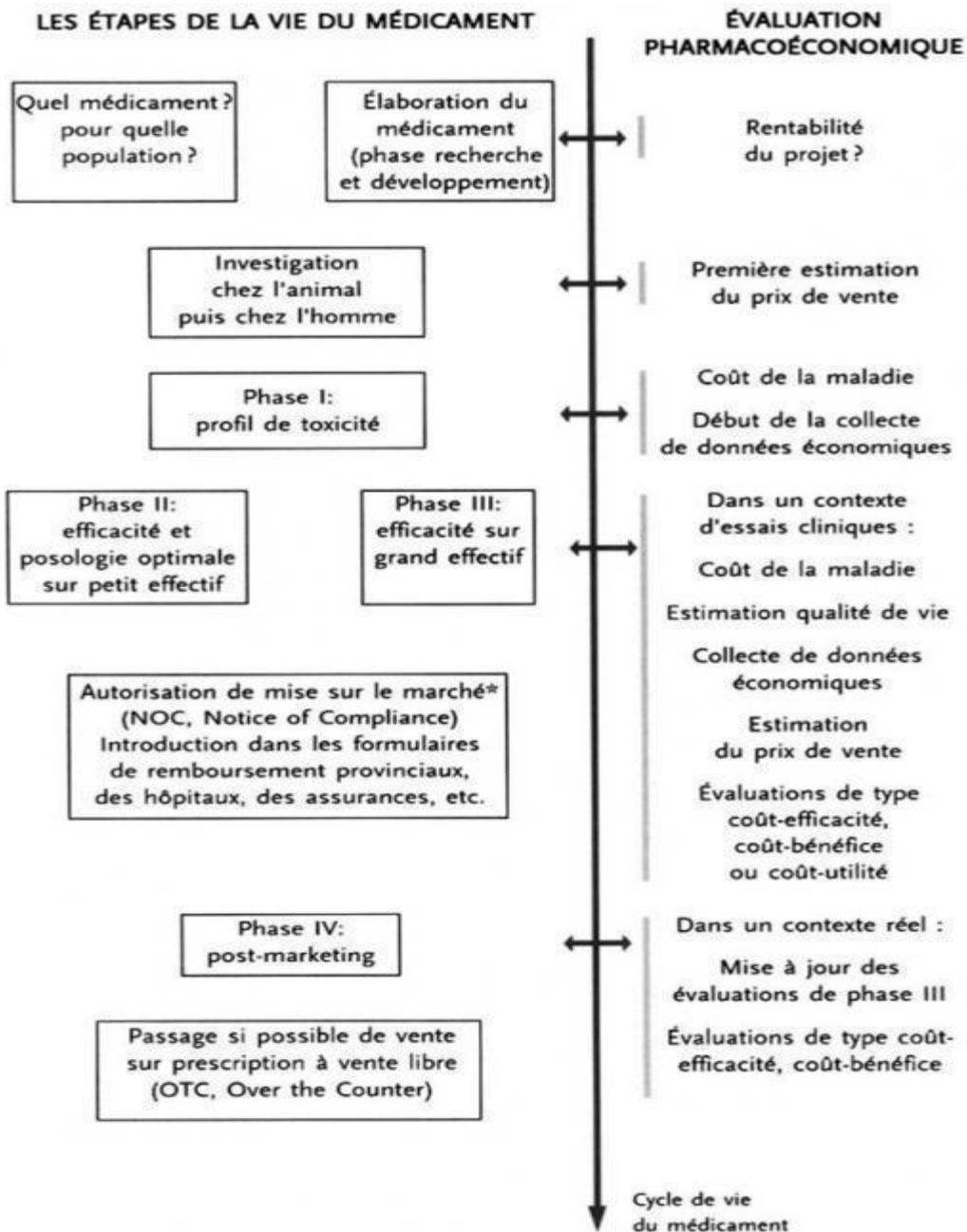


Figure 7 : Etapes de la vie d'un médicament et études pharmaco économique

6. Sixième étape :

C'est la dernière étape, qui n'est pas systématique, est le passage à un statut de vente libre. Ce passage requiert une approbation des autorités compétentes et nécessite un dossier de soumission faisant état d'essais cliniques nouveaux. Les compagnies pharmaceutiques mènent de plus en plus d'études pharmaco-économiques pour étayer les dossiers de demande d'inscription (4).

4.2 Coût des médicaments anticancéreux dans le monde :

Les médicaments anticancéreux figurent parmi les médicaments les plus coûteux dans le monde. Les coûts varient considérablement d'un pays à l'autre.

Dans les pays à revenu élevé, les coûts des médicaments anticancéreux peuvent atteindre des dizaines de milliers de dollars par mois, tandis que dans les pays à faible revenu, les coûts peuvent être beaucoup plus abordables, mais même dans ces pays, ils peuvent être prohibitifs pour de nombreux patients. De plus, ces médicaments ne sont souvent pas couverts par les régimes d'assurance maladie, ce qui signifie que les patients doivent payer de leur poche pour ces médicaments(57).

D'après un nouveau rapport de l'Institut national du cancer en France (INCa), les innovations en cancérologie sont annoncées sur le marché mondial et français, mais leur coût élevé peut mettre à rude épreuve la soutenabilité financière des systèmes de protection sociale.

Les nouveaux médicaments anticancéreux sont commercialisés à des coûts unitaires élevés et les prix augmentent. Le traitement du cancer peut maintenant inclure des prises médicamenteuses au long cours pour prévenir la récurrence, ce qui peut entraîner une durée de traitement comparable à celle des maladies chroniques non malignes. Pour cela, de nombreux gouvernements et organisations de santé travaillent à la recherche de solutions pour rendre ces médicaments plus abordables pour les patients atteints de cancer (77).

En Algérie, le coût de ces médicaments est réglementé par le gouvernement en fonction de leur coût de production, de leur efficacité et de leur accessibilité pour les patients. Les médicaments génériques sont également disponibles à un coût inférieur à celui des médicaments de marque. Cependant, malgré la réglementation des prix, certains médicaments anticancéreux restent inaccessibles pour de nombreux patients en raison de leur coût élevé. De plus, certains ne sont pas disponibles dans toutes les régions du pays, ce qui complique encore plus l'accès aux soins pour les patients atteints de cancer.

L'Algérie dépend fortement de l'importation de médicaments anticancéreux, ce qui entraîne des retards dans leur disponibilité sur le marché national.

L'importance de lever les obstacles aux investisseurs dans la production locale de traitements d'oncologie pour réduire la facture annuelle et surmonter les pénuries de médicaments d'oncologie qui sont un problème récurrent touchant également les enfants cancéreux, a été soulignée.

Bien que les coûts des médicaments anticancéreux varient considérablement d'un pays à l'autre, ils restent un fardeau financier pour de nombreux patients atteints de cancer dans le

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Monde entier. Des solutions sont nécessaires pour rendre ces médicaments plus abordables et accessibles à tous ceux qui en ont besoin (79).

4.3 Coût des inhibiteurs tyrosine kinase dans la LMC :

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ont des avantages prouvés en termes de survie dans le traitement de plusieurs cancers, notamment la leucémie myéloïde chronique, et sont capables de bloquer la croissance des cellules cancéreuses et d'induire une rémission complète chez la plupart des patients atteints de LMC. En Algérie, ces traitements sont soumis à une dispensation hospitalière stricte ; les patients ne peuvent pas acheter leur traitement, ils doivent le recevoir au niveau des structures de santé publiques. Cette mesure a été mise en place afin de garantir un suivi médical étroit des patients et éviter les risques liés à une mauvaise utilisation du médicament.

Malgré les avantages des ITK, leurs prix élevés ont fait l'objet d'un examen minutieux en raison des effets délétères possibles sur les patients et le système de soins de santé.

4.3.1 En Algérie :

En Algérie, l'accès aux traitements inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) reste un défi majeur pour les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC), en raison de leur coût élevé. Bien que l'introduction des ITK génériques ait amélioré la disponibilité de ces traitements, leur accessibilité financière demeure un obstacle important pour un grand nombre de patients, ayant des conséquences négatives sur leur qualité de vie.

Actuellement, l'imatinib est le seul ITK utilisé en première intention chez les patients, en raison de son accessibilité financière, notamment grâce à la disponibilité de sa forme générique, qui coûte environ dix fois moins cher que sa forme princeps en Algérie. Toutefois, cette décision de recourir à l'imatinib est en contradiction avec les recommandations de l'European Leukemia Net (ELN) de 2013, qui préconisait plutôt l'utilisation des ITK de deuxième génération chez les patients diagnostiqués en phase accélérée ou blastique, naïfs de tout traitement (34).

Le choix de l'initiation du traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) par l'imatinib s'aligne sur les recommandations nationales émises par le Groupe Algérien de Traitement de la LMC (GAT LMC). Bien que d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) soient également enregistrés en Algérie, tels que le dasatinib ou le nilotinib, l'imatinib reste souvent privilégié en raison de sa disponibilité et de son coût moindre. Par ailleurs, les moyens de diagnostic et de suivi de la LMC sont très coûteux et difficilement accessibles dans plusieurs régions du

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Pays, ce qui peut entraîner des retards dans le diagnostic et le traitement de la maladie. La majorité des patients ne disposent pas des ressources financières suffisantes pour effectuer des examens spécifiques coûteux, il est donc nécessaire de trouver des solutions pour assurer une prise en charge adéquate et équitable des patients atteints de LMC. Cependant, les coûts élevés des ITK, y compris les tests nécessaires pour identifier la présence de cibles telles que la PCR, peuvent constituer un obstacle majeur à l'accessibilité de ces traitements pour la majorité des patients atteints de LMC en Algérie.

4.3.2 En France :

En France, le coût de la thérapie ciblée varie en fonction du médicament prescrit ainsi que de la durée du traitement. Les coûts peuvent aller de quelques milliers d'euros par an à plus de 100 000 euros par an. Cependant, il existe des programmes d'assistance financière pour aider les patients à payer ces traitements onéreux. Les compagnies pharmaceutiques proposent souvent des rabais ou des programmes de soutien aux patients qui rencontrent des difficultés financières. Les régimes d'assurance-maladie peuvent également couvrir une partie du coût des thérapies ciblées pour les patients atteints de leucémie myéloïde chronique.

Depuis l'apparition de médicaments génériques, les coûts des thérapies ciblées ont considérablement diminué. Les médicaments génériques sont des versions moins chères du médicament original, mais tout aussi efficaces et sûres. Le coût des thérapies ciblées a diminué de 20 % et le prix des génériques a été fixé à 60 % en dessous du prix initial du médicament princeps. Les thérapies ciblées de première génération sont les moins chères, avec un coût annuel allant de quelques milliers d'euros à environ 10 000 euros. Les thérapies ciblées de deuxième et troisième génération sont généralement plus coûteuses, avec un coût annuel pouvant aller jusqu'à plus de 100 000 euros. Cela a permis un accès plus large aux traitements pour les patients atteints de LMC.

En 2014, le coût mensuel, toutes taxes comprises, d'un traitement par thérapie ciblée donné en première ligne de phase chronique variait de 3193,44 € pour le nilotinib 150 mg (1 boîte de 112 gélules correspondant à la dose journalière de 600 mg (300 mg *2/j)) et de 2310€ pour l'imatinib 400 mg (1 boîte de 30 cp correspondant à la dose journalière de 400 mg/j). Depuis cette année, le coût de certains traitements a connu une baisse importante, en particulier pour l'imatinib dont les prix ont considérablement diminué suite à l'introduction de génériques en décembre 2016 (introduction qui s'est faite plus tôt en Algérie).

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Par contre, la baisse des prix pour le nilotinib et le dasatinib était plus modérée. De plus, d'autres molécules ont été approuvées pour le remboursement. Le bosutinib a obtenu un remboursement en phase chronique en deuxième ligne ou plus. Le ponatinib est remboursé en phase chronique en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib ou au nilotinib, chez les patients pour lesquels un traitement par imatinib n'est pas approprié ou chez les patients qui expriment la mutation T315I. Son coût mensuel est estimé à 5 612 € pour une dose journalière de 30 mg (54).

L'imatinib est le principal traitement en 1ère ligne et fut la première thérapie ciblée orale commercialisée au début des années 2000. Son prix annuel était de l'ordre de 26 000 euros par patient consommant ce traitement avant la commercialisation du générique. Ainsi, le prix de l'imatinib est devenu modeste comparativement à d'autres anticancéreux plus récents tels que les immunothérapies pour lesquelles le coût de traitement annuel est de l'ordre de 60 à 70 000 euros par patient. Mais malgré cela, les traitements ciblés sont toujours chers, et entraînent une augmentation du coût global de la maladie pour le système de santé. En outre, le traitement par ITK est souvent prescrit à long terme, ajoutant encore plus aux coûts.

Bien qu'il existe maintenant des versions génériques du Glivec® (imatinib) depuis décembre 2016, le coût du traitement reste élevé, avec un coût mensuel d'environ 900€ pour l'imatinib, de 3000€ pour les ITK de 2ème génération et de 5600€ pour le ponatinib en 2018. Bien que certaines personnes puissent se voir proposer une stratégie d'arrêt de traitement, les essais cliniques montrent qu'un traitement par thérapie ciblée sur plusieurs années est nécessaire pour diminuer le risque de rechute (54).

4.3.3 En Asie :

Des molécules innovantes ont fait leur apparition, en offrant une grande efficacité et un prix raisonnable pour le pays fabricant, exemple du radotinib qui est un inhibiteur de la tyrosine kinase Bcr–Abl, approuvé en janvier 2012 en Corée comme traitement de deuxième intention de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Il a été désigné comme une option de traitement de première intention dans les recommandations pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique publiées par European LeukemiaNet en 2020 (37).

C'est le premier médicament de ce type à avoir été développé en Asie et a déjà été autorisé à être utilisé par la FDA sud-coréenne. Il intéressera les patients atteints de LMC dans la région asiatique, en particulier si son prix est fixé à un niveau raisonnable, car jusqu'à présent, dans de nombreux pays de la région, les patients ne pouvaient accéder aux ITK que par achat privé ou via un système d'accès des patients comme proposé par Novartis en Malaisie par exemple, où le gouvernement ne finançant pas les médicaments anticancéreux coûteux dans

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

le cadre de programmes de santé publique, certains patients devaient vendre leur maison pour financer l'achat de médicaments tels que les ITK.

Le développement du radotinib (Spekt®) a permis de réduire le coût des médicaments existants contre la leucémie existants des sociétés pharmaceutiques multinationales, faisant de la Corée le pays offrant les prix les plus bas au monde. Cette recherche a contribué à rehausser le statut de la médecine coréenne en créant un réseau de recherche conjoint avec des chercheurs de neuf hôpitaux universitaires coréens sous la direction de l'hôpital St. Mary de Séoul (46).

En Corée, les ventes ont été réalisées à faible coût par rapport aux sociétés pharmaceutiques mondiales. Il faudrait donc s'attendre à une augmentation spectaculaire des ventes de ce nouvel ITK car il doit concurrencer les traitements de première intention contre la LMC des sociétés pharmaceutiques mondiales qui dominent déjà le marché (74).

Actuellement, les options de traitement de première intention disponibles pour le traitement des patients atteints de LMC en Corée dans le cadre du remboursement de l'assurance maladie comprennent l'imatinib, ITK de première génération, et les ITK de deuxième génération sont le nilotinib (nom de marque Tasigna® pour le princeps), le dasatinib (nom de marque Sprycel® pour le princeps) et le radotinib.

4.3.4 En Amérique :

Des études faites en Amérique ont montré que les prix des médicaments anticancéreux continuent d'augmenter après leur lancement, y compris les ITK indiqués pour la LMC.

Les coûts peuvent varier en fonction de plusieurs facteurs, tels que les régimes d'assurance, les politiques de santé, les fournisseurs et les régions géographiques et il est important de noter que le prix initial de l'imatinib de 30 000 \$ en 2001 reflétait le coût de développement et une projection de la survie prévue, en utilisant le prix de l'interféron comme point de départ. Le prix élevé de l'imatinib était considéré à l'époque comme justifié et rentable.

La mise en place de programmes d'intervention pour améliorer l'accessibilité des traitements innovants pour les patients atteints de LMC dans les régions où les ressources sont limitées est donc essentielle, comme l'effort de collaboration entre Novartis Pharmaceuticals et la Fondation Max, qui fournit un accès gratuit à l'imatinib aux patients de l'Afrique du Sud qui en ont besoin. La collaboration entre ces entreprises pharmaceutiques et les organisations à but non lucratif peut aider à fournir un accès gratuit aux traitements nécessaires, tandis que

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Les investissements gouvernementaux dans les infrastructures de santé et dans la recherche pour des solutions de diagnostic et de traitement plus abordables peuvent également aider à améliorer l'accessibilité des traitements pour tous les patients atteints de LMC. Il est important de travailler ensemble pour garantir une prise en charge suffisante et convenable aux patients atteints de LMC, quel que soit leur lieu de résidence ou leur situation financière.

Partie pratique

1 Présentation et objectifs :

La leucémie myéloïde chronique est une maladie hématologique chronique qui nécessite une prise en charge médicale adéquate. Avec l'avènement des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), plusieurs spécialités pharmaceutiques ont été développées pour traiter cette pathologie.

Notre travail vise à étudier l'évolution des prix et des coûts des traitements par les ITK disponibles en Algérie, chez des patients atteints de LMC mais également à faire ressortir les différentes spécialités à base d'ITK disponibles en Algérie à travers le temps et de présenter une étude rétrospective relative au suivi du traitement des patients atteints de LMC au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida, en mettant notamment en avant les molécules utilisées en première et seconde intention ainsi que les coûts des traitements de ces patients.

2 Matériels et méthodes :

2.1 Matériels :

- Supports de gestion au niveau de la Pharmacie Principale du CHU **Frantz Fanon de Blida** :
 - Registres de réception des médicaments.
 - Registres des demandes d'ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation).
 - Bons de commande.
 - Bons de livraison.
 - Fiches de stock.
 - ATU délivrées au CHU Frantz Fanon de Blida par le ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH).
 - Supports de gestion informatique : logiciel Intellix® / Inabex®.

- Dossiers des patients au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

- Fiche patient ayant servi au recueil des données du patient, du diagnostic de sa maladie et de son traitement (voir annexe 1).

- Population d'étude :

Patients atteints de LMC recrutés au niveau du Service d'Hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida.

- Différentes mises à jour de la Nomenclature Nationale algérienne des Produits Pharmaceutiques (NNAPP) : de 2007 à 2022.
- Feuilles de calcul / Classeurs Excel®.

2.2 Méthodes :

2.2.1 Type d'étude :

Études descriptives rétrospectives :

- Relatives au prix des spécialités à base d'ITK.
- Relatives au suivi des patients et au coût de leur traitement par ITK.

2.2.2 Etapes :

Le présent travail pratique est divisé en trois parties :

- **Première partie** : Détermination des différentes spécialités enregistrées et mises sur le marché algérien à travers le temps. Une recherche documentaire au niveau de la Pharmacie Principale du CHU Frantz Fanon de Blida sera effectuée pour déterminer les différentes spécialités pharmaceutiques qui y sont utilisées pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique puis la consultation des différentes mises à jour de la Nomenclature Nationale Algérienne des Produits Pharmaceutiques (NNAPP)

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Permettra de mettre en évidence toutes les spécialités enregistrées en Algérie à travers le temps.

- **Seconde partie** : Mise en évidence de l'évolution des prix des spécialités pharmaceutiques contenant des ITK utilisés dans le traitement de la LMC en Algérie. Les données ont été collectées au niveau de la pharmacie du CHU Frantz Fanon de Blida puis analysées.
- **Troisième partie** : Suivi et coût des traitements par ITK des malades traités pour LMC au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz fanon de Blida. Un suivi des malades a été effectué pour déterminer les caractéristiques de la population étudiée, les traitements prescrits, les éventuels switches et les coûts de ces traitements.

Pour ce qui est des première et deuxième parties, leur lieu de déroulement est la pharmacie hospitalière. Nous nous sommes intéressés aux mouvements des trois ITK les plus utilisés en Algérie au niveau des établissements hospitaliers. Nous avons recueilli, à partir des supports de gestion, les données relatives aux données liées à la réception d'imatinib, dasatinib et nilotinib aux différents dosages, quelle que soit la spécialité, à partir de la PCH, au niveau de la pharmacie citée.

En première partie, nous avons consigné sous forme de tableaux les données relatives aux différentes spécialités contenant des ITK enregistrées en Algérie au fil des années, en se basant sur les différentes mises à jour de la nomenclature que nous avons eu en notre possession, depuis les premiers enregistrements en 2005 jusqu'à la version de la nomenclature de juin 2022, en mettant en avant la période (en fonction de la mise à jour de la nomenclature, la molécule (DCI), le nom de spécialité, la forme galénique, le dosage, le conditionnement, le laboratoire fournisseur, le pays d'origine, la date d'enregistrement et le statut de la spécialité (princeps ou générique).

En seconde partie, les données consignées sous forme de tableaux représentent la moyenne des prix pour chaque année.

Pour ce qui est des génériques de l'imatinib, il ne nous a pas toujours été possible de distinguer si les entrées concernaient l'un ou l'autre des génériques. Les prix étant très proches pour chacun des génériques, nous avons donc calculé la moyenne du prix des génériques, sans distinction entre les spécialités.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Nous n'avons pas pu retrouver toutes les archives les plus anciennes. Nous avons pu avoir les prix de l'imatinib à 400 mg sur 2004-2005, pour le princeps et le générique mais pas pour les années qui ont suivi (jusqu'à 2014) et n'avons à nouveau présenté les prix à partir de 2015.

Par ailleurs, certains dosages n'ayant pas été régulièrement commandés (imatinib 100 mg), nous avons présenté les chiffres relatifs aux années où les réceptions avaient été faites au niveau de notre CHU.

Pour ce qui est de la troisième partie, les données extraites des dossiers des patients atteints de LMC qui ont été recueillies au niveau du service d'hématologie depuis sa création en 2014 ont été consignées sur une fiche patient.

Les données enregistrées relatives aux patients, depuis la date du diagnostic de la LMC jusqu'au 17 mai 2023 (date de clôture de l'étude), ont été recueillies à l'aide d'une fiche patient.

- Les données recueillies sont les suivantes :

- Données descriptives de l'échantillon.
- Données de diagnostic.
- Données relatives au traitement et à son coût.

Pour traiter des coûts des traitements, les données patients ont été croisées avec les données relatives aux prix des médicaments, récoltées au niveau de la Pharmacie Principale du CHU. Dans la troisième partie de notre étude, nous avons calculé les coûts des traitements par ITK aux posologies utilisées chez nos patients.

Pour l'imatinib, nous avons étudié les posologies quotidiennes de 200, 300, 400 et 600 mg en utilisant les prix des princeps et des génériques et en divisant l'axe du temps en 4 périodes, en rassemblant les années où les prix étaient à peu près similaires et en calculant la moyenne des ces prix pour chaque période : années 2005-2007, 2014, 2015-2016 et 2017 jusqu'à maintenant.

Pour les posologies à 400 mg, nous avons calculé la moyenne des prix unitaires de comprimés durant chaque. Nous avons utilisé la même méthode pour calculer le prix des autres posologies, à savoir 100 mg, en utilisant la moyenne des prix unitaires des unités de prise à 100 mg. Pour les 200 mg, nous avons calculé le coût de deux comprimés à 100 mg, pour les 300 mg, nous avons calculé le coût de trois comprimés à 100 mg et pour les 600 mg, nous avons calculé le coût d'un comprimé à 400 mg plus deux comprimés à 100 mg.

Pour calculer le coût annuel, nous avons multiplié le coût quotidien par 365 jours pour chaque posologie.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Concernant le dasatinib, nous avons calculé le coût quotidien et annuel de la posologie à 100 mg en utilisant la méthode décrite ci-dessus, c'est-à-dire en calculant la moyenne des prix unitaires de la posologie à 50 mg de la période qui lui convient et après la multiplier par 2.

Pour le nilotinib, nous avons calculé les coûts des traitements quotidiens et annuels pour les posologies de 200 mg, 600 mg et 800 mg en utilisant les prix de chaque posologie utilisée à l'hôpital. Pour les 600 mg, nous avons calculé le coût de trois comprimés à 200 mg et pour les 800 mg, nous avons calculé le coût de quatre comprimés à 200 mg.

Pour les switches, nous avons calculé le coût initial et le coût après switch pour chaque patient des patients switchés.

Ces données ont été regroupées 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.

1. Critères de sélection des patients :

Tous les Patients dont le diagnostic de la LMC a été établi : Quelle que soit la phase de la maladie ; Quel que soit l'âge ; Quel que soit le sexe ; Quelle que soit leur localisation géographique ; Quel que soit leur niveau d'instruction ; Quelle que soit leur catégorie socioprofessionnelle.

- Les critères d'inclusion sont les suivants :
 - ✓ Diagnostic de la LMC effectué.
 - ✓ Traitement par ITK.
 - ✓ Dossier patient disponible, malgré quelques données manquantes.

- Les critères d'exclusion sont les suivants :
 - ✓ Dossiers malades incomplets : données insuffisantes pour être exploitées dans ce mémoire.

3 Résultats et discussion :

3.1 Première partie : Détermination des différentes spécialités sur le marché algérien à travers le temps

A/Résultats :

Les tableaux ci-dessous représentent les différentes spécialités contenant des ITK enregistrées en Algérie au fil des années, en se basant sur les différentes mises à jour de la nomenclature que nous avons eu en notre possession, depuis les premiers enregistrements en 2005 jusqu'à la version de la nomenclature de juin 2022.

Le tableau 12 représente les différentes spécialités d'imatinib enregistrées en Algérie.

Le tableau 13 représente celles du dasatinib.

Le tableau 14 représente les diverses spécialités du nilotinib enregistrées en Algérie.

Tableau 12 : Différentes spécialités d'Imatinib enregistrées en Algérie en Algérie à juin 2022

Période	Molécule (DCI)	Spécialité	Forme galénique	Dosage	Conditionnement	Laboratoire fournisseur	Pays d'origine	Date d'enregistrement	Principes ou générique
AU 31 DÉCEMBRE 2010	Imatinib	GLIVEC 100	comp.pelli	100MG	B/60	NOVARTIS S.A.S	france	28/09/2005	Principes
	Imatinib	IMATIB 100	gles	100MG	B/120	CIPLA LIMITED	Inde	25/04/2006	Générique
	Imatinib sous forme de mésylate	IMATIB 400	comp	400MG	B/30	CIPLA LIMITED	Inde	12/07/2009	Générique
AU 25 SEPTEMBRE 2012	Imatinib sous forme mesylate	IMATIB 400	comp	400MG	B/30	cipla limited	Inde	12/07/2009	Générique
	Imatinib sous forme mesylate	IMALEK 400	comp	400MG	B/6	sun pharmaceuticals industries LTD	Inde	10/01/2012	Générique
	Imatinib sous forme mesylate	IMALEK 100	comp	100MG	B/10	sun pharmaceuticals industries LTD	Inde	10/1/2012	Générique
AU 15 SEPTEMBRE 2015	IMATINIB	GLIVEC 100	comp.pelli	100MG	B/60	NOVARTIS S.A.S	FRANCE	28/9/2005	Principes
	IMATINIB	IMATIB 100	gles	100MG	B/120	CIPLA LIMITED	INDE	25/4/2006	Générique

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Période	Molécule (DCI)	Spécialité	Forme galénique	Dosage	Conditionnement	Laboratoire fournisseur	Pays d'origine	Date d'enregistrement	Principes ou générique
AU 15 SEPTEMBRE 2015	IMATINIB MESYLATE EXPRIME EN IMATINIB	IMATIB 400	COMP.	400MG	B/30	CIPLA LIMITED	INDE	12/7/2009	Générique
	IMATINIB MESYLATE EXPRIME EN IMATINIB	IMALEK 100	COMP.	100MG	B/10	SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD	INDE	10/1/2012	Générique
	IMATINIB MESYLATE EXPRIME EN IMATINIB	IMALEK 400	COMP.	400MG	B/06	SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD	INDE	10/1/2012	Générique
AU 30 MARS 2017	IMATINIB	GLIVEC 100	comp.pelli	100MG	B/60	NOVARTIS S.A.S	FRANCE	28/9/2005	Principes
	IMATINIB	IMATIB 100	GLES.	100MG	B/120	CIPLA LIMITED	INDE	25/4/2006	Générique
	IMATINIB MESYLATE EXPRIME EN IMATINIB	IMATIB 400	COMP.	400MG	B/30	CIPLA LIMITED	INDE	12/7/2009	Générique
	IMATINIB MESYLATE EXPRIME EN IMATINIB	IMALEK 100	COMP.	100MG	B/10	SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD	INDE	10/1/2012	Générique
	IMATINIB MESYLATE	IMALEK 400	COMP.	400MG	B/06	SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD	INDE	10/1/2012	Générique
AU 07 NOVEMBRE 2018	IMATINIB	IMATIB	GLES.	100MG	B/120	CIPLA LIMITED	INDE	25/4/2006	Générique
	IMATINIB	GLIVEC	COMP. PELLI.	100MG	B/60	NOVARTIS S.A.S	FRANCE	28/9/2005	Principes
	IMATINIB MESYLATE	IMALEK 100	COMP.	100MG	B/10	SUN PHARMACEUTICALS	INDE	10/1/2012	Générique
	IMATINIB MESYLATE	IMATIB 400	COMP.	400MG	B/30	CIPLA LIMITED	INDE	12/7/2009	Générique
	IMATINIB MESYLATE	IMALEK 400	COMP.	400MG	B/06	SUN PHARMACEUTICALS	INDE	10/1/2012	Générique
AU 31 DECEMBRE 2019	Imatinib mesylate	IMATIB 400	COMP	400MG	B/30	CIPLA LIMITED	INDE	12/7/2009	Générique
	Imatinib mesylate exprime en Imatinib	IMALEK 100	COMPRIME	100MG	B/10	SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD	INDE	10/1/2012	Générique
AU 31 DECEMBRE 2019	Imatinib mesylate exprime en Imatinib	IMALEK 400	COMPRIME	400MG	B/06	SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD	INDE	10/1/2012	Générique

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Période	Molécule (DCI)	Spécialité	Forme galénique	Dosage	Conditionnement	Laboratoire fournisseur	Pays d'origine	Date d'enregistrement	Principes ou générique
AU 16 JUILLET 2020	Imatinib mesylate exprime en Imatinib	IMATIB 400	COMPRIME	400MG	B/30	CIPLA LIMITED	INDE	12/7/2009	Générique
	Imatinib mesylate exprime en Imatinib	IMALEK 100	COMPRIME	100MG	B/10	SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD	INDE	10/1/2012	Générique
	Imatinib mesylate exprime en Imatinib	IMALEK 400	COMPRIME	400MG	B/06	SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD	INDE	10/1/2012	Générique
15/06/2021	Imatinib mesylate exprime en Imatinib	IMATIB 400	COMPRIME	400mg	B/30	CIPLA LIMITED	INDE	12/7/2009	Générique
	Imatinib mesylate exprime en Imatinib	IMALEK 100	COMPRIME	100MG	B/10	SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD	INDE	10/1/2012	Générique
	Imatinib mesylate exprime en Imatinib	IMALEK 400	COMPRIME	400MG	B/06	SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LTD	INDE	10/1/2012	Générique
AU 5/06/2022	Imatinib mesylate	CEMILIC	COMP.PELLICULE	400MG	B/30	HIKMA PHARMA ALGERIA	ALGERIE	14/06/2021	Générique
	Imatinib mesylate	CEMILIC	COMP.PELLICULE	100MG	B/30	HIKMA PHARMA ALGERIA	ALGERIE	14/06/2021	Générique
	Imatinib mesylate	IMALEK 100	COMP	100MG	B/10	sun pharmaceuticals industries LTD	Inde	10/01/12	Générique
	Imatinib mesylate	IMALEK 400	COMP	400MG	B/6	sun pharmaceuticals industries LTD	Inde	10/01/12	Générique
	Imatinib mesylate	IMATIB 400	COMP	400MG	B/30	ciplalimited	Inde	12/07/2009	Générique

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Tableau 13 : Différentes spécialités du Dasatinib enregistrées en Algérie à juin 2022

Période	Molécule (DCI)	Spécialité	Forme galénique	Dosage	Conditionnement	Laboratoire fournisseur	Pays d'origine	Date d'enregistrement	Princeps ou générique
AU 31 DÉCEMBRE 2010	DASATINI B MONOHYDRATE (DASATINIB)	sprycel	COMP. PELLI.	70MG	B/60	Bristol myers squibb pharma eeig	Royaume uni	04/10/2009	Princeps
		sprycel	COMP. PELLI.	50MG	B/60	bristol myers squibb pharma eeig	royaume uni	04/10/2009	princeps
		sprycel	COMP. PELLI.	20MG	B/60	bristol myers squibb pharma eeig	royaume uni	04/10/2009	princeps
AU 25 SEPTEMBRE 2012	DASATINI B MONOHYDRATE (DASATINIB)	sprycel	COMP. PELLI.	20MG	B/60	BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	ROYAUME UNI	04/10/2009	princeps
		sprycel	COMP. PELLI.	50MG	B/60	BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	ROYAUME UNI	04/10/2009	Princeps
		sprycel	COMP. PELLI.	70MG	B/60	BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	ROYAUME UNI	04/10/2009	Princeps
AU 15 SEPTEMBRE 2015	DASATINI B MONOHYDRATE (DASATINIB)	sprycel	COMP. PELLI.	20MG	B/60	BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	ROYAUME UNI	4/10/2009	Princeps
AU 15 SEPTEMBRE 2015	DASATINI B MONOHYDRATE (DASATINIB)	sprycel	COMP. PELLI.	50MG	B/60	BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	ROYAUME UNI	4/10/2009	princeps
		sprycel	COMP. PELLI.	70MG	B/60	BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	ROYAUME UNI	4/10/2009	Princeps
AU 30 MARS 2017	DASATINI B MONOHYDRATE (DASATINIB)	sprycel	COMP. PELLI.	20MG	B/60	BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	ROYAUME UNI	4/10/2009	Princeps
		sprycel	COMP. PELLI.	50MG	B/60	BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	ROYAUME UNI	4/10/2009	Princeps

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Période	Molécule (DCI)	Spécialité	Forme galénique	Dosage	Conditionnement	Laboratoire fournisseur	Pays d'origine	Date d'enregistrement	Principes ou générique
AU 30 MARS 2017	DASATINI B MONOHYDRATE	sprycel	COMP. PELLI.	70MG	B/60	BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	ROYAUME UNI	4/10/2009	Principes
AU 07 NOVEMBRE 2018	DASATINI B MONOHYDRATE	sprycel	COMP. PELLI.	20MG	B/60	BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	ROYAUME UNI	4/10/2009	principes
	DASATINI B MONOHYDRATE	sprycel	COMP. PELLI.	50MG	B/60	BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	ROYAUME UNI	4/10/2009	Principes
	DASATINI B MONOHYDRATE	sprycel	COMP. PELLI.	70MG	B/60	BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	ROYAUME UNI	4/10/2009	Principes
AU 31 DECEMBRE 2019	DASATINI B MONOHYDRATE	sprycel	COMP. PELLI.	20MG	B/60	BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	ROYAUME UNI	4/10/2009	Principes
AU 16 JUILLET 2020	DASATINI B MONOHYDRATE	sprycel	COMP. PELLI.	20MG	B/60	BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	ROYAUME UNI	4/10/2009	Principes
15/06/2021	Dasatinib monohydraté exprimé en Dasatinib	ELPIX	Comprimé pelliculé	20MG	B/60	HIKMA PHARMA ALGERIA SARL	ALGÉRIE	21/3/2021	Generique
	Dasatinib monohydraté exprimé en Dasatinib	ELPIX	Comprimé pelliculé	50MG	B/60	HIKMA PHARMA ALGERIA SARL	ALGÉRIE	21/3/2021	Generique
	Dasatinib monohydraté exprimé en Dasatinib	ELPIX	Comprimé pelliculé	70MG	B/60	HIKMA PHARMA ALGERIA SARL	ALGÉRIE	21/3/2021	Generique
	DASATINI B MONOHYDRATE	sprycel	COMPRIME PELLICULE	20MG	B/60	BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	ROYAUME UNI	4/10/2009	Principes
AU 5/06/2022	Dasatinib monohydraté exprimé en Dasatinib	ELPIX	Comprimé pelliculé	20MG	B/60	HIKMA PHARMA ALGERIA SARL	ALGÉRIE	06/04/2008	Generique
	Dasatinib monohydraté exprimé en Dasatinib	ELPIX	Comp pelliculé	50MG	B/60	HIKMA PHARMA ALGERIA SARL	ALGÉRIE	07/04/2008	Generique

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Période	Molécule (DCI)	Spécialité	Forme galénique	Dosage	Conditionnement	Laboratoire fournisseur	Pays d'origine	Date d'enregistrement	Princeps ou générique
AU 5/06/2022	Dasatinib monohydraté exprimé en Dasatinib	ELPIX	Comp pelliculé	70MG	B/60	HIKMA PHARMA ALGERIA SARL	ALGÉRIE	12/04/2008	Generique
	DASATINI B MONOHYDRATE	sprycel	Comp pelliculé	20MG	B/60	BRISTOL MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	ROYAUME UNI	4/10/2009	Princeps

Tableau 14 : Différentes spécialités du Nilotinib enregistrées en Algérie à juin 2022

Période	Molécule (DCI)	Spécialité	Forme galénique	Dosage	Conditionnement	Laboratoire fournisseur	Pays d'origine	Date d'enregistrement	Princeps ou générique
31 DECEMBRE 2010	aucun								
AU 25 SEPTEMBRE 2012	aucun								
AU 15 SEPTEMBRE 2015	NILOTINIB CHLORHYDRATE MONOHYDRATE EXPRIME EN NILOTINIB	TASIGNA	gles	200MG	B/28	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	SUISSE	21/7/2013	princeps
AU 30 MARS 2017	NILOTINIB CHLORHYDRATE MONOHYDRATE EXPRIME EN NILOTINIB	TASIGNA	gles	200MG	B/28	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	SUISSE	21/7/2013	princeps
AU 07 NOVEMBRE 2018	NILOTINIB CHLORHYDRATE MONOHYDRATE EXPRIME EN NILOTINIB	TASIGNA	gles	200MG	B/28	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	SUISSE	21/7/2013	princeps
	NILOTINIB CHLORHYDRATE MONOHYDRATE EXPRIME EN NILOTINIB	TASIGNA	gles	150 MG	B/112	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	SUISSE	19/3/2018	princeps
AU 31 DECEMBRE 2019	NILOTINIB CHLORHYDRATE MONOHYDRATE EXPRIME EN NILOTINIB	TASIGNA	gles	200MG	B/28	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	SUISSE	21/7/2013	princeps

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Période	Molécule (DCI)	Spécialité	Forme galénique	Dosage	Conditionnement	Laboratoire fournisseur	Pays d'origine	Date d'enregistrement	Principes ou générique
AU 31 DECEMBRE 2019	NILOTINIB CHLORHYDRATE MONOHYDRATE EXPRIME EN NILOTINIB	TASIGNA	gles	150 MG	B/112	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	SUISSE	19/3/2018	princeps
AU 16 JUILLET 2020	NILOTINIB CHLORHYDRATE MONOHYDRATE	TASIGNA	gles	200MG	B/28	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	SUISSE	21/7/2013	princeps
	NILOTINIB CHLORHYDRATE MONOHYDRATE	TASIGNA	gles	150 MG	B/112	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	SUISSE	19/3/2018	princeps
15/06/2021	NILOTINIB CHLORHYDRATE MONOHYDRATE EXPRIME EN NILOTINIB	TASIGNA	gles	200MG	B/28	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	SUISSE	21/7/2013	princeps
	NILOTINIB CHLORHYDRATE MONOHYDRATE EXPRIME EN NILOTINIB	TASIGNA	gles	150 MG	B/112	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	SUISSE	19/3/2018	princeps
AU 5/06/2022	NILOTINIB CHLORHYDRATE MONOHYDRATE EXPRIME EN NILOTINIB	TASIGNA	gles	200MG	B/28	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	SUISSE	21/7/2013	princeps
	NILOTINIB CHLORHYDRATE MONOHYDRATE EXPRIME EN NILOTINIB	TASIGNA	gles	150 MG	B/112	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	SUISSE	19/03/2018	princeps

B/Discussion :

Les tableaux ci-dessus présentent une étude sur l'évolution des différentes spécialités des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) à des dosages et des formes galéniques variées en Algérie sur une période de 17 ans.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

L'étude révèle que pour l'imatinib, le princeps ou la marque originale est représenté par Glivec 100 de Novartis S.A.S en France, tandis que les autres spécialités sont des génériques

provenant tous d'Inde, avec Cipla Limited et Sun Pharmaceuticals Industries LTD comme principaux fournisseurs.

Il est observé une augmentation du nombre de spécialités disponibles au fil des années, avec un premier enregistrement en 2005 et une grande partie des spécialités disponibles depuis 2009. Cela peut être attribué à la fin de la période de brevet de Glivec® 100 en 2016, ce qui a permis l'entrée de plus de génériques sur le marché.

Pour l'imatinib, le tableau correspondant montre qu'il y avait des génériques et princeps au départ du premier enregistrement. En 2010, il y avait un princeps et 2 génériques, et en 2012, le princeps (Glivec) avait disparu pour être remplacé par un nouveau générique. Au fur et à mesure, le princeps a complètement disparu et les différents génériques (Imatib® et Imalek®) à différents dosages restent.

En Algérie, les médicaments sont parfois utilisés avant leur enregistrement sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), dans plusieurs hôpitaux, tel que le CHU de Blida. Le Glivec® qui a obtenu son AMM aux USA en 2001, a eu son premier enregistrement pour le 100 MG en 2005 mais il a été disponible sous ATU dans certains hôpitaux demandeurs dès 2004, et pour l'imatinib 400 mg, il a été utilisé sous ATU au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida au début de l'année 2009 tandis que le premier enregistrement du Glivec® à 400 mg été fait à la fin de cette même année (tableau 12).

Concernant les autres générations d'ITK, les princeps sont plus utilisés que les génériques, à l'inverse de l'imatinib.

Pour le dasatinib, un générique est apparu et enregistré en 2021 en Algérie, ELPPIX®, avec différents dosages de 20, 50 et 70 mg. Il a été fabriqué localement par un laboratoire jordanien, HIKMA PHARMA ALGERIA SARL. Cette mise sur le marché est intervenue après l'utilisation d'une seule molécule princeps (Sprycel®) à 20 mg, qui est toujours enregistrée en Algérie (tableau 13).

Il est à noter que le générique du dasatinib a fait son apparition sur le marché algérien 13 ans après l'enregistrement du princeps alors que pour l'imatinib, à peine une année s'est écoulée entre l'enregistrement du princeps et celui du générique.

Pour le nilotinib, un seul princeps est enregistré depuis 2013, soit près de 10 ans après son apparition sur le marché mondial, à deux dosages de 150 et 200 mg. Aucune spécialité n'a été enregistrée en Algérie avant cela et aucun générique n'a fait son entrée sur le marché à ce jour (tableau 14), ce qui est plutôt étonnant.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Les génériques sont moins chers et plus avantageux à mesure du temps, remplaçant ainsi le princeps. Comme pour l'imatinib, le princeps a disparu du marché algérien et cela est probablement dû à des raisons économiques. Nous verrons cela plus en détail dans la deuxième partie où nous développerons les prix et leur impact sur la disponibilité des médicaments.

Il est à noter que les deuxièmes générations d'inhibiteurs de tyrosine kinase sont arrivées sur le marché plus tard que l'imatinib. Les dates indiquées dans les tableaux des résultats font référence aux décisions d'enregistrement, mais cela ne signifie pas que les médicaments étaient disponibles immédiatement à cette date, car il peut y avoir un délai de plusieurs mois voire années avant la commercialisation, sans compter les éventuelles ruptures de stock pour diverses raisons.

Les princeps, qui sont des molécules arrivées sur le marché un peu plus tard que l'imatinib pour le dasatinib et le nilotinib, ont nécessité un processus long et complexe de mise sur le marché qui peut prendre plusieurs années, de même que pour l'imatinib. Ces molécules dénommées « me too » ont été développées après l'imatinib pour augmenter l'intensité de son effet, améliorer son profil de toxicité ou pallier aux résistances acquises avec celui-ci. Ceci explique le retard de commercialisation de ces molécules comparées à l'imatinib, même si tous ces objectifs n'ont pas nécessairement été atteints.

Le dasatinib princeps a été le premier à être enregistré en 2009, et il a fallu attendre 12 ans pour que le générique soit enregistré, alors que pour l'imatinib, un générique à 100 mg a été enregistré un an après l'enregistrement du Glivec, et 4 ans pour le dosage de 400 mg. Quant au nilotinib, aucun générique n'a été enregistré à ce jour et il n'a obtenu qu'une autorisation temporaire d'utilisation.

En Algérie, durant la période 2010-2012, les génériques étaient déjà disponibles, plus tôt que dans d'autres pays européens, car notre contexte économique nécessitait des alternatives moins coûteuses pour soigner les patients. L'apparition des médicaments génériques est un des moyens utilisé par les pouvoirs publics afin de restreindre les dépenses de santé et de réduire le déficit budgétaire de la sécurité sociale.

Les laboratoires pharmaceutiques cherchent à protéger leurs découvertes le plus longtemps possible pour dégager des bénéfices et se développer. Ils utilisent pour cela les protections industrielles offertes par le droit positif, notamment les protections liées aux brevets et aux marques. Ils peuvent également prendre un certificat complémentaire de protection afin de leur permettre de garder un monopole sur leur médicament et prolonger la durée de protection de leur médicament pour une période plus longue qu'initialement prévue. Pour cette raison, dans les pays européens, les génériques ont mis plus de temps à apparaître sur le marché qu'en Algérie.

3.2 Deuxième partie : Évolution des prix des spécialités pharmaceutiques contenant des ITK en Algérie

Dans cette 2^{ème} partie est présentée l'étude de l'évolution des prix des ITK en Algérie au fil des années, en faisant ressortir les facteurs qui influencent ces prix.

A/ Résultats :

Le tableau 15 qui se trouve en annexe 2 permet d'étudier l'évolution des prix de chaque spécialité selon la génération d'ITK, la molécule et le statut générique ou princeps en Algérie. Les données consignées représentent la moyenne des prix pour chaque année.

L'évolution des prix des spécialités à base d'imatinib au fil des années est présentée en figures 8 et 9.

L'évolution des prix des spécialités à base de dasatinib à 50 mg au fil des années est présentée en figure 10.

L'évolution des prix des spécialités à base de nilotinib à 200 mg au fil des années est présentée en figure 11.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

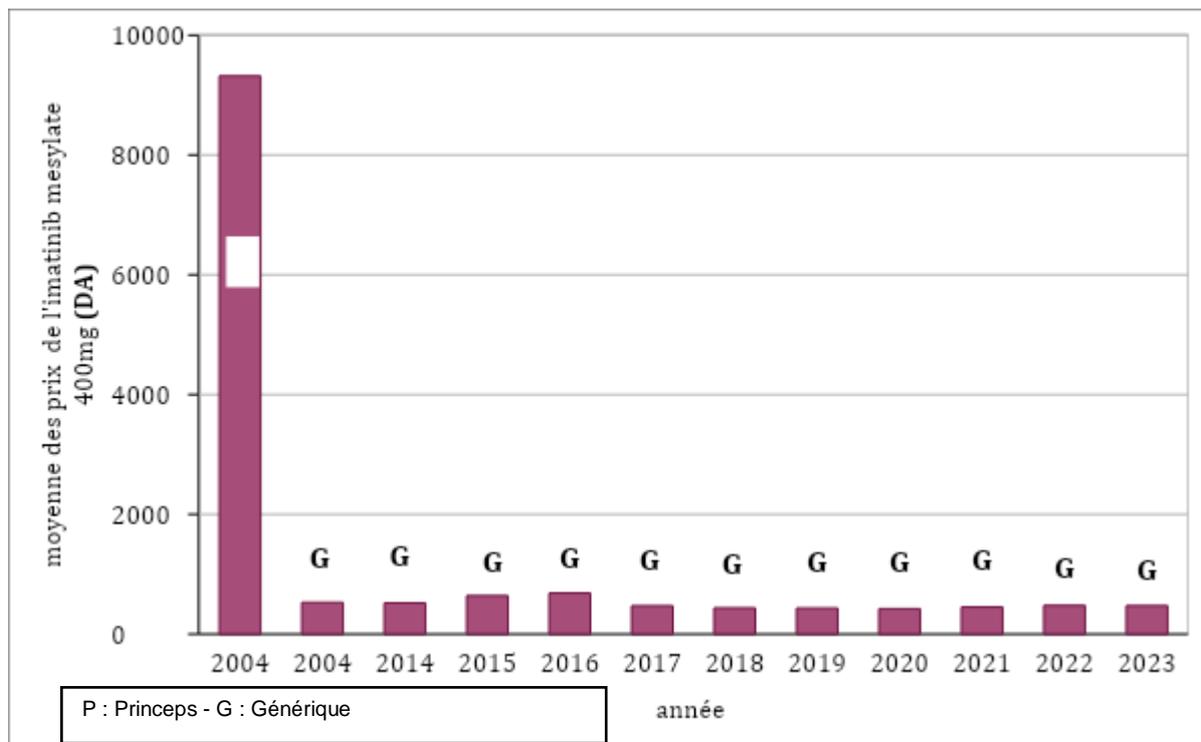


Figure 8 : Évolution des prix de l'imatinib 400 mg au fil des années

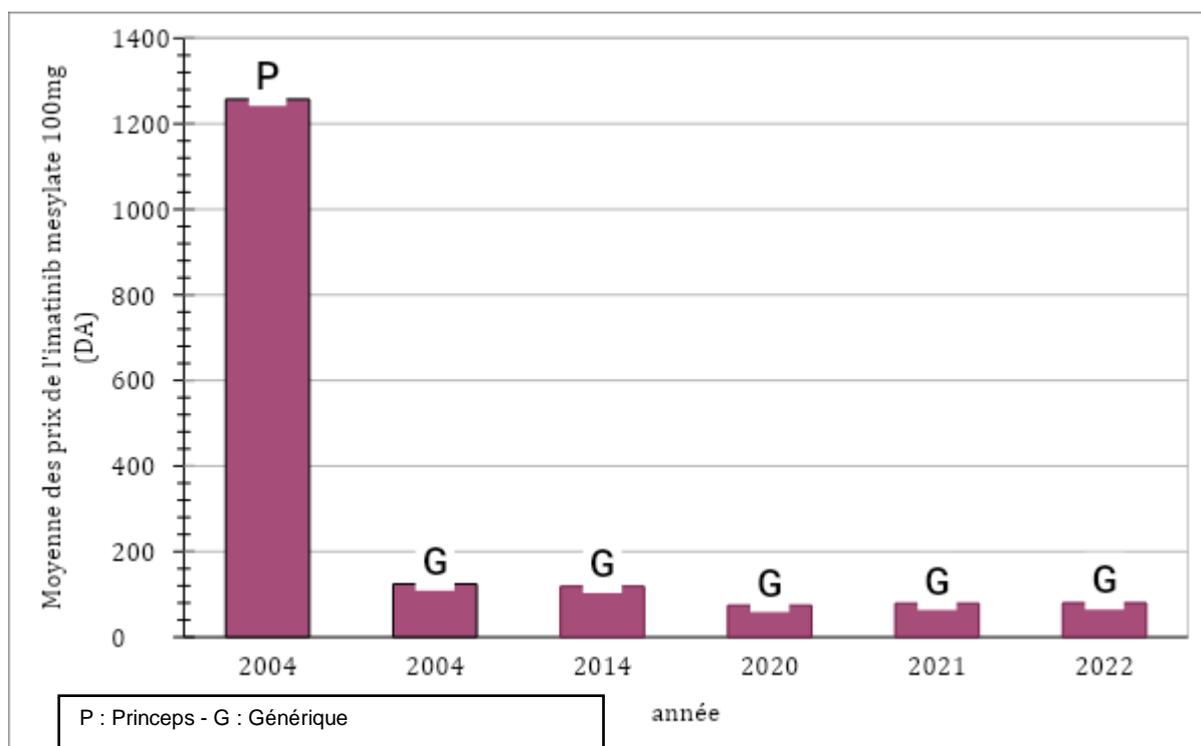


Figure 9 : Evolution des prix de l'imatinib 100mg au fil des années

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

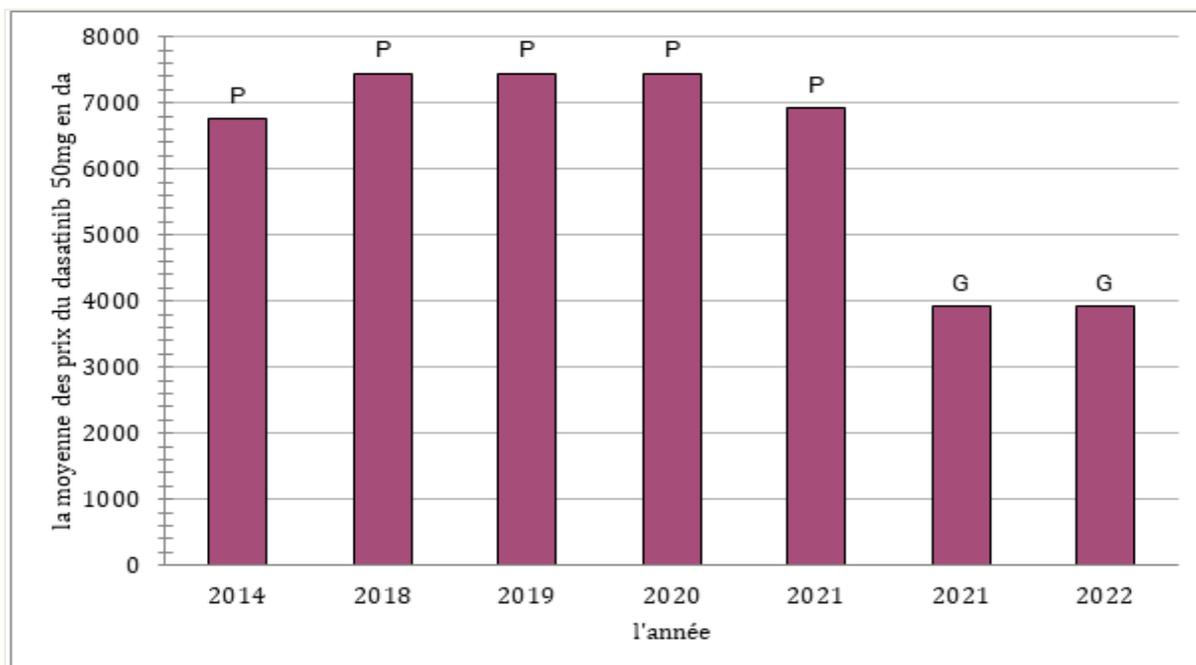


Figure 10 : Evolution des prix du dasatinib 50 mg au fil des années.

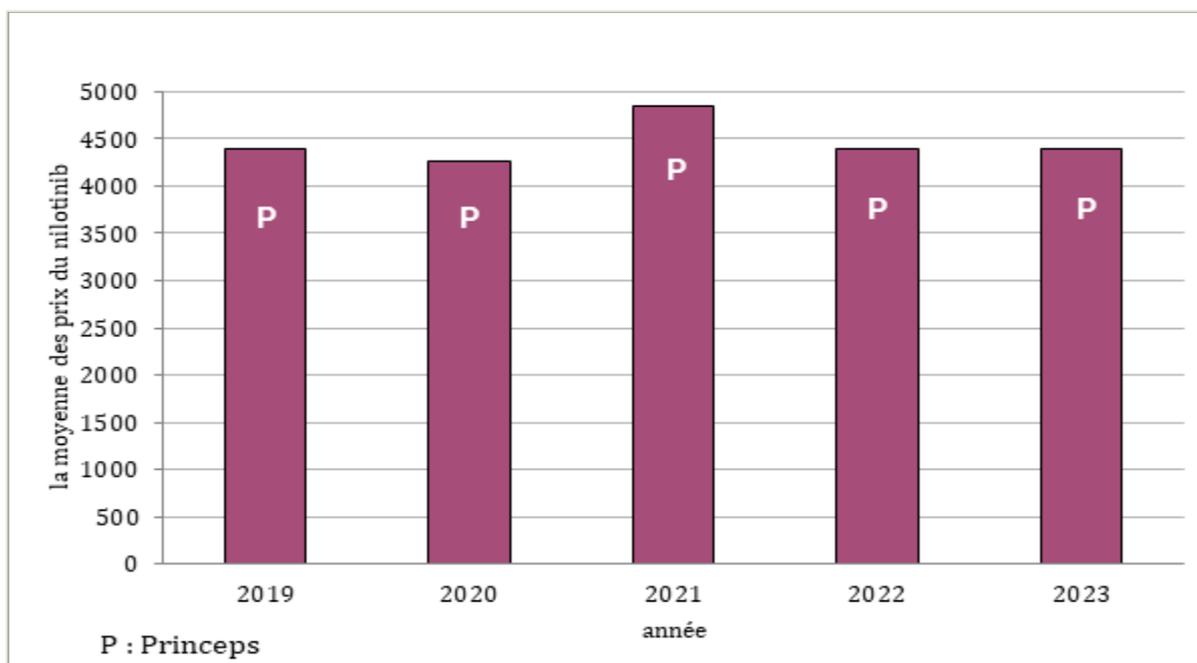


Figure 11: Evolution des prix du nilotinib 200 mg au fil des années.

B/Discussion :

Les données montrent que les prix des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ont fluctué au fil des années. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cela tels que le statut générique ou princeps, la génération d'ITK, la disponibilité de génériques, la concurrence sur le marché et les politiques de prix mises en place par les autorités réglementaires et les fabricants.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

L'analyse de l'évolution des prix moyens de l'imatinib mésylate 400mg entre 2004 et 2023 pour le princeps et les génériques montre que le prix du princeps est significativement plus élevé que celui des génériques, près de 20 fois plus cher en 2004-2005.

De plus, on peut constater que le prix des génériques a connu une baisse relativement constante au fil des années, atteignant son niveau le plus bas en 2020. Cette tendance à la baisse peut être attribuée à l'expiration des brevets du princeps et à l'entrée de nouveaux laboratoires génériqueurs concurrents sur le marché.

Les prix du médicament ont considérablement baissé depuis l'introduction des versions génériques. En 2004, le prix moyen du médicament princeps était de 9318,7 dinars, tandis que le prix moyen des versions génériques était de 528,81 dinars, prix qui a baissé pour atteindre une valeur 22 fois inférieure au prix de départ du princeps en 2020.

De plus, les prix des médicaments génériques ont connu une baisse depuis leur introduction en 2004, même si une hausse significative de 32% a été enregistrée en 2016, atteignant le prix le plus élevé des génériques. Bien que ces prix restent inférieurs à ceux des médicaments princeps, des différences de prix peuvent exister entre les génériques, ce qui peut être dû à des fluctuations de la devise (variations légères) ou à l'introduction de nouveaux médicaments génériques car chaque laboratoire fabricant peut appliquer des prix différents. En 2017, les prix ont de nouveau baissé et ont continué de fluctuer jusqu'en 2023 et entre 2018 et 2020, ils ont baissé de 3 %, baisse non significative, à cause des fluctuations de la devise.

Pour l'imatinib mésylate 100mg, les prix des versions génériques ont considérablement chuté au fil des ans, passant de 124,11 dinars l'unité de prise en 2004 à 80,013 dinars en 2022. En revanche, le prix du princeps était environ 10 fois plus élevé que le générique en 2004 et plus de 16 fois plus élevé que le générique en 2022 (en évoquant le prix initial du princeps qui a cessé d'être importé dès les premières années de mise sur le marché des génériques).

Pour le Dasatinib 50 mg, les données présentent deux types de médicaments : princeps et génériques. Les prix unitaires moyens de 2014 qui sont ceux du princeps ont augmenté de 10 % mais se sont stabilisés durant les années qui ont suivi (7441,2 DA) et ce jusqu'en 2020. En 2021, leur prix a légèrement diminué (de 7%) ce qui pourrait être dû à des fluctuations de la devise mais qui serait probablement dû à l'arrivée d'un générique sur le marché en 2021. Durant cette dernière année, la concurrence des génériques est effectivement apparue avec des prix diminués de 43,39 %, le prix moyen du générique étant de 3912,84 dinars durant la période 2021 - 2022.

En général, la disponibilité d'une version générique moins chère d'un médicament peut aider à réduire les coûts des traitements pour les patients et les systèmes de santé. Les politiques

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

publiques visant à promouvoir la concurrence entre les fabricants de médicaments et à encourager la production de médicaments génériques peuvent aider à améliorer l'accès aux traitements pour les patients atteints de cancer.

Pour le nilotinib par contre, contrairement aux autres ITK, il est disponible en tant que princeps seulement et ce depuis sa mise sur le marché algérien en 2013 (selon les différentes mises à jour de la nomenclature depuis 2005 jusqu'à 2022). Il n'a pas de concurrent actuellement sur le marché. Il a été mis sur le marché algérien un peu plus tard que les autres ITK et n'a été utilisé au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida qu'en 2019, avec un prix moyen de 4396,38 dinars. Cette utilisation tardive au niveau de notre CHU est sans doute due au fait que le dasatinib lui a été préféré comme molécule de seconde intention, en raison du fait que ce dernier présente des modalités d'administration moins contraignantes que le nilotinib, ce qui ne compromet pas l'observance thérapeutique. Il n'est pas non plus à écarter l'éventualité que durant les premières années de son enregistrement, le dasatinib n'ait pas été tout de suite disponible sur le marché algérien.

Les prix moyens du Nilotinib durant la période 2019 à 2023, ont connu une certaine variation d'une année à l'autre, avec une augmentation significative en 2021 de 10,25 % pour atteindre 4847,15 dinars.

La fluctuation des prix des ITK en Algérie peut être attribuée à plusieurs facteurs. Tout d'abord, la disponibilité de génériques peut avoir un impact significatif sur les prix, car lorsque des génériques sont disponibles, les fabricants de médicaments princeps doivent souvent réduire leurs prix pour rester compétitifs. De plus, le nombre de concurrents sur le marché peut également influencer les prix des ITK. Lorsque plusieurs fabricants offrent le même médicament, les prix peuvent baisser en raison de la concurrence.

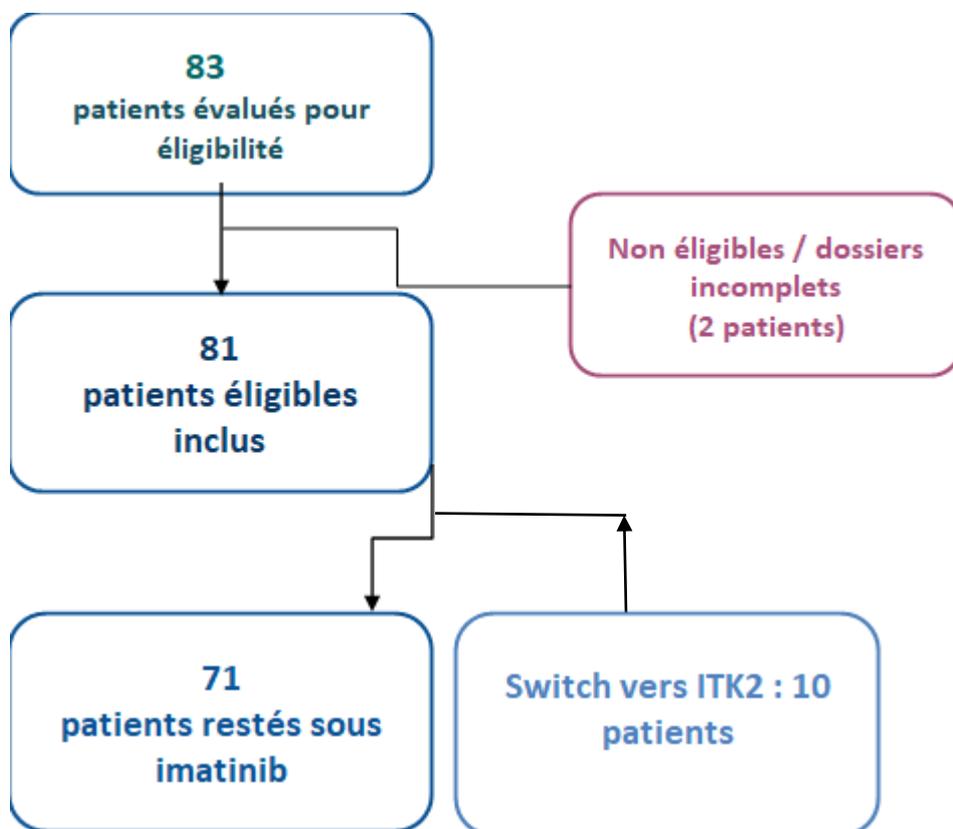
Les molécules de deuxième génération ont tendance à être plus coûteuses que les molécules de première génération. Cela peut s'expliquer par le fait que ces molécules plus récentes offrent souvent des avantages supplémentaires, tels qu'une efficacité accrue, une durée d'action prolongée ou des effets secondaires réduits, qui peuvent justifier une différence de prix plus élevée. De plus, le développement de molécules de deuxième génération nécessite souvent une recherche plus poussée et des coûts de production plus élevés que pour les molécules de première génération. En conséquence, les prix plus élevés reflètent souvent les coûts supplémentaires liés à la recherche, au développement et à la production de ces molécules plus avancées (20).

3.3 Troisième partie : Suivi et coût des traitements par ITK des malades traités pour LMC au niveau du service d'Hématologie du CHU Frantz fanon de Blida

Pour les besoins de notre travail, nous avons pris contact avec le service d'hématologie, du CHU Frantz Fanon de Blida. Nous avons récolté toutes les données issues d'un échantillon constitué de 81 patients.

A noter que sur les 83 patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida, nous en avons exclus 2 à cause de leurs dossiers incomplets qui ne permettaient pas d'exploiter leurs données.

3.3.1 Diagramme de flux :



Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

3.3.2 Analyse descriptive de l'échantillon :

3.3.2.1 Sexe :

A - Résultats :

Le tableau 16 représente des données relatives au sexe des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Blida

La figure 12 montre la répartition des 81 patients selon leur sexe.

Tableau 16 : données relatives au sexe des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Blida

Le sexe	Le nombre de patients
Féminin	42
Masculin	39

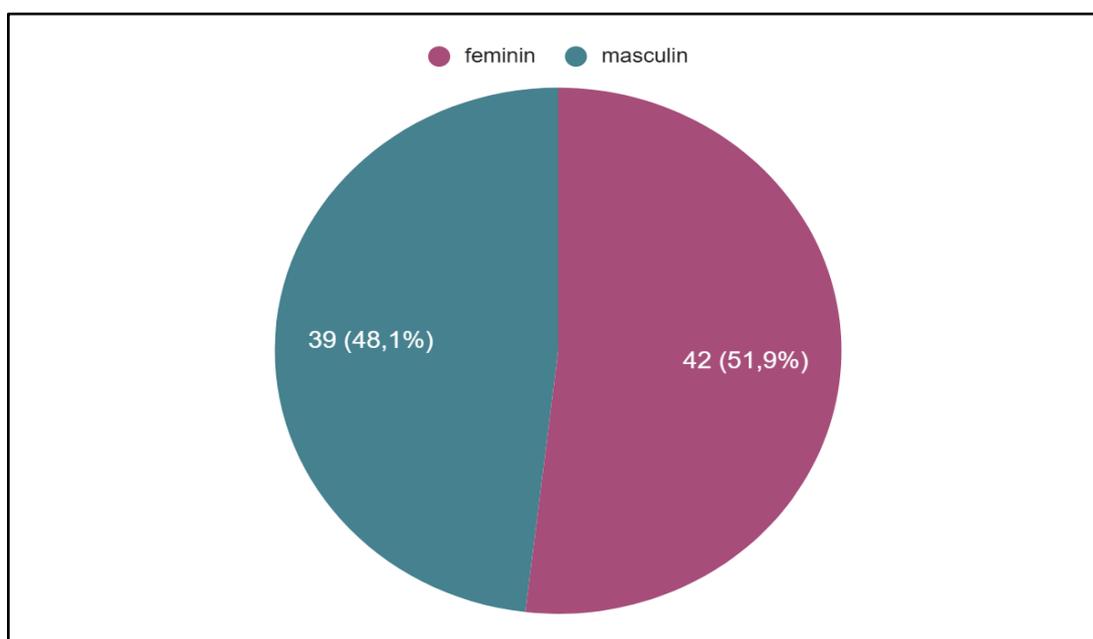


Figure 12 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Blida selon le sexe

B- Discussion:

La figure 12 montre que sur 81 patients de notre série, une légère prédominance féminine est observée au niveau du service d'hématologie du CHU.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Le sex-ratio H/F est de 0,92. Il est différent des sex-ratio rapportés dans des études nationales qui sont plutôt en faveur d'une légère prédominance masculine. Cette valeur est inférieure à celle de 1,1 rapportée par DJOUADI LAHLOU et al. en 2009 pour la population algérienne et 1,28 rapportée par REGGABI et al. en 2020 (23,68).

Cette valeur est également nettement inférieure à celle retrouvée en France qui est comprise entre 1,5 et 2,1 (80). Il est important de noter que cet échantillon est petit pour tirer des conclusions plus générales sur la population de patients atteints de LMC en Algérie.

3.3.2.2 Age :

A-Résultats :

Le tableau ci-dessous présente la répartition des patients de notre échantillon suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida par tranche d'âge, avec des données manquantes pour 8 patients. Les patients ont été classés en cinq tranches d'âge différentes : entre 10 et 20 ans, entre 20 et 30 ans, entre 30 et 40 ans, entre 50 et 60 ans et enfin entre 60 et 90 ans.

Tableau 17 : Données relatives à l'âge des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida

nombre de patients	tranches d'âge
1	[10.20]
2	[20.30]
9	[30.40]
24	[40.50]
17	[50.60]
8	[60.70]
9	[70.80]
3	[80.90]

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

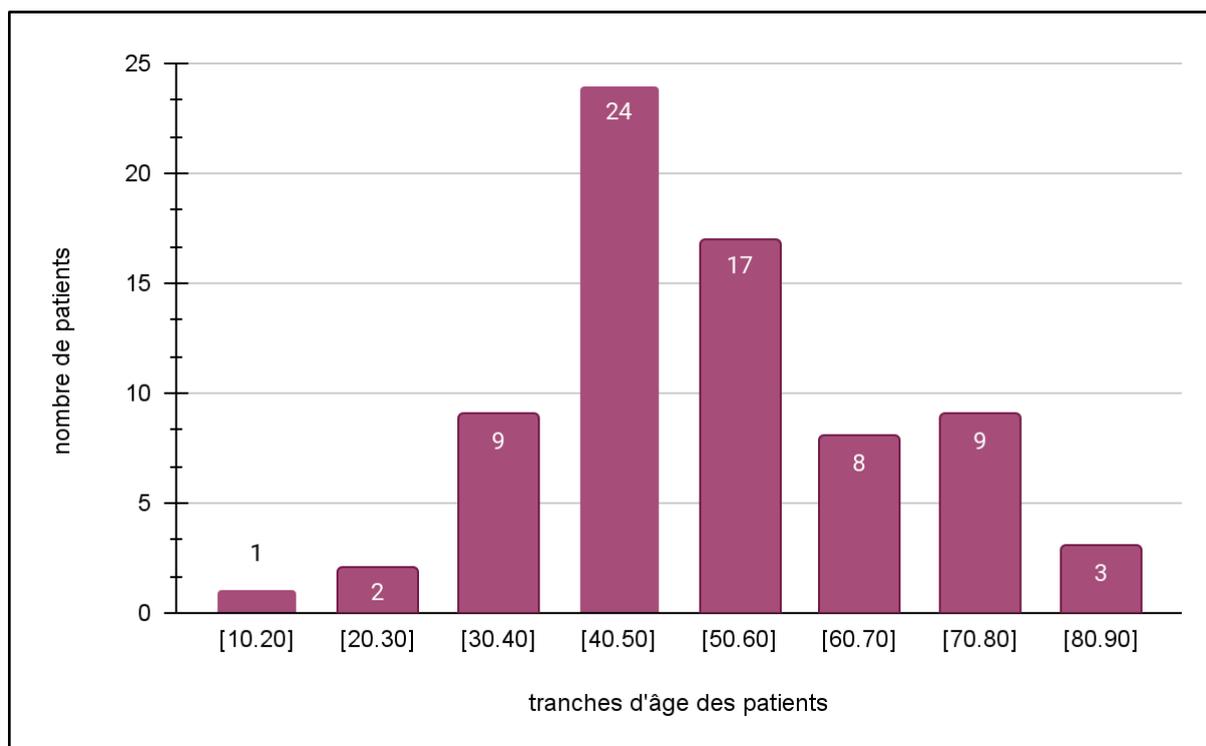


Figure 13 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida par tranche d'âge

B- Discussion :

Le plus grand nombre des patients atteints de LMC suivis par le service d'hématologie du CHU de Blida appartient à la tranche d'âge allant de 40 à 50 ans, avec 24 patients. La deuxième tranche d'âge la plus importante est celle de 50 à 60 ans avec 17 patients, suivie de près par la tranche de 30 à 40 ans avec 9 patients. Les tranches d'âge les moins représentées sont celles de 80 à 90 ans (3 patients) et de moins de 20 ans (1 patient).

La moyenne d'âge des patients est de 53,91 ans. Elle est supérieure à celle rapportée par REGGABI et al. en 2020, qui est de 47,88 (68).

3.3.2.3 Répartition selon la wilaya

A – Résultats

La figure 14 montre la répartition des patients inclus dans l'étude, selon leur wilaya de résidence, sans prendre en compte ceux pour lesquels cette information n'était pas fournie, qui étaient au nombre de 21. Notre population finale, composée de 60 patients, est répartie sur 9 wilayas au total.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Le Tableau 18 présente des Données relatives à la wilaya de résidence des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU

Tableau 18 : Données relatives à la wilaya de résidence des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU

Wilaya de résidence	Nombre de patients
BLIDA	19
DJELFA	10
TIPAZA	7
AIN-DEFLA	6
ALGER	5
CHLEF	4
TISSEMSILT	4
MEDEA	3
LAGHOUAT	2

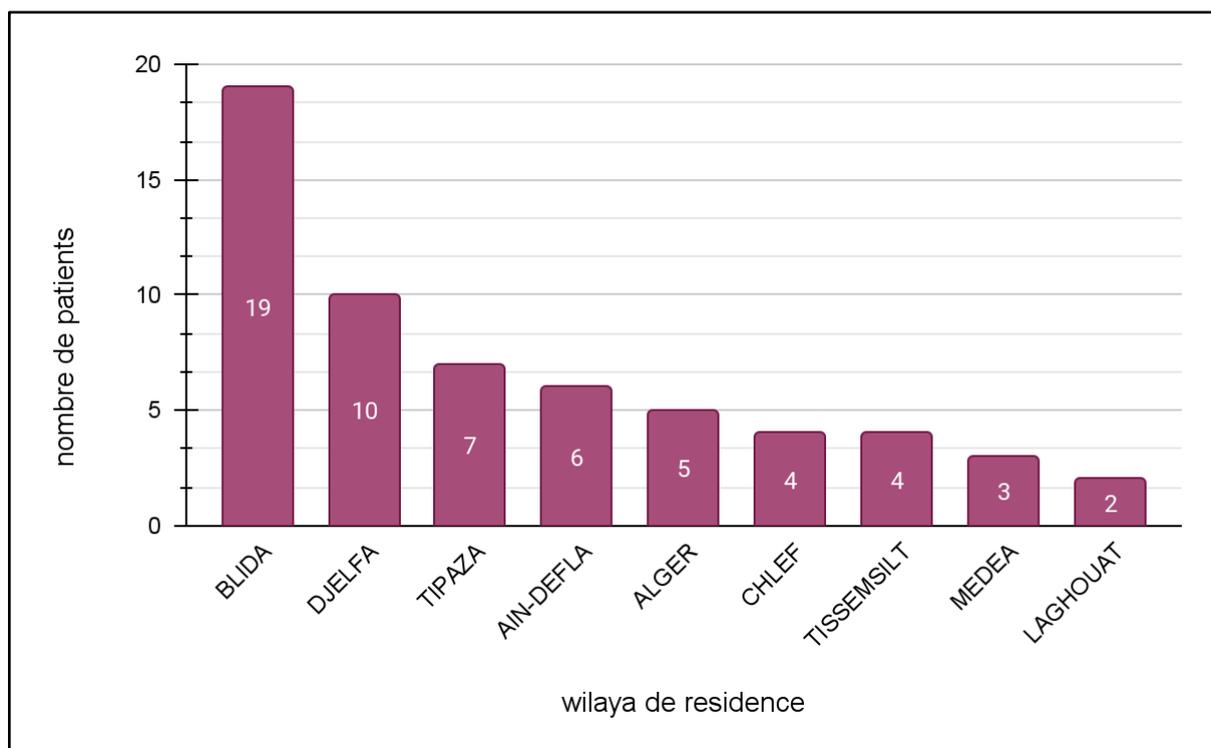


Figure 14 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida selon la wilaya

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

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.

3.3.3 Données relatives au diagnostic

3.3.3.1 Diagnostic spécifique de la LMC :

A- Résultats :

La répartition des patients selon le diagnostic spécifique LMC ait été effectuée ou non, est présentée par la figure 15, et le tableau 19.

Tableau 19 : données sur les patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida relatives au fait que le diagnostic spécifique LMC ait été effectué ou non

Diagnostic spécifique de LMC	Nombre de patients
Oui	80
Non	1

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

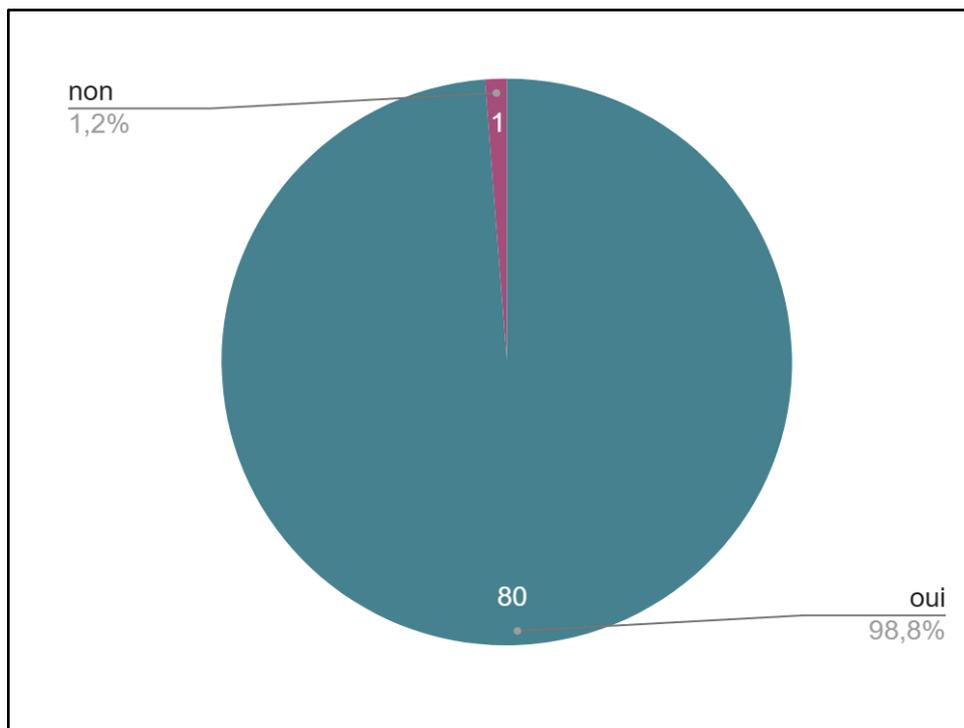


Figure 15 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida selon le fait que le diagnostic spécifique LMC ait été effectué ou non

B – Discussion :

La grande majorité des patients, soit 98,8% d'entre eux ont bénéficié d'un diagnostic spécifique, 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.

3.3.3.2 Phase de la maladie

A- Résultats :

La Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida en fonction de la phase de leur maladie au diagnostic est présentée dans la figure 16, et dans le tableau 20 .

Tableau 20 : données relatives à la phase de la maladie des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida, lors du diagnostic de LMC .

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Phase de la maladie	Nombre de patients
Chronique	76
Inconnue	5

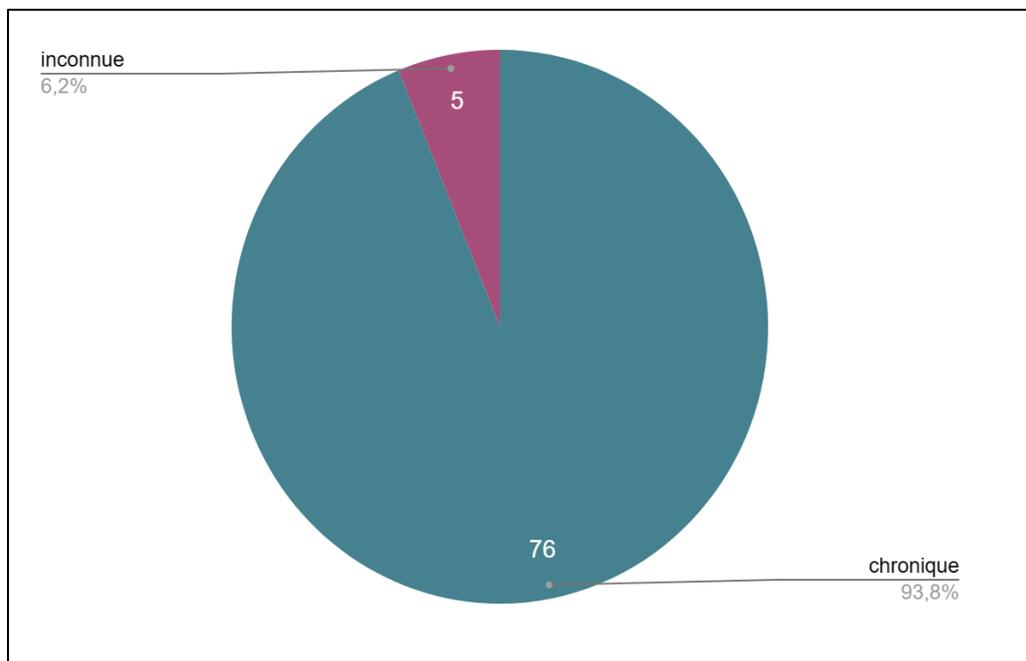


Figure 16 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida en fonction de la phase de leur maladie au diagnostic.

B - Discussion :

La majorité des patients de notre série ont été diagnostiqués à un stade chronique de la maladie, avec presque 94 % des patients, ce qui est identique avec l'étude faite par REGGABI en 2020. Ce diagnostic précoce est crucial pour un traitement efficace et pour réduire le risque de progression vers les phases plus avancées de la maladie (68).

3.3.4 Données relatives au traitement :

3.3.4.1 Traitement initial

3.3.4.1.1 Premier traitement par ITK

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

A – Résultats :

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement cytoréducteur type Hydroxyurée (hydrea*), 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. Certains étaient en cours de l'être au moment de la clôture de notre étude (au nombre de 5), ce qui a réduit notre échantillon à 76 patients pour cette partie de l'étude.

La figure 17 expose la répartition des patients en fonction du traitement de première intention qui leur a été prescrit.

Le tableau 21 en annexe, représente les données relatives au traitement de première intention des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida

Tableau 21 : données relatives au traitement de première intention des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida

1er traitement par itk	nombre de patients
imatinib	76
inconnu	5

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

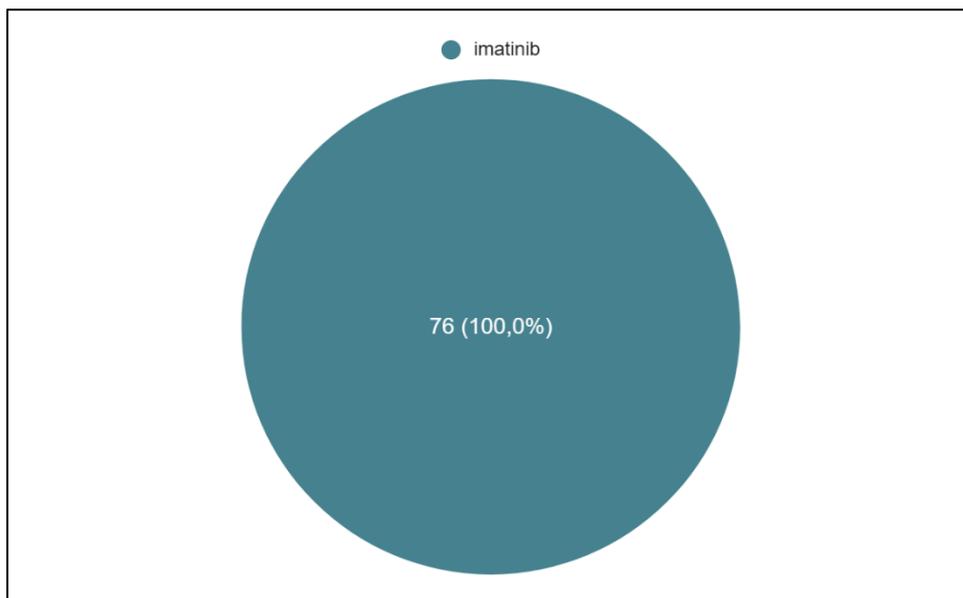


Figure 17 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida recrutés pour cette étude selon le traitement prescrit en première intention

B – Discussion :

Tous nos patients recrutés pour cette étude (100%) ont été initialement traités avec de l'Imatinib. Tandis que 5 patients de notre échantillon n'ont pas été comptabilisés pour cette partie parce que ce sont des nouveaux malades qui devaient commencer leur traitement incessamment par imatinib et étaient toujours sous Hydrea* au moment de la clôture de notre étude. Il était également prévu qu'ils débutent leur traitement avec de l'imatinib, ce qui maintiendrait le 100 % que nous avons présenté.

Même si divers ITK sont actuellement recommandés au même titre, en première intention par l'ELN, en Algérie comme pour beaucoup d'autres pays, on a tendance à initier le traitement par Imatinib conformément aux recommandations du groupe GAT-LMC et en raison de nos moyens locaux.

3.3.4.1.2 Posologie initiale d'imatinib

A – Résultats :

Le nombre de patients participant à cette étude est de 71 personnes , car 5 patients n'avaient pas cette information sur leurs dossiers .

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Tous ces patients ont reçu l'imatinib en première ligne. La figure ci-dessous expose la répartition des patients en fonction de la posologie initiale d'imatinib qui leur a été prescrite.

Et le tableau 22 représente des données sur la posologie initiale d'imatinib prescrite aux patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida.

Tableau 22 : données sur la posologie initiale d'imatinib prescrite aux patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida.

Posologie initiale du 1er itk	Nombre de patients
400 mg/j	65
300 mg/j	2
600 mg/j	3
200 mg/j	1

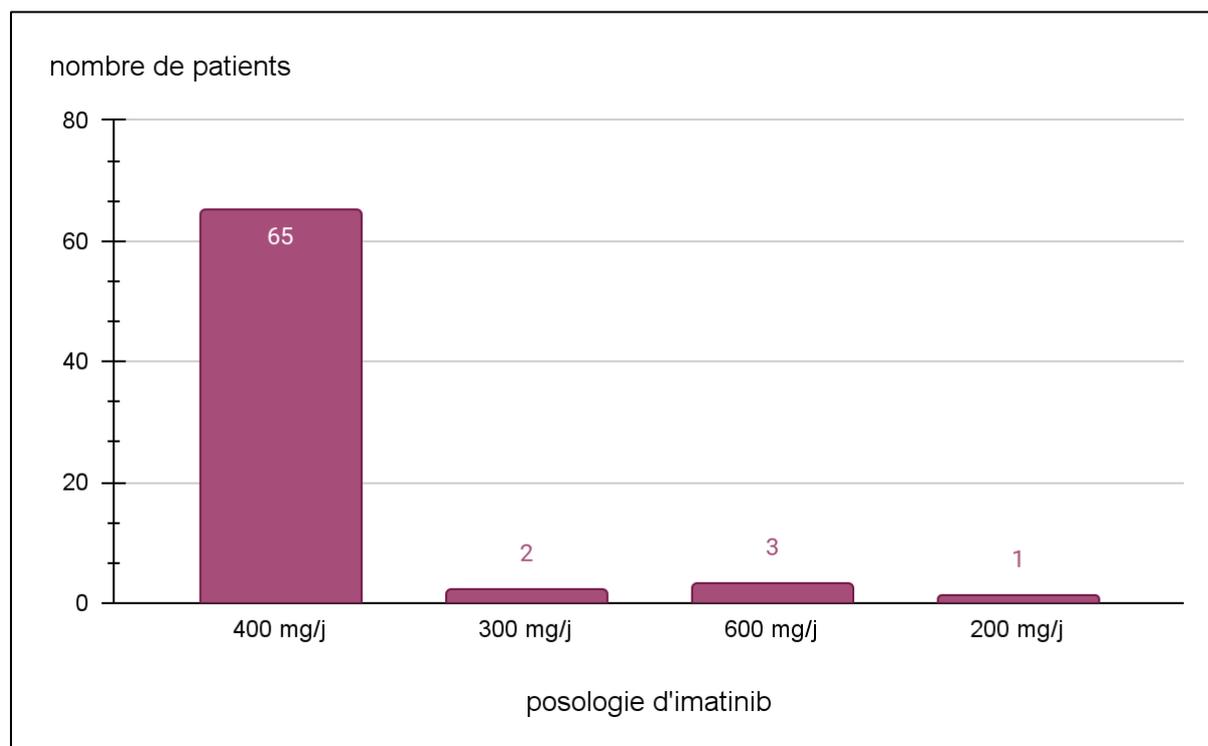


Figure 18 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida selon la posologie initiale d'imatinib prescrite

B – Discussion :

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Nos patients ont donc été mis sous Imatinib lors de la prise en charge initiale. Parmi eux, 91,5% des patients ont entamé leur traitement à la posologie de 400 mg/j qui représente la posologie standard recommandée. Trois patients ont reçu une dose initiale quotidienne de

600 mg, tandis que 2 autres ont été mis sous 300 mg, et un dernier patient a été mis sous une posologie de 200 mg. Pour ces 2 dernières posologies, plus basses que la posologie standard, il s'agissait de 2 adultes quinquagénaires et 1 adulte ayant un âge avancé et qui ont probablement une pathologie associée qui augmente le risque d'intolérance.

Certains patients peuvent nécessiter une posologie plus élevée en fonction de leur réponse au traitement et de la gravité de leur maladie, ce qui explique que trois patients aient été mis sous imatinib à 600 mg.

3.3.4.1.3 Année de début de traitement par imatinib dans notre échantillon

A - Résultats :

La figure 19 montre la répartition des patients en fonction de l'année de début de traitement par imatinib.

Le tableau 23 en annexe représente des données relatives à l'année du 1er traitement par imatinib des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida.

Tableau 23 : données relatives à l'année du 1er traitement par imatinib des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida.

Année du 1er traitement	Nombre de patients
2001	1
2012	1
2015	2
2018	8
2019	21
2020	7
2021	13
2022	13
2023	5
Inconnu	10

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

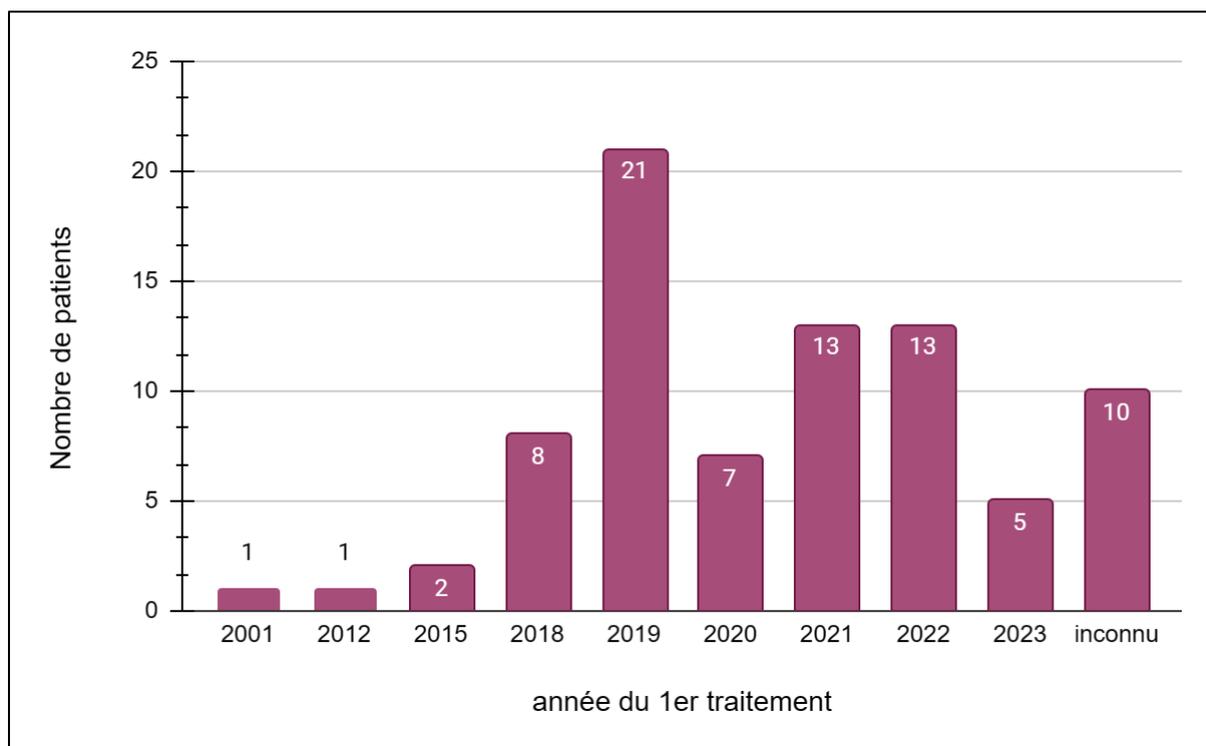


Figure 19 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida en fonction de l'année du début de traitement par imatinib

B – Discussion :

Notre échantillon de 71 patients est principalement composé de malades traités au cours des cinq dernières années. Parmi eux, 59 ont débuté leur traitement entre 2019 et 2023, tandis que les 12 autres ont commencé à une date ultérieure. Nous avons constaté que l'année 2019 a enregistré le plus grand nombre de patients débutant leur traitement avec l'imatinib, avec 21 patients, tandis que les années 2001 et 2012 ont connu le nombre le plus faible de patients débutant leur traitement.

Cependant, il convient de noter que le service responsable de ces traitements n'a été créé qu'en 2014. Par conséquent, il est probable que les diagnostics aient été réalisés ailleurs pour les patients ayant débuté leur traitement avant cette date, et que leurs dossiers aient été transférés ultérieurement. Il est donc possible que certains patients aient été traités dans d'autres hôpitaux que le CHU Blida où cette étude a été menée, ou même à l'étranger pour le patient de 2001.

En ce qui concerne la diminution du nombre de patients débutant leur traitement à partir de 2020, il est possible que l'impact de la pandémie de COVID-19, avec les confinements et les mesures sanitaires, ait eu un effet sur le dépistage et la prise en charge des patients atteints de la pathologie étudiée. Il est donc possible que le nombre de malades déjà en

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

cours de traitement soit resté stable, mais que le nombre de diagnostics ait été réduit en raison des circonstances exceptionnelles.

3.3.4.1.4 Changement de posologie

3.3.4.1.4.1 *Changement de posologie du traitement initial :*

A - Résultats :

Figure 20 montre la répartition de nos patients en fonction du changement de posologie initiale du traitement de 1^{ère} intention ou non.

Le tableau 24 représente des données sur le nombre de patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida, qui ont fait un changement de posologie du traitement initial

Tableau 24 :données relatives au nombre de patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida, qui ont fait un changement de posologie du traitement initial

Modification de posologie	Nombre de patients
Oui	28
Non	53

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

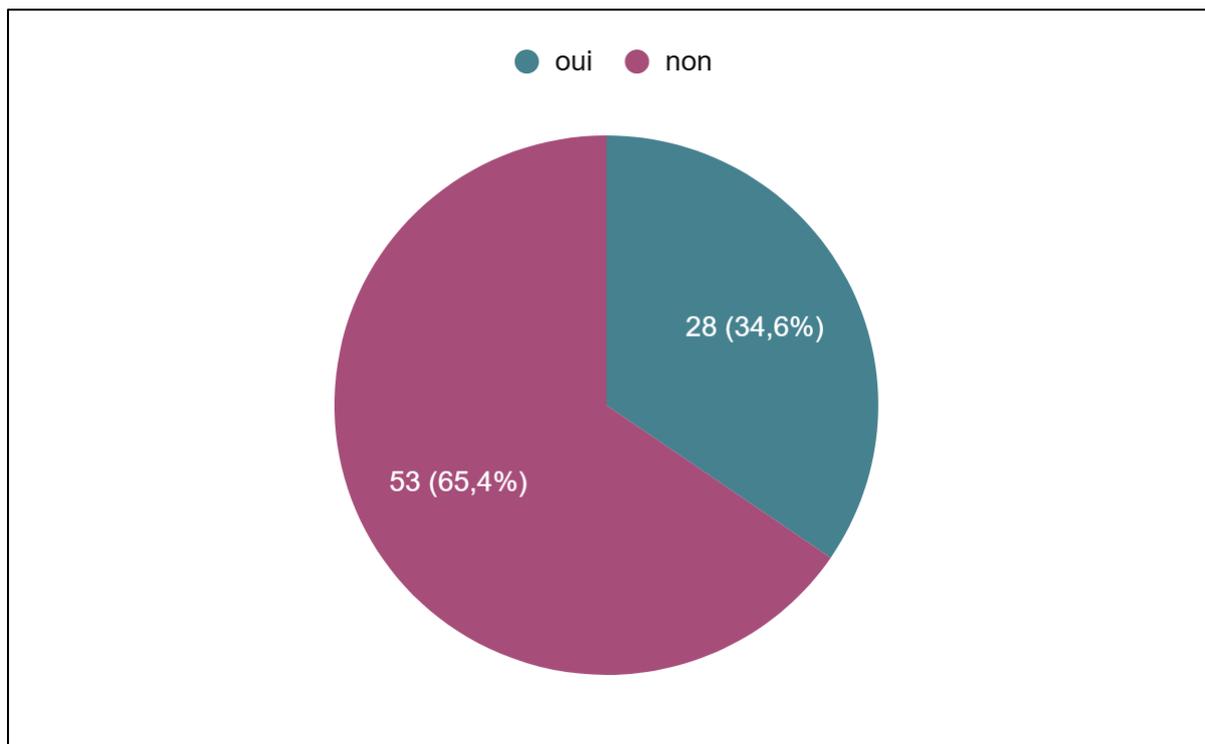


Figure 20 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida en fonction du changement de posologie du traitement initial ou non

B –Discussion :

Les résultats de l'étude montrent qu'une grande majorité, soit 65,4 %, des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida n'ont subi aucun changement de posologie de leur traitement initial par l'imatinib. En revanche, 34,6 % des patients, soit plus d'un tiers d'entre eux, ont subi un changement de posologie de leur traitement initial et cette valeur est convergente à celle apparue dans l'étude de REGGABI et al. En 2020 qui rapportait une modification de la posologie initiale d'imatinib chez 35,3 % des patients. Cela peut indiquer que ces patients répondent bien à leur traitement initial et qu'il n'y a pas de besoin de l'ajuster (68).

Dans la plupart des cas de notre étude, le changement de posologie s'est fait dans le sens d'une diminution pour réduire les effets secondaires induits par la posologie standard initiale du traitement .

3.3.4.1.4.2 Causes du changement de posologie initiale

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

A- Résultats :

Il est important de poursuivre les recherches pour mieux comprendre les facteurs qui influencent les changements de posologie et comment ils affectent les résultats thérapeutiques chez les patients. Pour cela, l'analyse des causes de ce changement a été effectuée et la figure 21 montre cela.

Le tableau 25 présente des données sur la cause du changement de posologie initiale du traitement par l'imatinib des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida qui sont au nombre de 28 personnes .

Tableau 25 : données sur la cause du changement de posologie initiale du traitement par l'imatinib des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida

Cause de modification de posologie	Nombre de patients
Intolérance	26
Indisponibilité	2

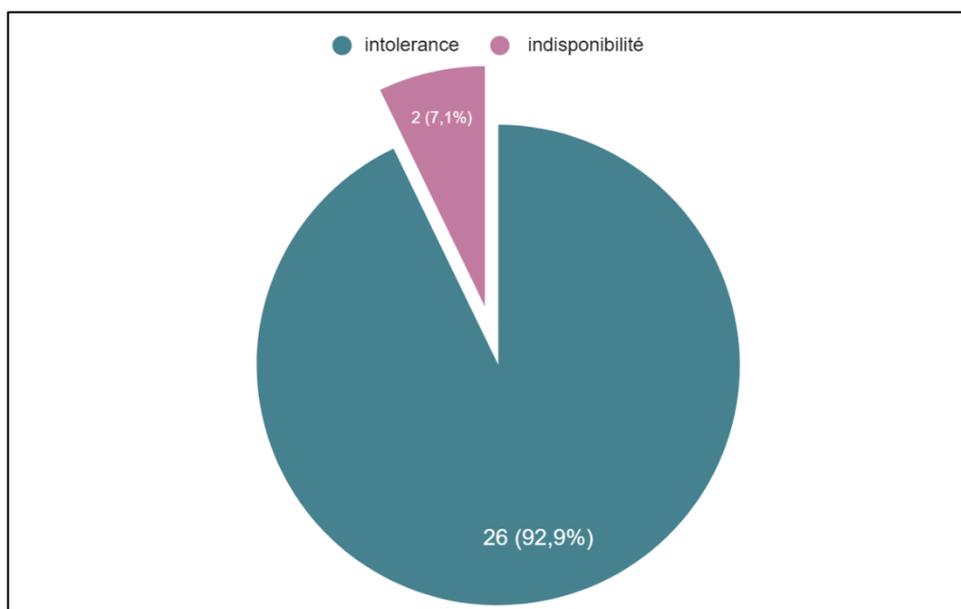


Figure 21 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida en fonction de la cause du changement de posologie initiale du traitement par l'imatinib

B-Discussion:

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Selon la figure qui montre la répartition des patients ayant changé la posologie de leur traitement initial en fonction de la cause du changement, l'intolérance au traitement et

l'indisponibilité de l'imatinib sont les seules causes de changement . L'intolérance est la cause prédominante , représentant 92,9% des patients traités par l'imatinib . Il est important de noter que l'intolérance peut avoir de graves conséquences sur l'observance et la santé du patient, et que des mesures doivent être prises pour minimiser les effets secondaires et des alternatives au traitement doivent être envisagées pour les patients qui ne peuvent pas tolérer l'imatinib.

D'autres études comme celle faite par le professeur Reggabi et al. en 2020, confirment la prédominance de l'intolérance au traitement initial et la manifestation des effets indésirables , le plus souvent de grades 3 et 4 (68).

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

3.3.4.1.5.1 Traitement de deuxième intention

A - Résultats

La répartition des patients selon que le switch vers ITK2 a été effectué ou non, est présentée par la figure 22 .

Le tableau 26 représente des données sur La répartition des patients selon que le switch vers ITK2 a été effectué ou non

Tableau 26 : données sur La répartition des patients selon que le switch vers ITK2 a été effectué ou non

Patient switché	Nombre de patients
Oui	10
Non	71

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

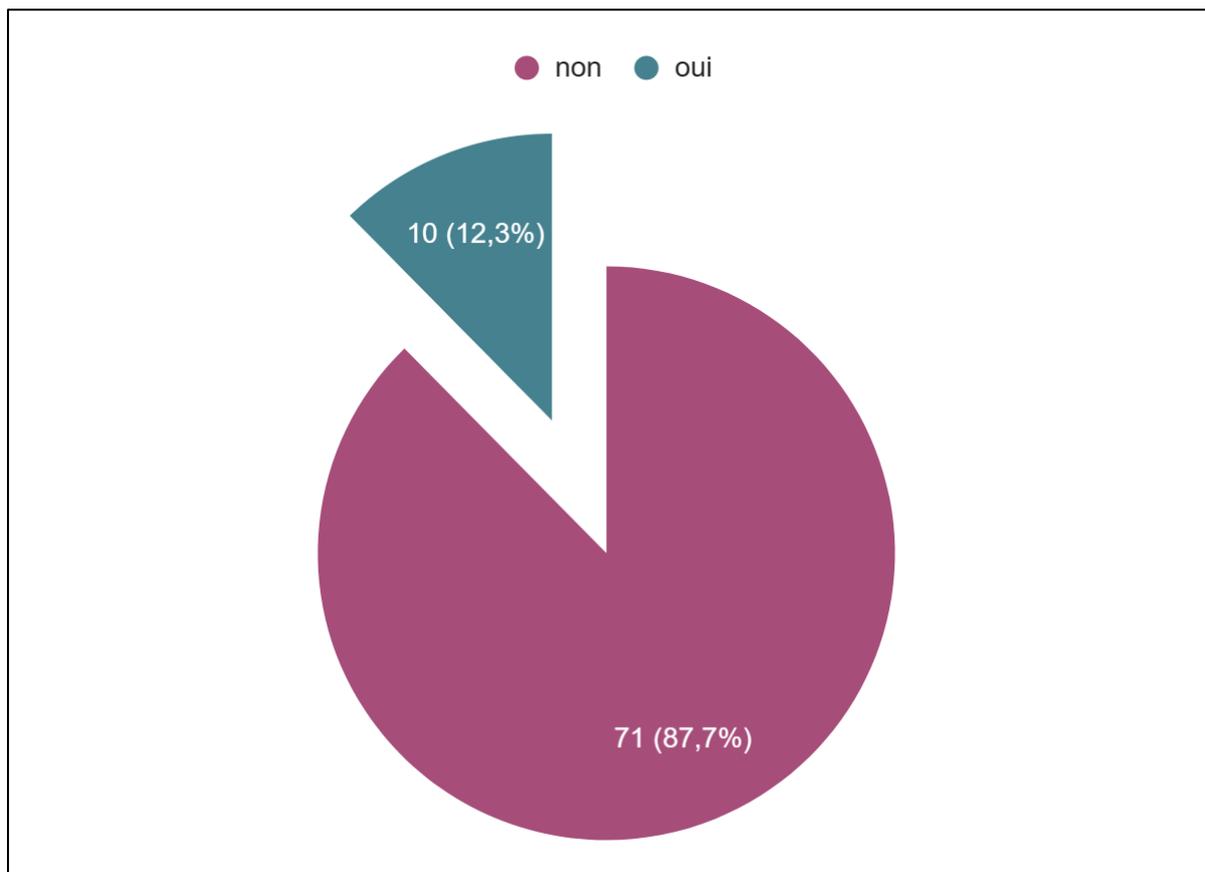


Figure 22 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida selon le fait que le switch vers itk2 ait été effectué ou non

B –Discussion :

L'étude menée sur la répartition des patients suivis au niveau du service d'Hématologie du CHU de Blida a montré que la grande majorité des patients (87,7%) n'ont pas effectué le switch vers ITK2, en raison de leur bonne tolérance au traitement initial par imatinib, tandis que 12,3% ont effectué ce changement .

Cette valeur reste inférieure à celle rapportée dans l'étude menée par REGGABI et al. en 2020 qui montre que près d'un cinquième des patients étudiés ont vu leur traitement par imatinib interrompu et remplacé par ITK 2 et plusieurs études ont confirmé ce résultat (68).

3.3.4.1.5.2 Nombre de switch vers ITK2

A – Résultats :

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

10 patients ont été switchés vers ITK2.

La figure 23 montre la répartition de ces patients en fonction du nombre de switchs.

Le tableau 27 en annexe représente des données sur la répartition de ces patients en fonction du nombre de switchs.

Tableau 27 : données sur la répartition de ces patients en fonction du nombre de switchs.

Nombre de switch	Nombre de patients
Un	8
Deux	2

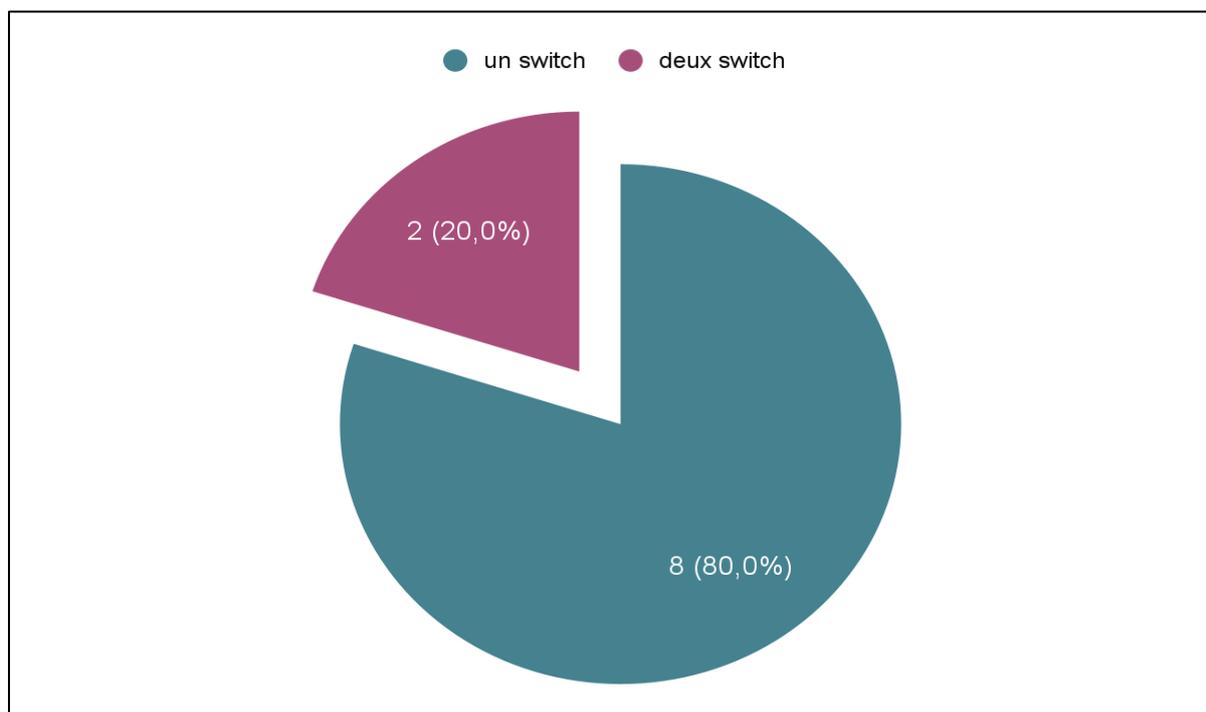


Figure 23 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'Hématologie du CHU de Blida en fonction du nombre de switch vers ITK2

B -Discussion:

Sur les 10 patients qui ont subi des switchs , 80% ont subi un seul switch, tandis que les 20% restants ont subi deux switchs. Il est à remarquer que dans 9 cas le premier switch était vers

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

le nilotinib et la molécule du 2^{ème} switch était le dasatinib et pour un seul patient c'était l'imatinib à cause d'une rupture de stock du nilotinib.

Ces résultats sont les mêmes que ceux rapportés par REGGABI et al, en 2020, la majorité ont subi un seul switch qui est dans la plupart des cas vers le nilotinib (68).

3.3.4.1.5.3 Nombre de switches par molécule

A – Résultats :

Tableau 28 : Répartition du nombre de switches selon la molécule utilisée comme traitement de 2^{ème} intention

Molécule	Nombre de switch
nilotinib	9
dasatinib	2
Imatinib	1

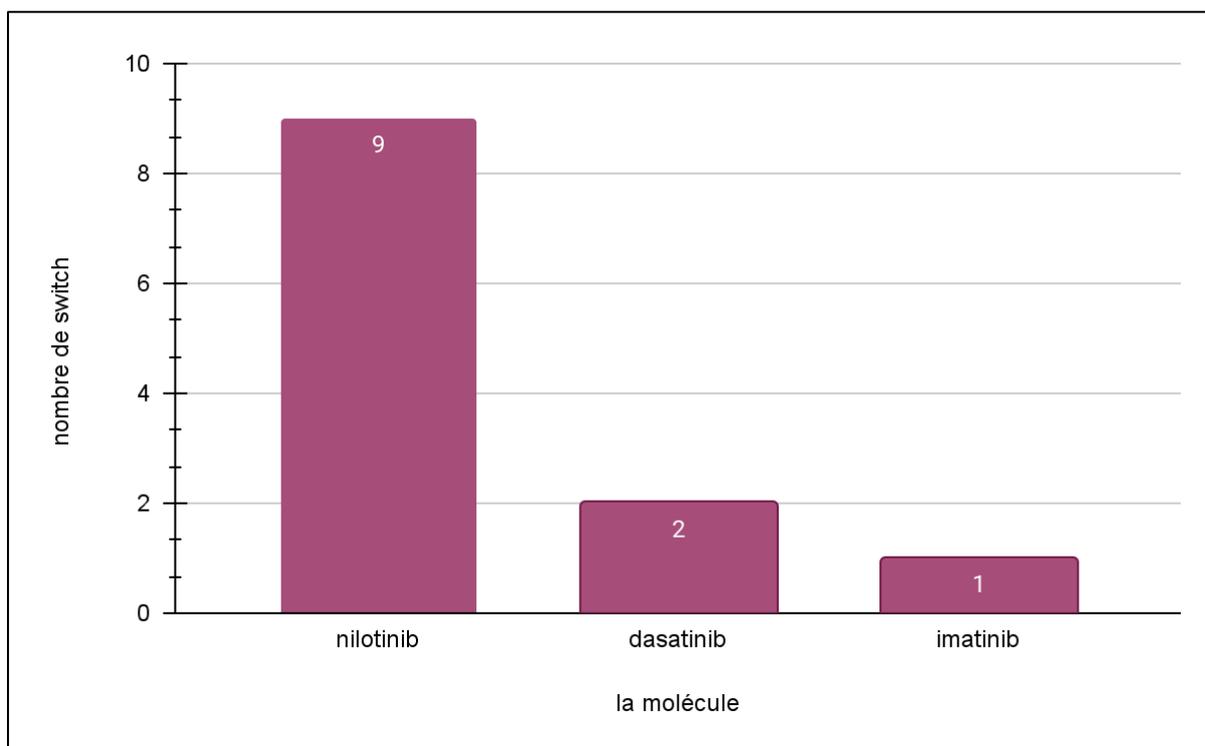


Figure 24 : Répartition du nombre de switches selon la molécule utilisée comme traitement de 2^{ème} intention

B –Discussion :

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Sur 10 patients, 12 switches ont été réalisés. Bien que le nombre de patients soit limité, ces résultats montrent que la majorité des patients ont été traités avec nilotinib comme traitement de deuxième intention, ce qui paraît étonnant au vu des contraintes liées à son administration. La cause en est sans doute sa meilleure disponibilité par rapport au dasatinib et/ou son coût, légèrement plus bas que celui du dasatinib. Certains patients ont été traités avec dasatinib ou imatinib, ce qui suggère que ces molécules peuvent également être utilisées avec succès comme traitement de deuxième intention.

Ceci rejoint les résultats de l'étude menée par REGGABI et al. , qui montre que le nilotinib a été prescrit à la place de l'imatinib 4 fois plus souvent que le dasatinib (68).

Cette tendance pourrait changer, avec l'arrivée sur le marché algérien d'un générique à base de dasatinib, moins cher que le princeps du nilotinib actuellement disponible en Algérie.

3.3.4.1.5.4 Causes du switch

A – Résultats :

Les données du tableau 29, et La figure 25 montrent la répartition de nos patients en fonction de la cause du switch.

Tableau 29 : données sur la Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida en fonction de la cause du switch vers ITK2

Cause du switch	Nombre de patients
Intolérance au traitement	9
Échec du traitement	2
Non disponibilité du traitement	1

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

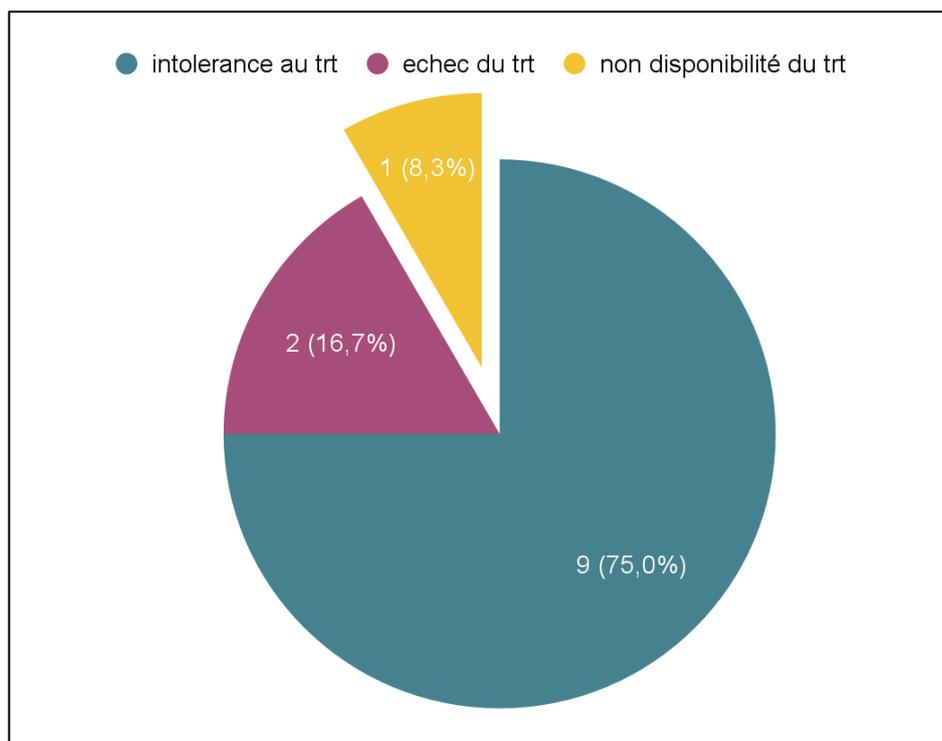


Figure 25 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida en fonction de la cause du switch vers ITK2

B –Discussion :

L'intolérance au traitement par imatinib est à l'origine de l'arrêt définitif de ce traitement et du switch vers un ITK2, et ce chez plus de 75 % des patients concernés par le switch.

Généralement une intolérance majeure à l'imatinib ou l'échec du traitement sont les principales causes de l'arrêt du traitement. Cette figure fait ressortir l'influence de ces deux facteurs sur le traitement des malades et sans oublier le cas de pénurie d'imatinib sur la poursuite du traitement. Il faut noter la perte de temps en redémarrant un nouveau traitement après quelques mois d'un autre traitement et la possibilité du développement de résistance au traitement durant cette période.

3.3.5 Coût du traitement :

3.3.5.1 Coût du traitement initial :

3.3.5.1.1 Coût du traitement quotidien et annuel :

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

A – Résultats :

Les figures 26 à 33 présentent les coûts quotidiens et annuels des traitements initiaux d'imatinib à différents dosages, utilisés pour traiter les patients.

La figure 34 montre le coût du traitement quotidien par dasatinib selon la période, tandis que la figure 35 présente le coût annuel du traitement par dasatinib selon la période.

Enfin, les figures 36 et 37 montrent respectivement le coût quotidien et annuel du traitement par nilotinib selon la période de 2018 à 2023.

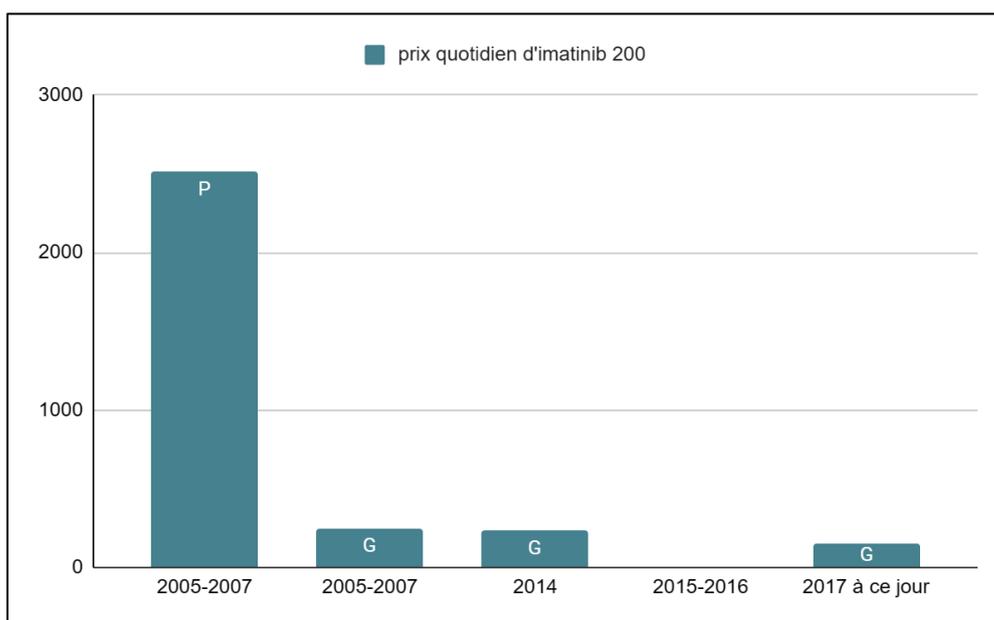


Figure 26 : Coûts des traitements quotidiens initiaux par imatinib à 200 mg selon période

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

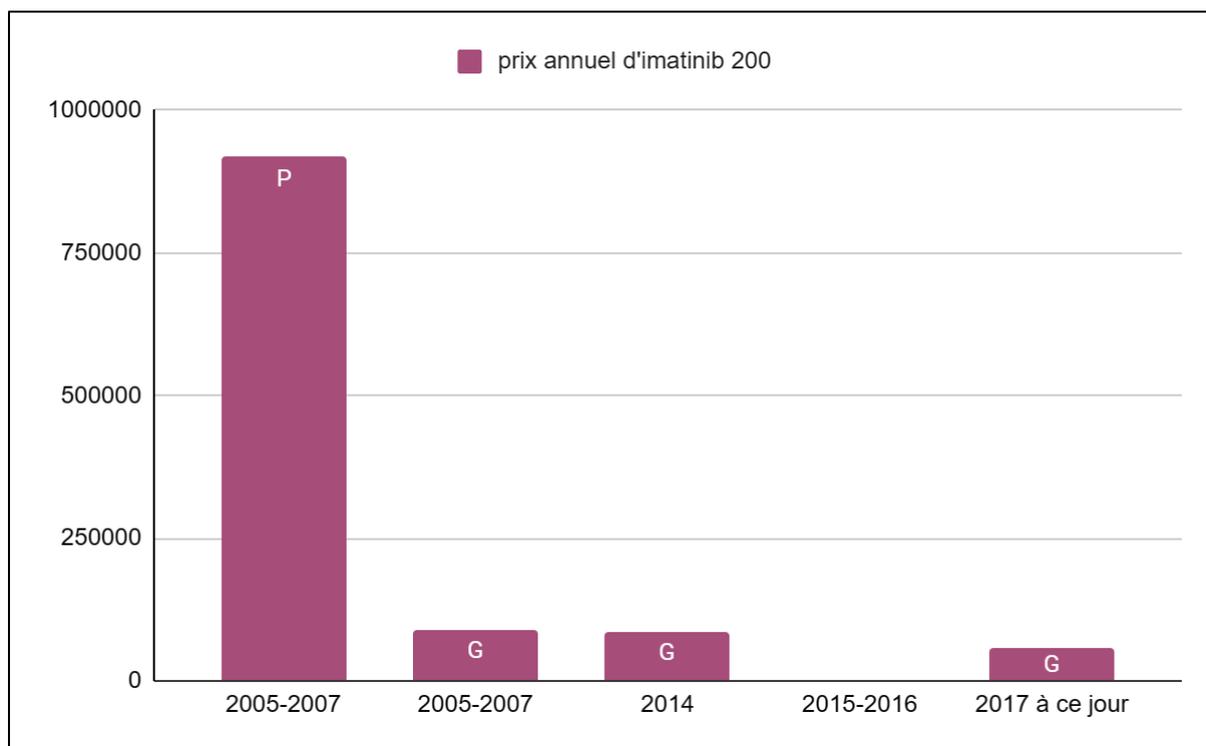


Figure 27: Coûts des traitements annuels initiaux par imatinib à 200 mg selon période

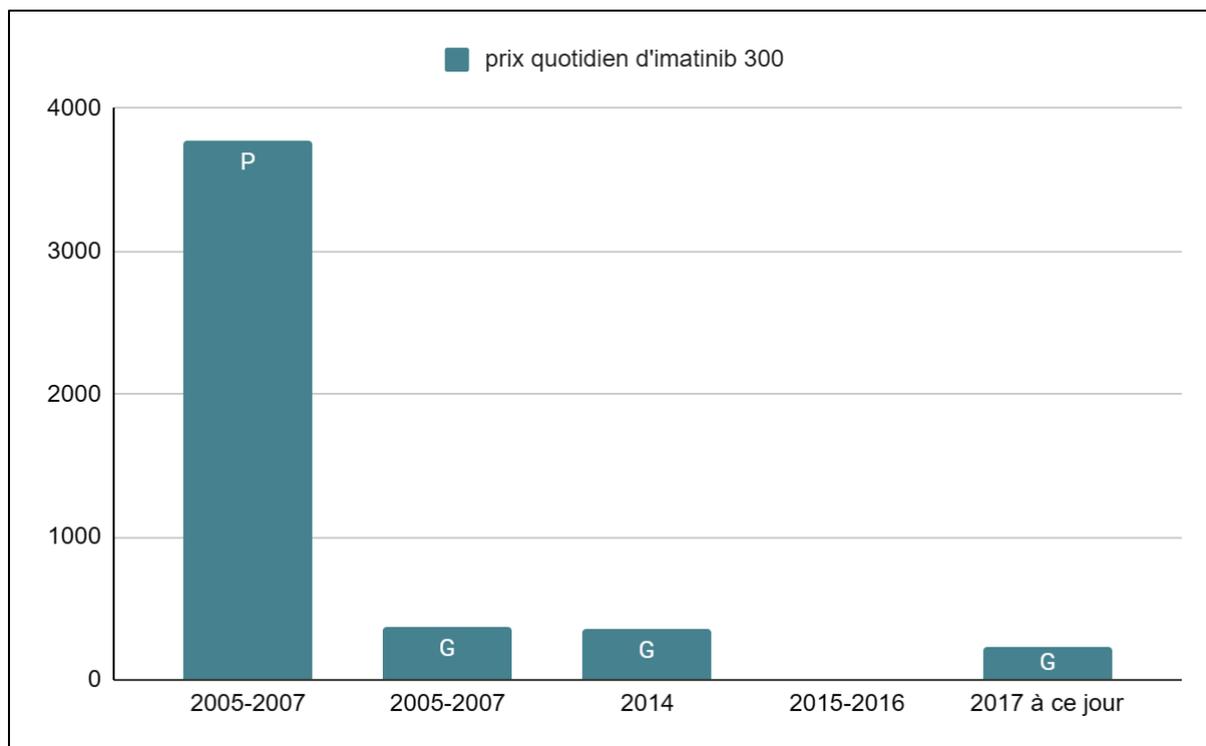


Figure 28 : Coûts des traitements quotidiens initiaux par imatinib à 300 mg selon période

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

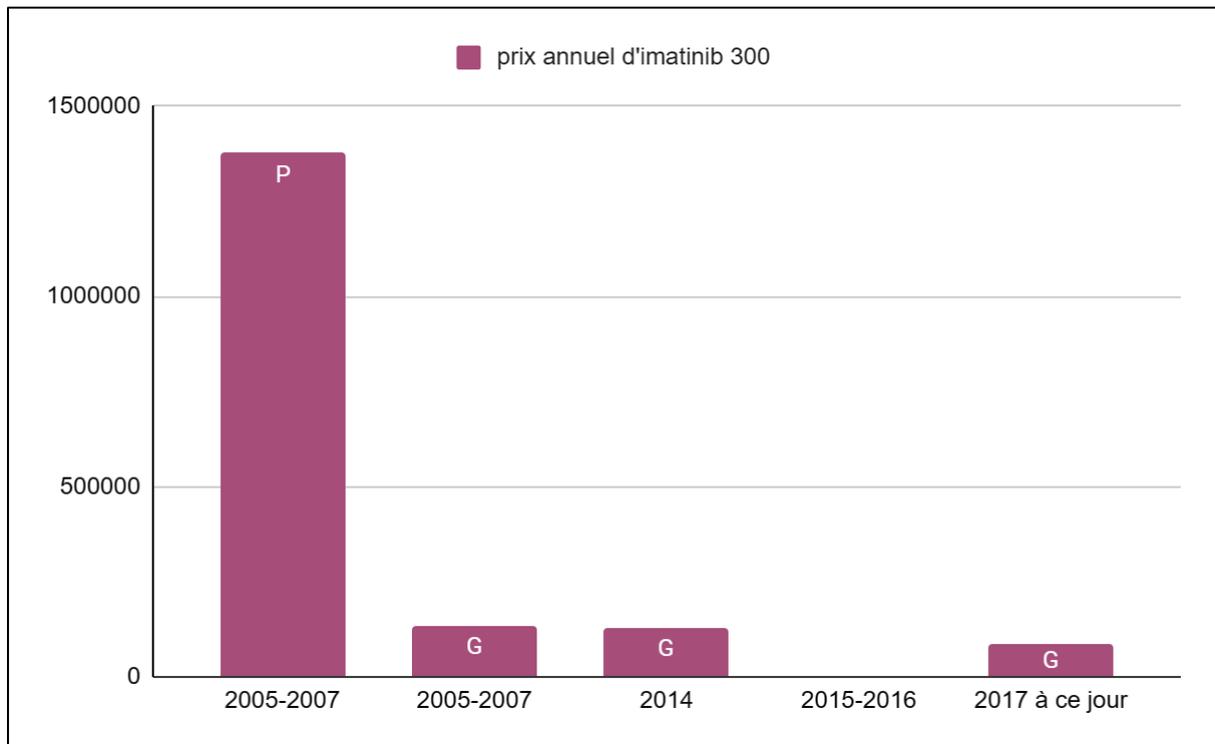


Figure 29 : Coûts des traitements annuels initiaux par imatinib à 300 mg selon période

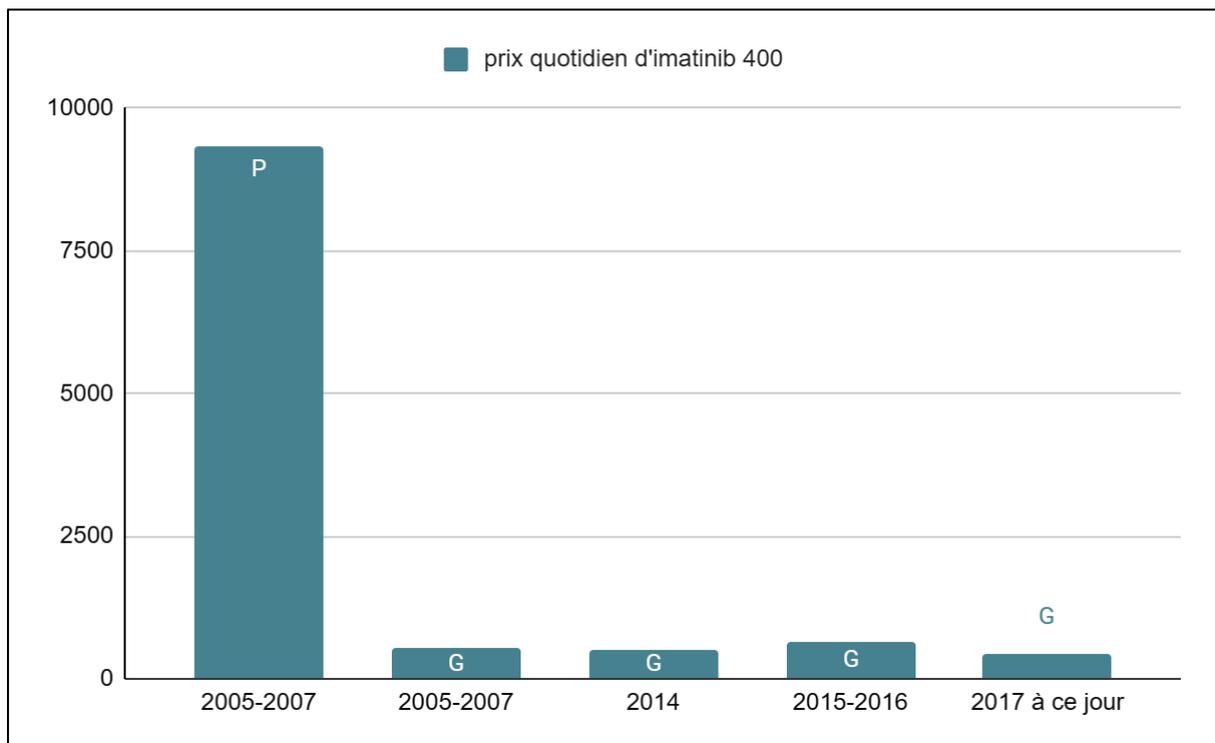


Figure 30 : Coûts des traitements quotidiens initiaux par imatinib à 200 mg selon période

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

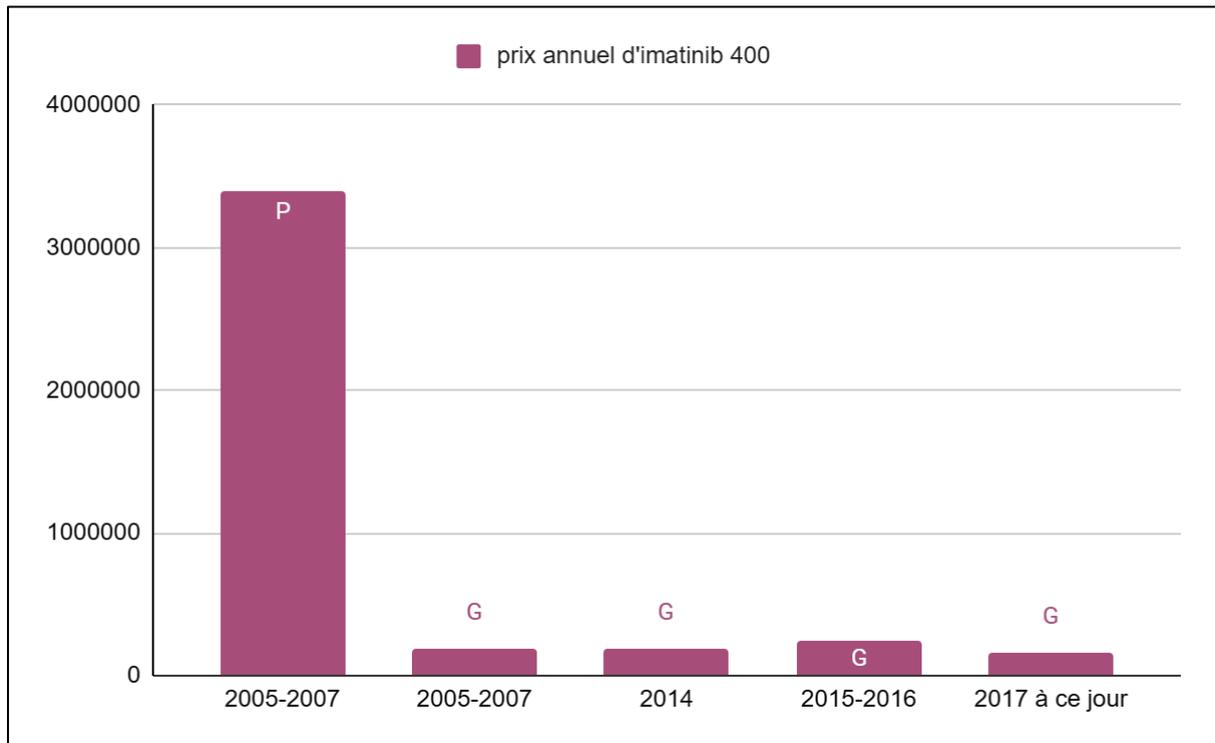


Figure 31 : Coûts des traitements annuels initiaux par imatinib à 400 mg selon la période

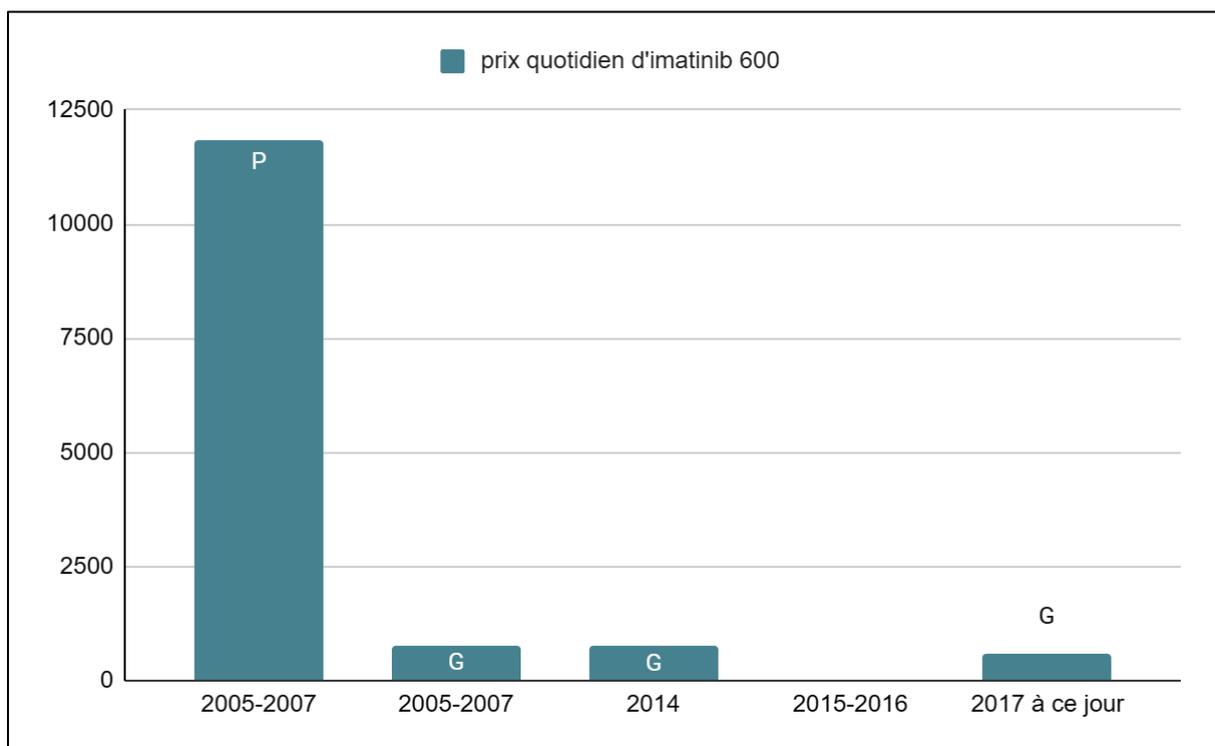


Figure 32 : Coûts des traitements quotidiens initiaux par imatinib à 600 mg selon la période

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

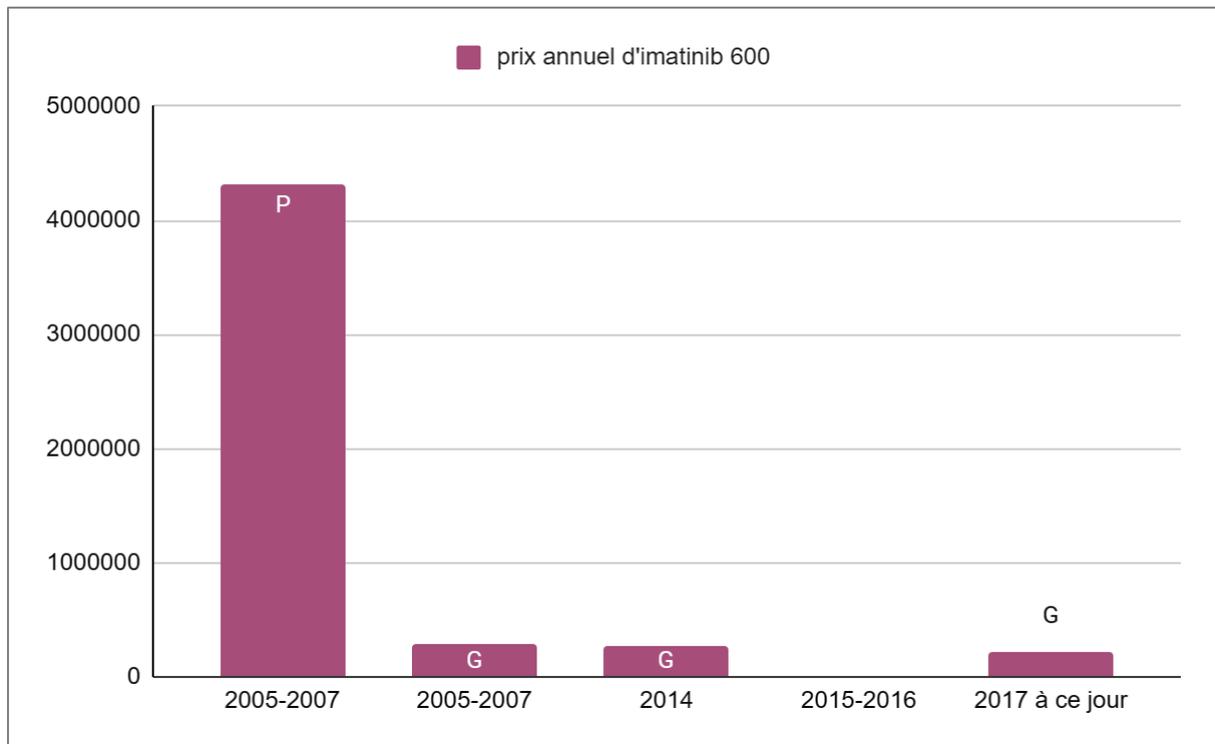


Figure 33 : Coûts des traitements annuels initiaux par imatinib à 600 mg selon période

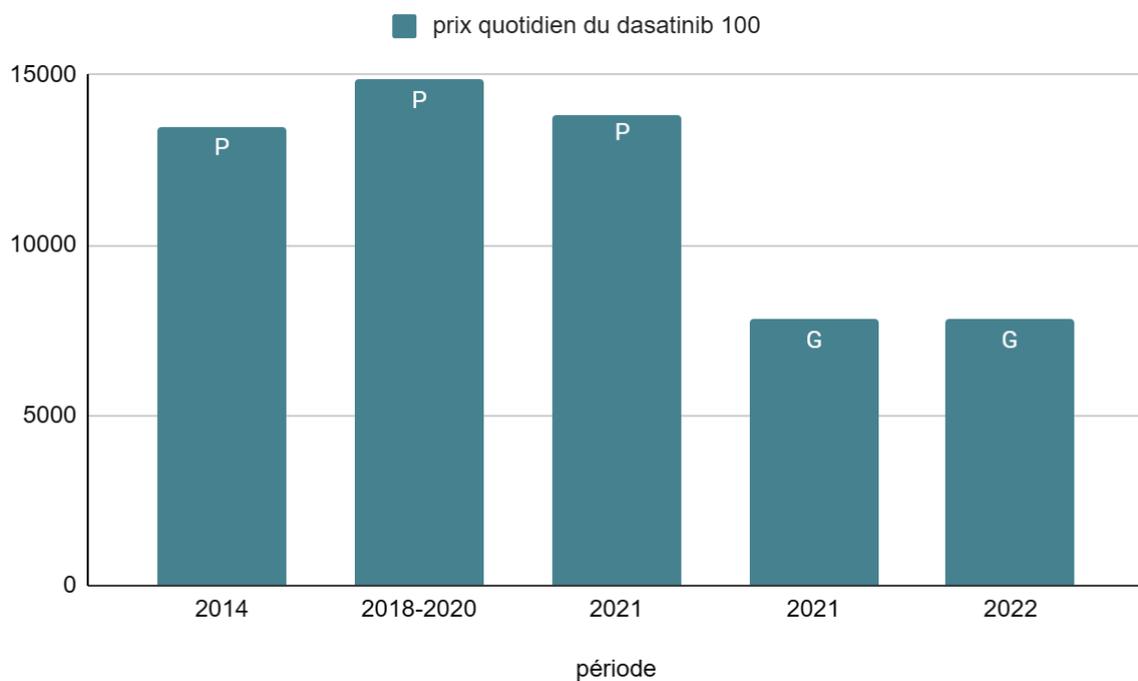


Figure 34 : Coût du traitement quotidien par dasatinib à 100 mg selon la période

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

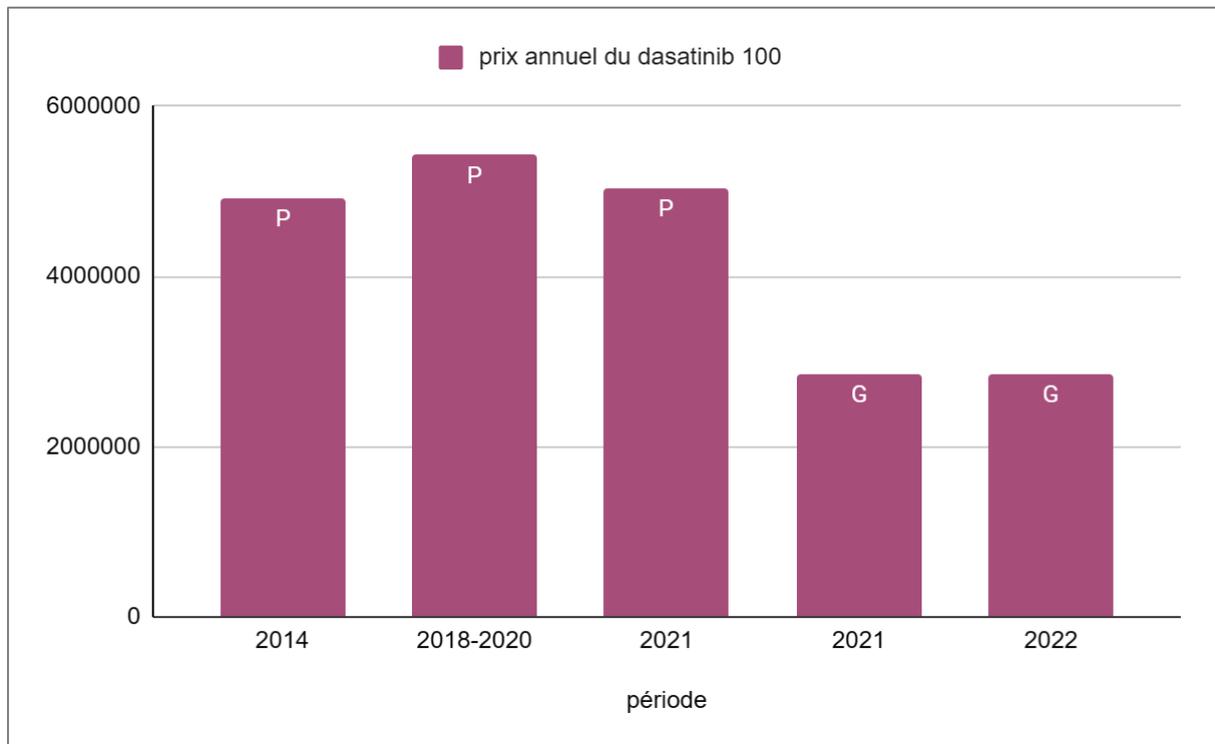


Figure 35 : Coût du traitement annuel par dasatinib à 100 mg selon la période

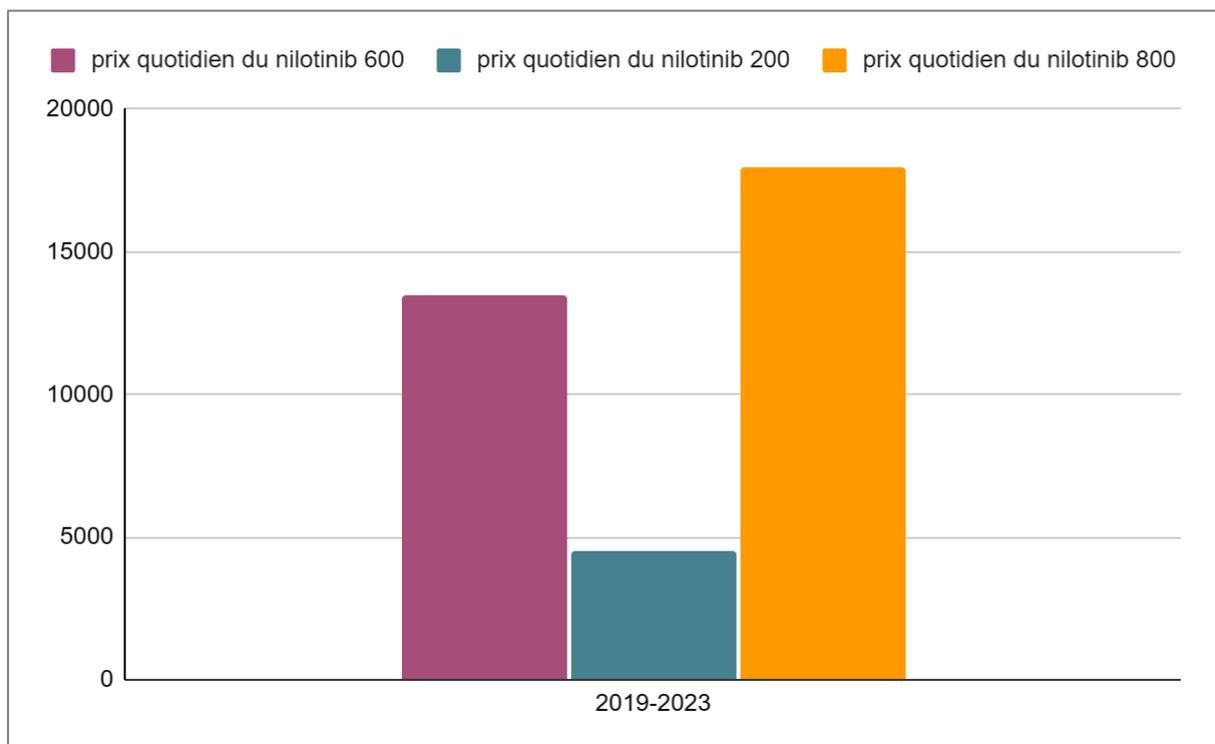


Figure 36 : Coût du traitement quotidien par nilotinib selon la période en 2018 -2023

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

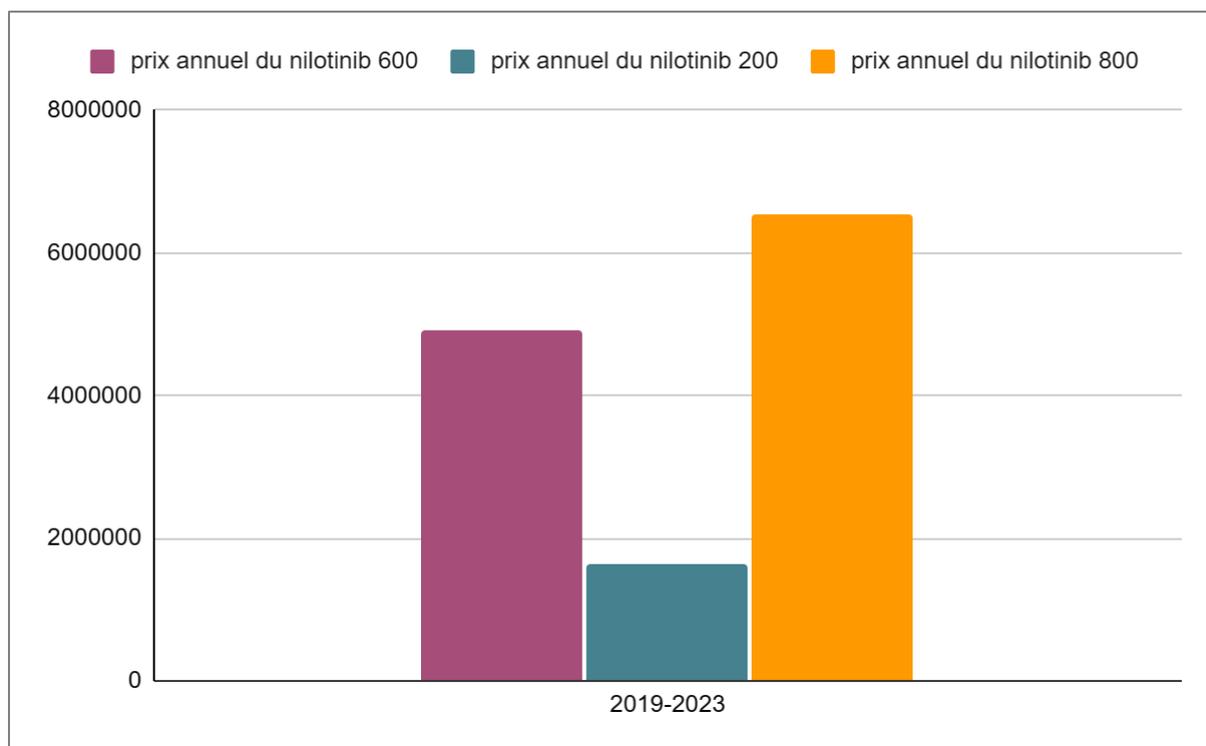


Figure 37 : Coût du traitement annuel par nilotinib selon la période en 2018 -2023

B/Discussion :

En comparant les différentes figures, on constate que le traitement à l'imatinib à 200 mg est le moins coûteux, suivi du traitement à 300 mg. Les traitements à 400 mg et à 600 mg sont les plus coûteux.

Le coût des traitements à l'imatinib de 200 mg, 300 mg et 600 mg a connu une augmentation de prix quotidien ainsi que le prix annuel entre 2005 et 2007 pour les princeps et les génériques avant de diminuer légèrement entre 2017 et 2023. Durant la période 2015-2016, ces doses d'imatinib n'ont pas été utilisées.

Le coût du traitement à l'imatinib à 400 mg, en revanche, qui a été utilisé pendant toute cette période, a connu une valeur élevée entre 2005 et 2007 pour le princeps, qui était de plus de 9000 dinars par jour, et le générique qui était à 528,81 dinars. Après l'apparition du générique, il n'y avait plus de princeps, et le coût des génériques a connu une valeur élevée en 2015-2016. Cependant, il a commencé à diminuer progressivement pour atteindre un prix quotidien de 452,84 dinars en 2023.

On peut constater que les coûts de l'imatinib varient en fonction du dosage et de la période du traitement. Avec l'apparition des génériques, le princeps a disparu du marché et les prix de l'imatinib ont baissé de plus de 90%.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

En ce qui concerne le traitement au dasatinib à 100 mg, le coût quotidien entre 2014 et 2021 est plus élevé, puis commence à diminuer pour atteindre 7825,68 dinars, et un coût annuel de 2856373,2 dinars. Cette baisse des prix s'explique par l'apparition du générique en 2021.

Finalement, le traitement au nilotinib, présent uniquement sous forme de princeps en Algérie, reste assez élevé, en raison de l'absence de concurrence sur le marché et l'absence de baisse significative du prix.

On peut constater aussi que le traitement au nilotinib à 200 mg est le moins cher, suivi du traitement à 600 mg. Le traitement à 800 mg est le plus cher.

3.3.5.1.2 Prix des Traitements quotidiens pour des posologies standards des trois inhibiteurs tyrosine kinases

A – Résultats :

La Figure 38 présente une comparaison des prix des traitements quotidiens à des posologies standards entre les inhibiteurs tyrosine kinases de première génération et ceux de 2ème génération étudiés (princeps et génériques).

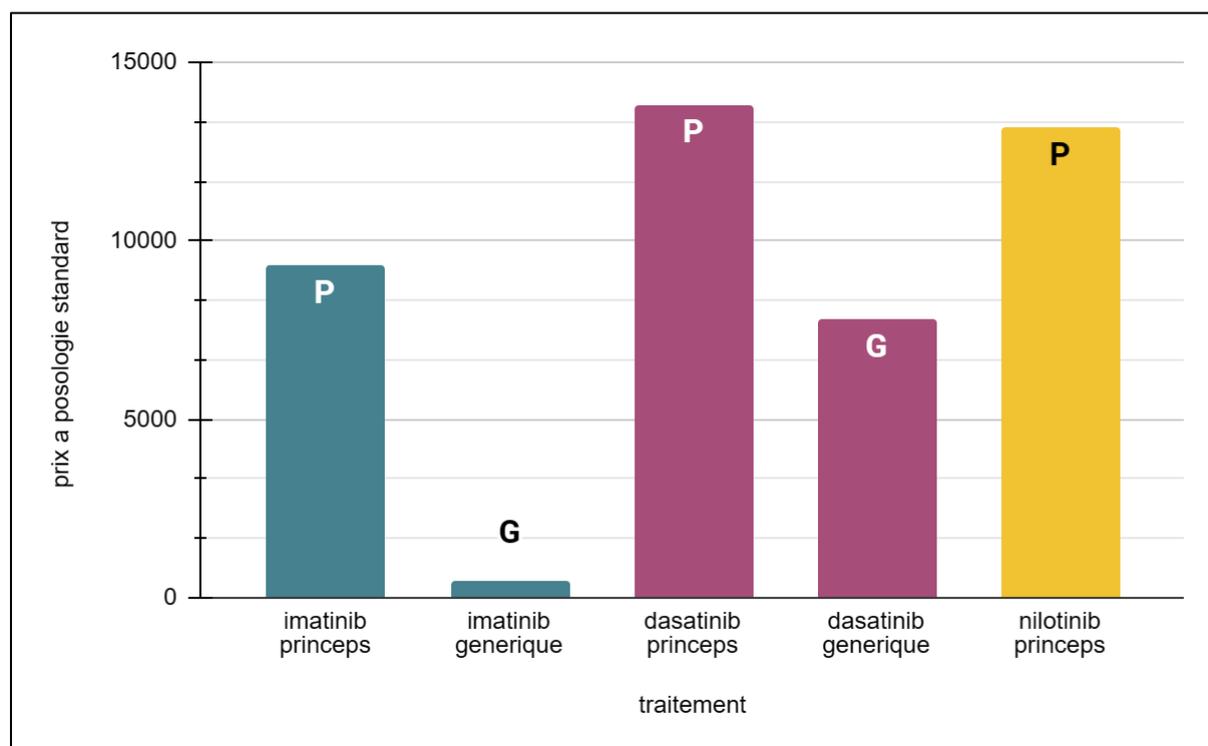


Figure 38 : comparaison des prix des Traitements quotidiens pour des posologies standards des trois inhibiteurs tyrosine kinases étudiés princeps et génériques

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

B – Discussion :

Les résultats de cette étude montrent que les inhibiteurs tyrosine kinases de 2^{ème} génération, qu'ils soient princeps ou génériques, sont plus coûteux que les inhibiteurs tyrosine kinases de 1^{ère} génération.

En particulier, l'imatinib princeps est le traitement le plus coûteux, avec un prix quotidien à posologie standard de 9318,7 dinars . En revanche, l'imatinib générique est nettement moins cher, avec un prix quotidien de seulement 474,463 dinars, soit une économie de plus de 94 % par rapport au traitement princeps.

Le dasatinib princeps est également plus cher que son équivalent générique, avec un prix quotidien de 13824,64 dinars contre dinars respectivement. Quant au nilotinib princeps, son prix quotidien à posologie standard est de 13189,14 dinars.

La différence de coût est nette entre l'utilisation de l'imatinib et celle du dasatinib. En effet, à la posologie standard recommandée, le traitement par dasatinib revient aujourd'hui à environ 16 fois celui de l'imatinib, pour la spécialité générique et 30 fois celui de l'imatinib pour le princeps. Ceci explique aisément l'utilisation de l'imatinib en première intention dans la quasi-totalité des cas dans notre pays.

Le traitement au nilotinib revient aussi nettement plus cher que l'imatinib, avec aujourd'hui, à posologie standard, un coût de traitement quotidien environ 28 fois supérieur à celui de l'imatinib.

En comparaison avec le dasatinib, le coût du traitement par nilotinib, à posologie standard, reste légèrement inférieur à celui du dasatinib princeps mais reste plus du double de celui du générique du dasatinib.

Ainsi, les coûts des traitements de 2^{ème} génération enregistrés en Algérie sont très élevés par rapport à ceux de première génération, même si l'arrivée du générique du dasatinib a permis de réduire ce coût de moitié.

Cette étude a déterminé que les inhibiteurs tyrosine kinases de 2^{ème} génération étaient plus coûteux que ceux de 1^{ère} génération, et ce contraste ressort plus en comparant les coûts annuels, et a mis en évidence les économies potentielles que peuvent offrir les inhibiteurs tyrosine kinases génériques par rapport aux traitements princeps.

3.3.5.2 Coûts des traitements après les switches

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

A – Résultats :

Parmi les 81 patients étudiés, 10 entre eux ont été switchés soit une seule fois ou deux fois. Les figures ci-dessous présentent les graphes qui correspondent aux comparaisons entre le prix quotidien du traitement initial et le prix quotidien du 1er switch et du 2eme switch. Pour l'un des patients, initialement traité à l'étranger, la comparaison n'a pas pu être faite, ce qui a réduit l'échantillon à 9 patients.

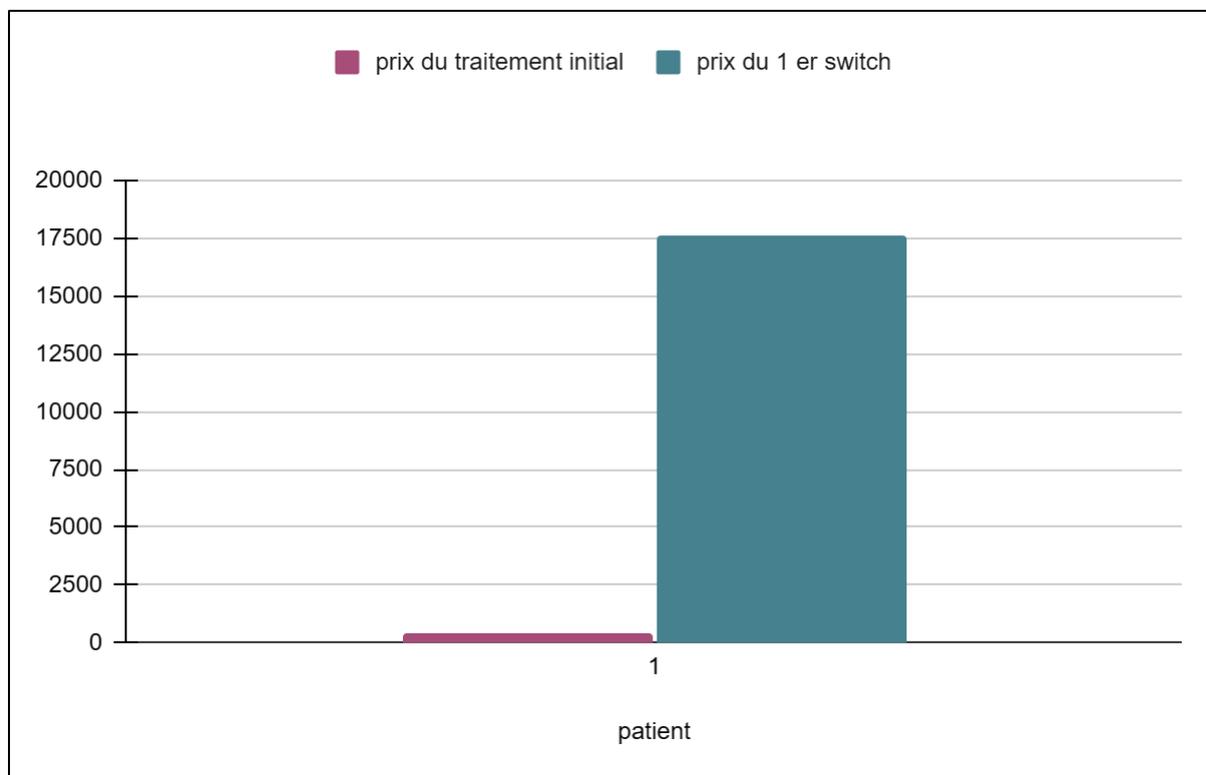


Figure 39 : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 1

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

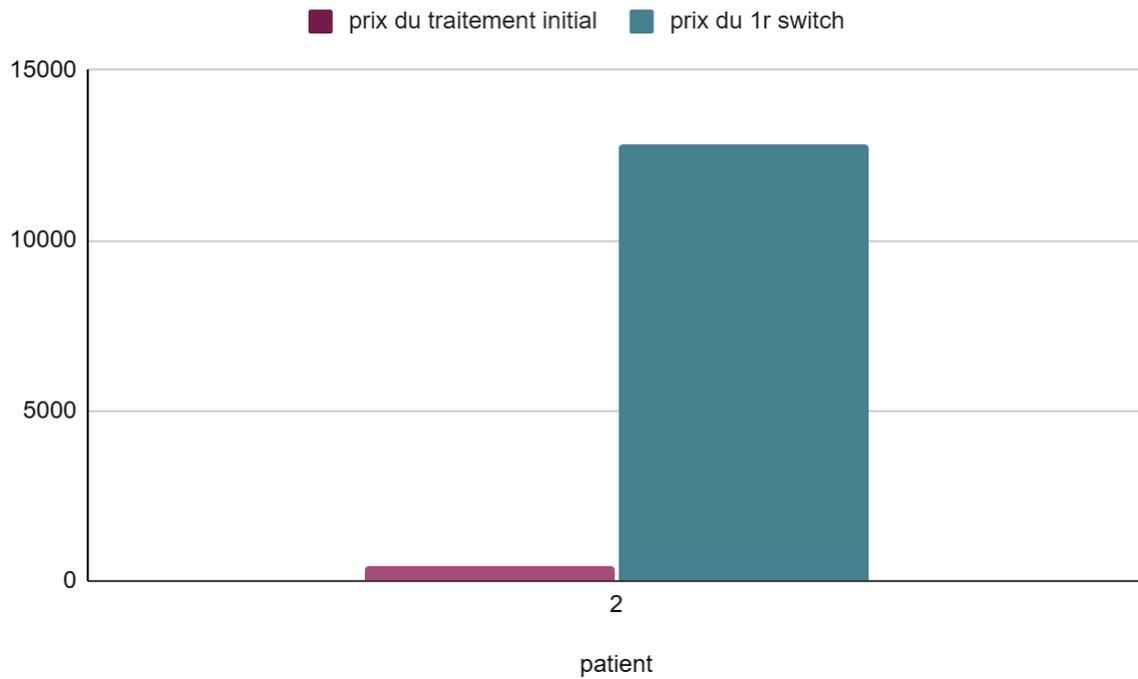


Figure 40 : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 2

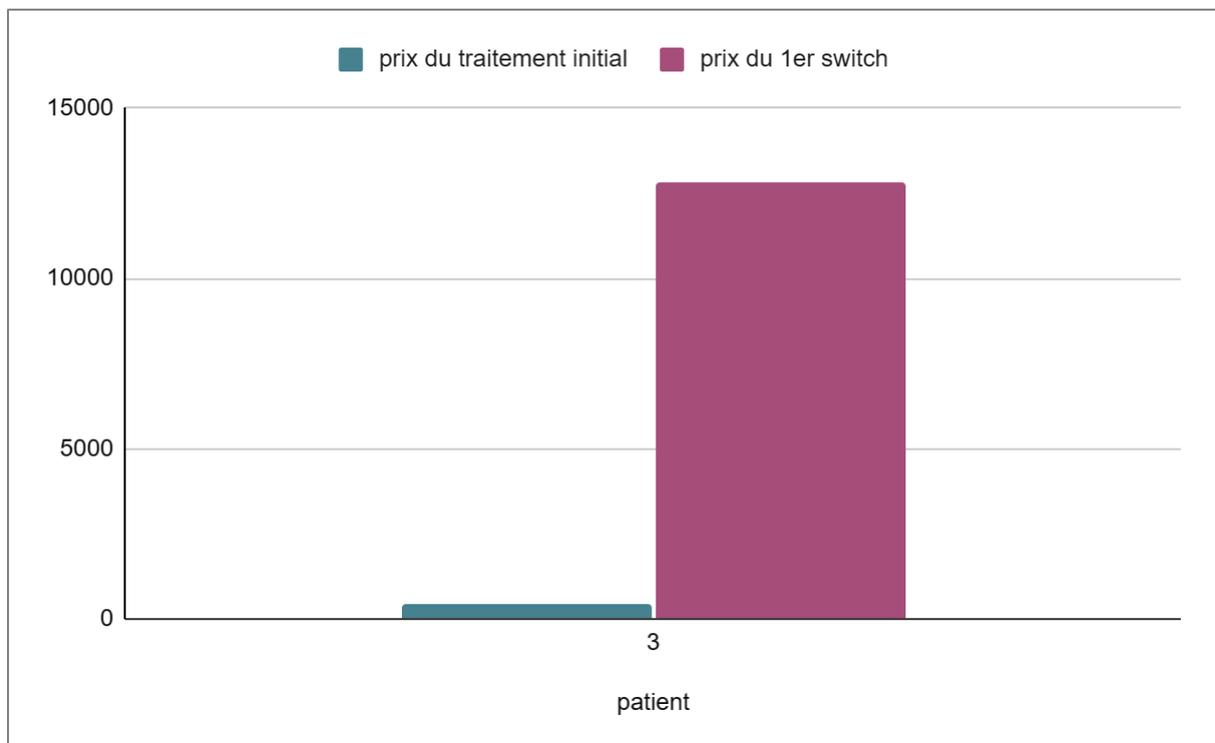


Figure 41 : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 3

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

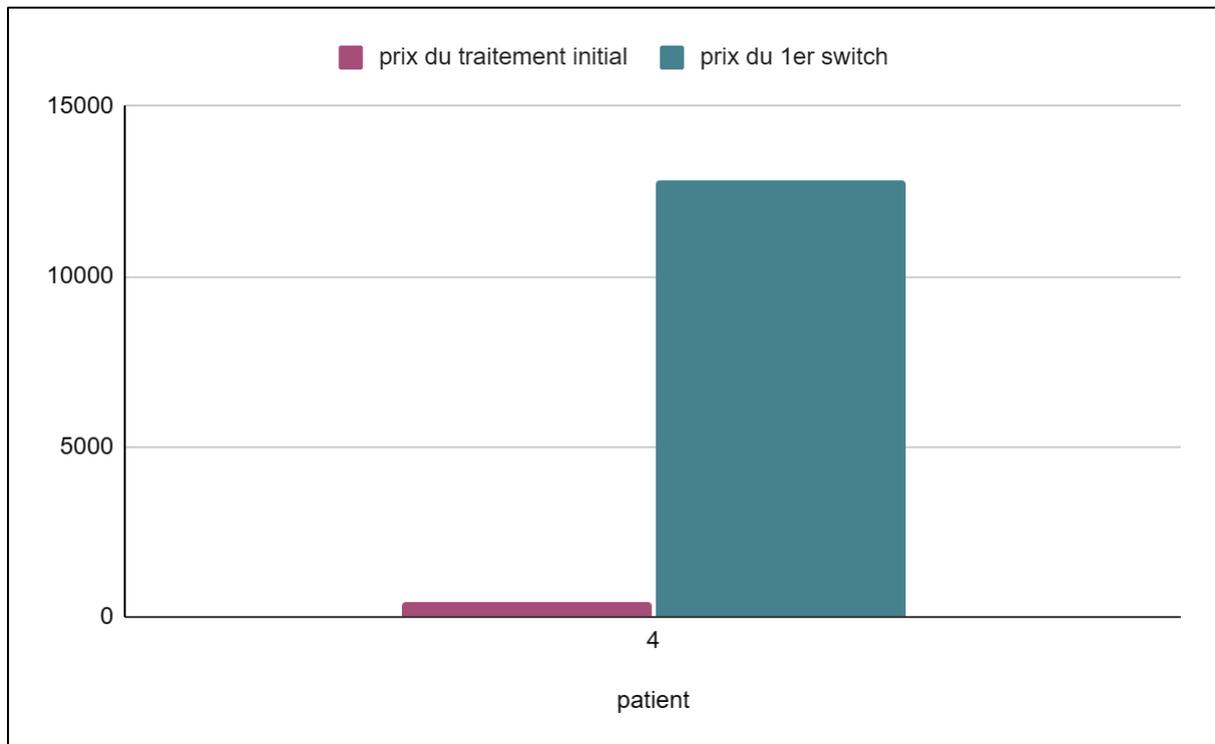


Figure 42 : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 4

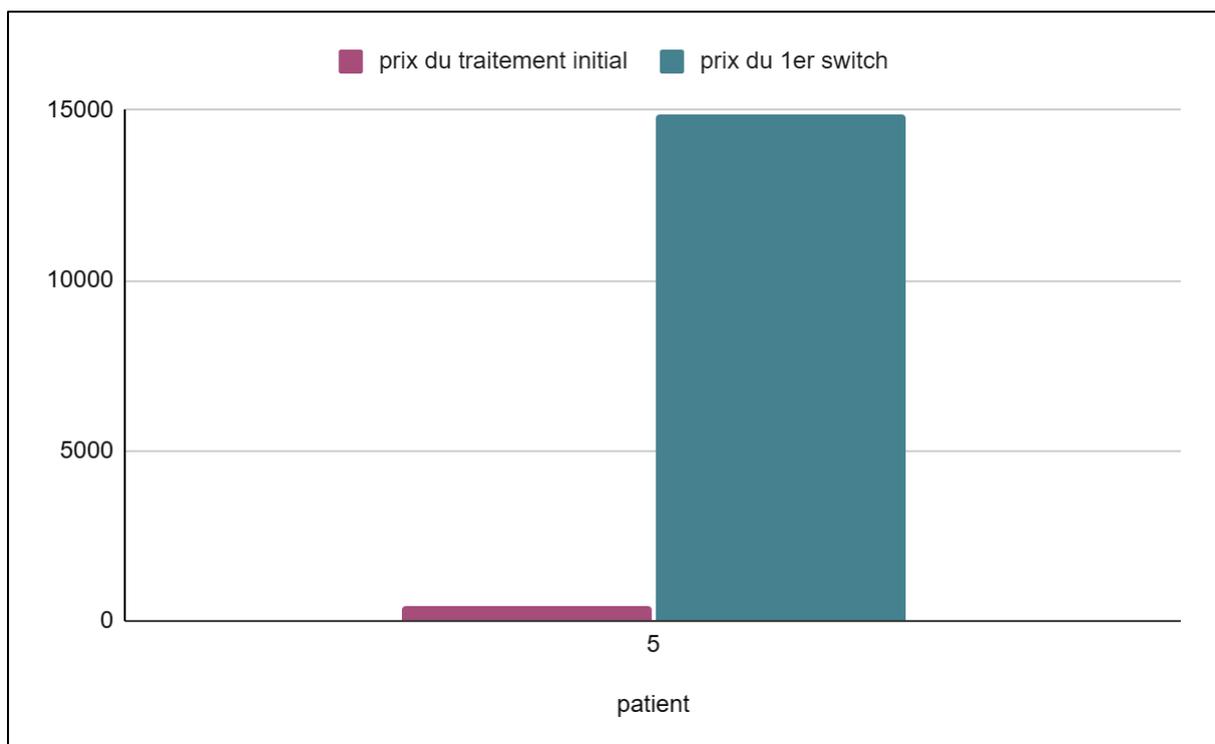


Figure 43 : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 5

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

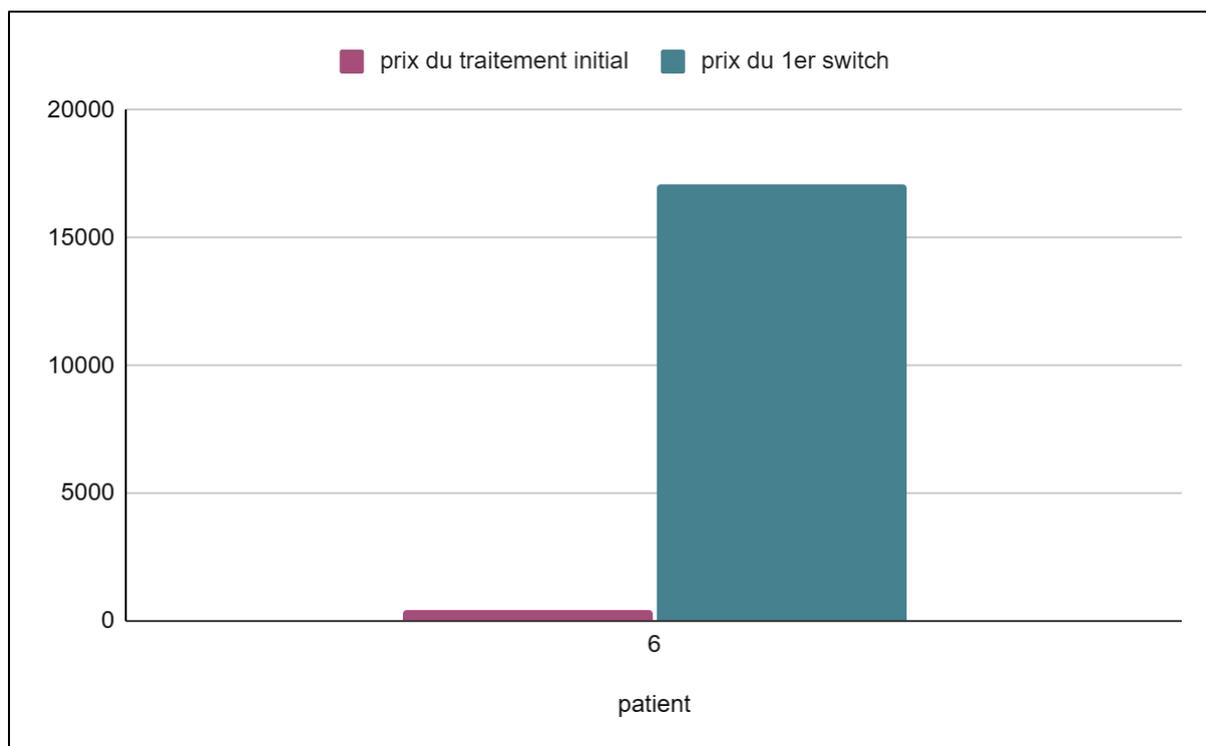


Figure 44 : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 6

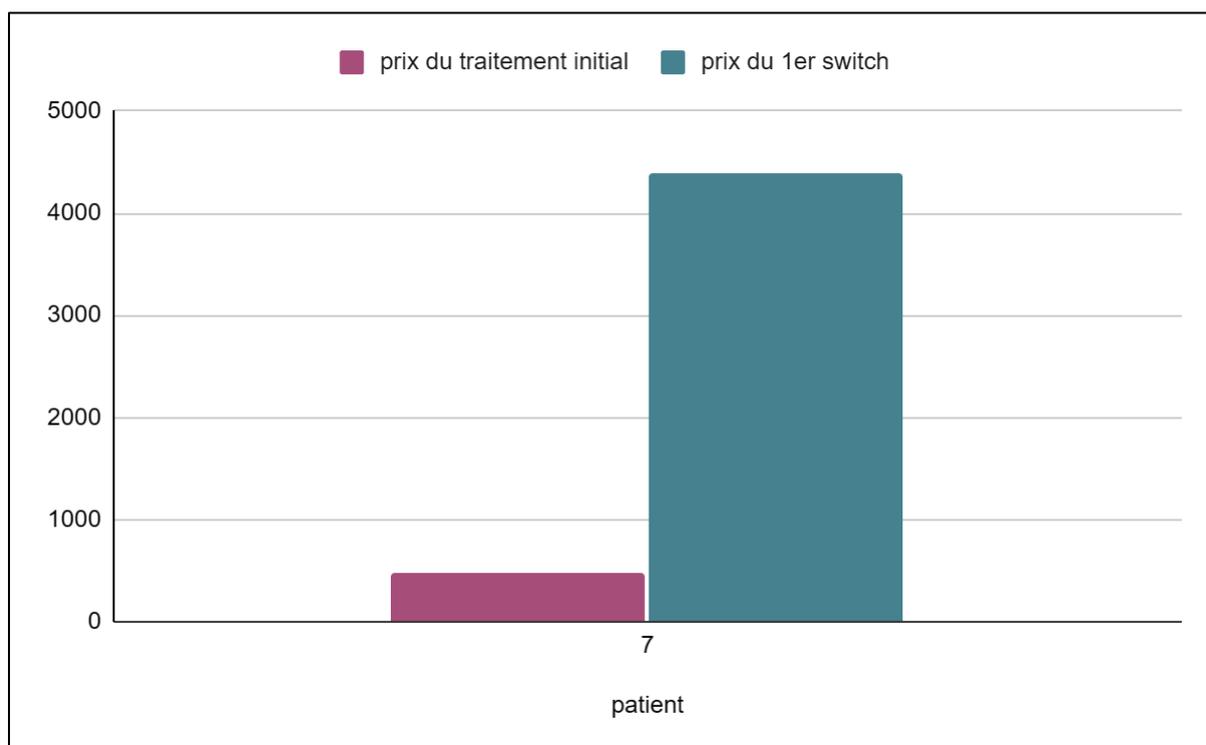


Figure 45 : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 7

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

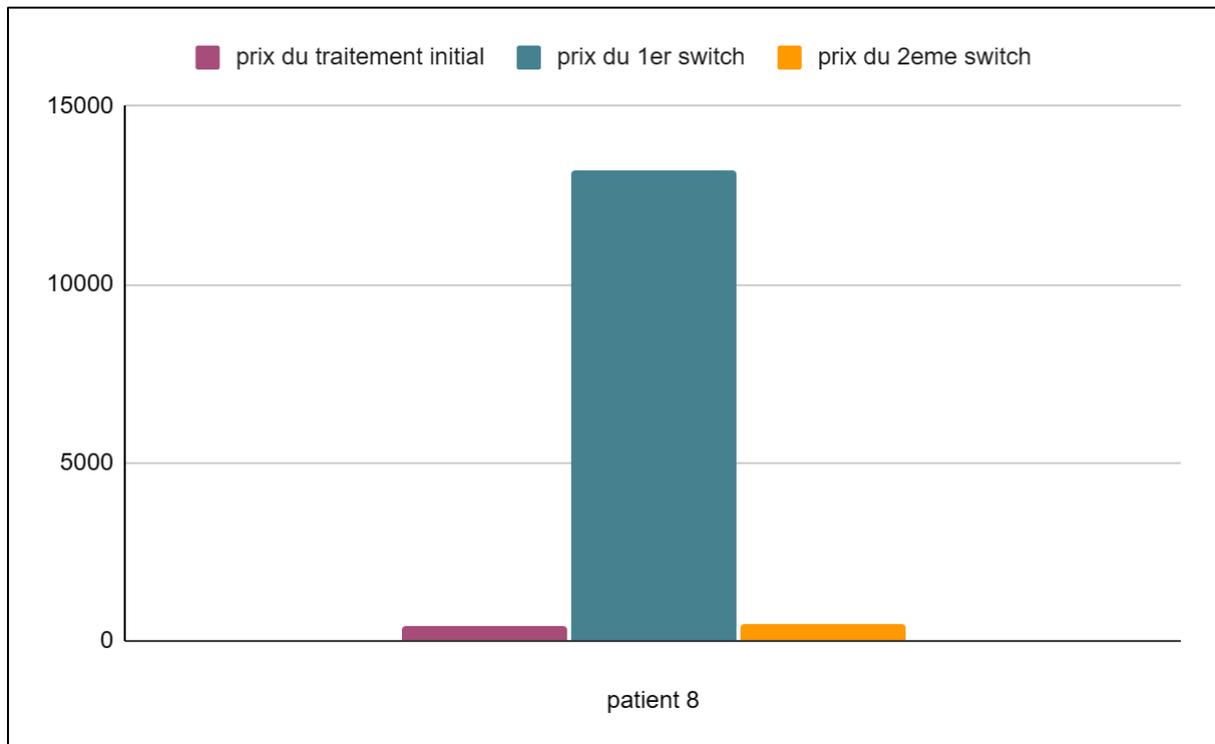


Figure 46 : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 8

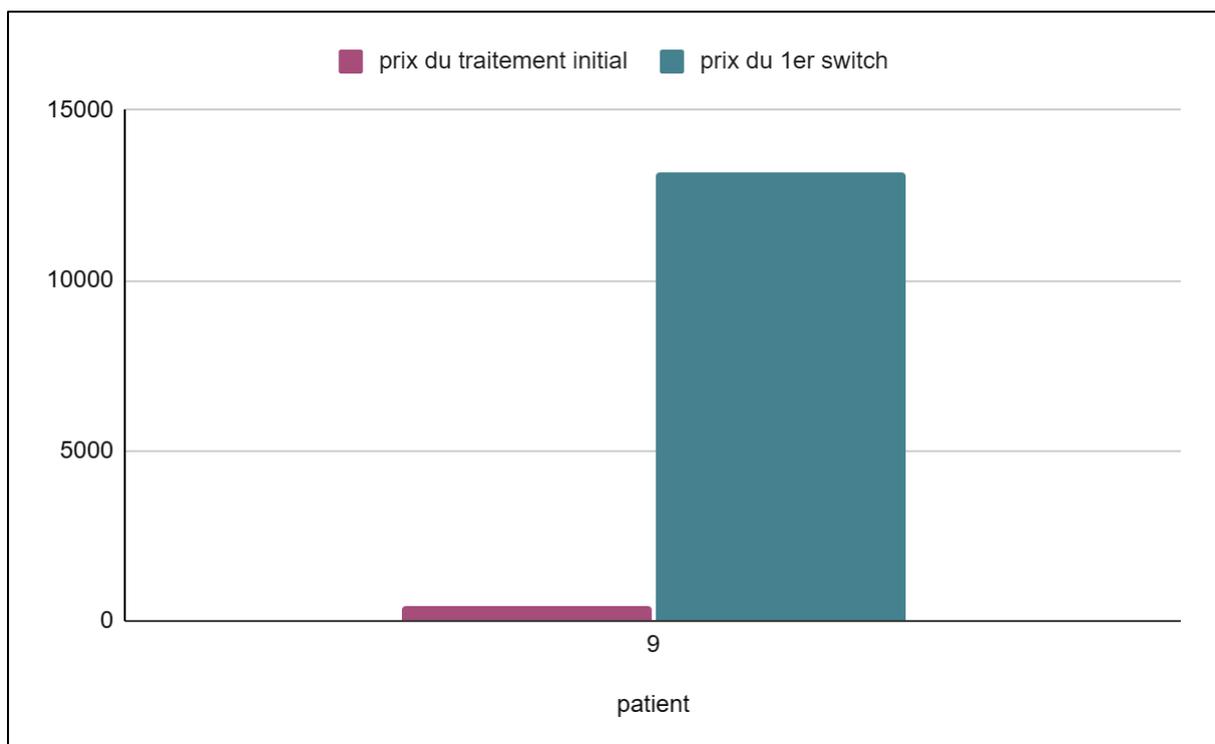


Figure 47 : Comparaison entre le coût quotidien du traitement initial et celui du traitement après switch pour le patient 9

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

B – Discussion :

Sur les 81 patients étudiés, 10 ont été switchés une ou deux fois. Les graphes ont été élaborés pour comparer le coût quotidien et annuel des traitements initiaux avec ceux des premiers et deuxièmes switchs, pour chaque patient switché.

D'après cette étude, on constate que les coûts des traitements après le switch vers une molécule de 2ème génération , ont augmenté par rapport aux traitements initiaux ,dans 9 cas sauf le 9ème patient qui a été switché pour la 2eme fois vers imatinib .

Cette étude montre que les coûts des traitements peuvent varier entre les différents switchs et les traitements initiaux, tous à base d'imatinib. Les comparaisons entre les coûts quotidiens et annuels des différents traitements peuvent aider à déterminer la meilleure option pour le patient et l'hôpital en fonction des rapports coût/efficacité et bénéfice/risque.

3.3.6 Etat actuel des patients

A – Résultats :

La figure 48 présente la répartition des patients en fonction de leur situation thérapeutique à la date des dernières nouvelles, soit au moment de la clôture de notre étude.

Le tableau 30 en annexe représente des données relatives aux états actuels des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida

Tableau 30 : données relatives aux états actuels des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida

État actuel des patients	le nombre de patients
Patients sous imatinib400	61
patients poursuivent avec imatinib 300	2
patients arrêtent le traitement	5
patients sous nilotinib600	4
patient sous dasatinib	1
patient sous nilotinib50	1
patient sous imatinib200	1
patients a un état non connu	6

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

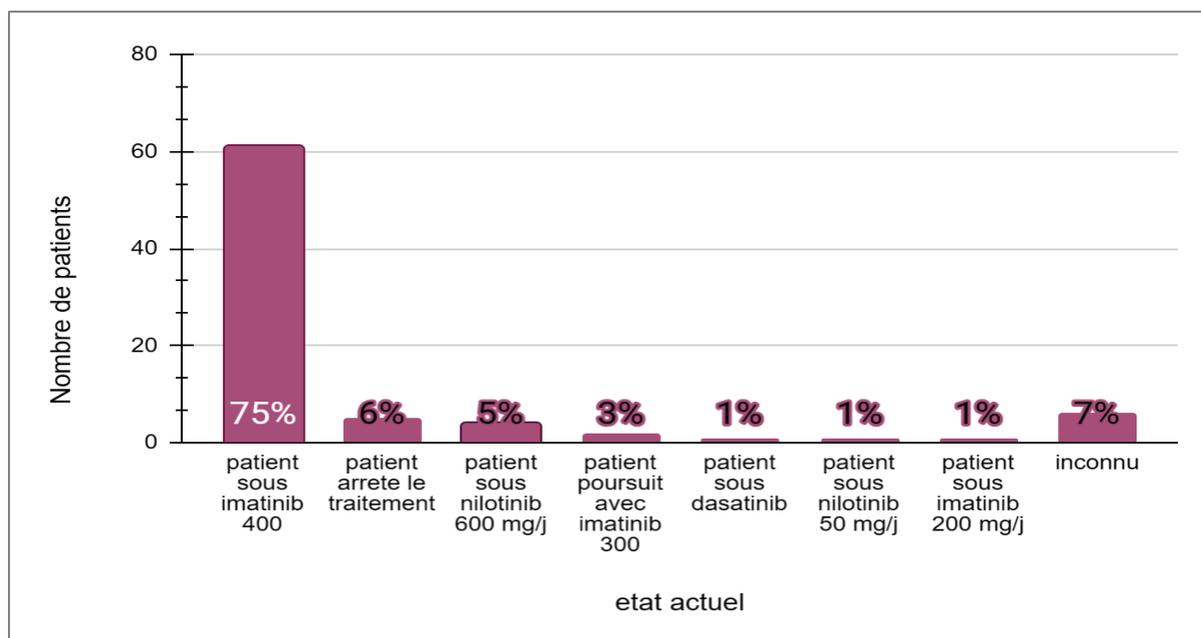


Figure 48 : Répartition des patients suivis au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida en fonction de leurs états actuels

B –Discussion :

La majorité des patients (61) sont sous le traitement d'imatinib 400, tandis que l'état de santé de plusieurs patients (6) n'est pas connu, parmi eux ceux qui sont récemment diagnostiqués de LMC et d'autres ont arrêtés d'être suivis au niveau du CHU de Blida . Quelques patients ont été traités avec d'autres médicaments tels que le dasatinib et le nilotinib. Le traitement par le nilotinib 600 est en cours pour 4 patients, et 2 patients poursuivent leur traitement avec de l'imatinib 300 après avoir présenté une intolérance à l'imatinib 400.

Il est également important de noter que 5 patients ont arrêté le traitement, ce qui soulève des questions sur les effets secondaires indésirables et la non disponibilité des médicaments alternatifs. Il s'est avéré que dans la plupart des cas, l'arrêt était temporaire en raison d'effets secondaires indésirables .

Chaque patient a une tolérance individuelle pour chaque médicament et chaque posologie, ce qui peut entraîner des résultats différents d'un patient à l'autre.

Conclusion générale

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ont nettement aidé à contrôler la progression de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Malgré leur coût très élevé, leur efficacité en fait une option de traitement importante pour les patients atteints de LMC. En raison de leur succès dans le traitement de la LMC, les ITK continuent d'être étudiés pour leur potentiel dans le traitement d'autres types de cancer.

Le coût élevé des ITK reste un problème majeur pour leur disponibilité et leur utilisation à grande échelle. C'est ce qui nous a poussés à nous intéresser à ce volet dans cette étude.

A travers nos études rétrospectives, au niveau de la Pharmacie Principale et du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida, nous sommes parvenus à réaliser les objectifs que nous nous étions fixés.

Nos résultats ont montré que plusieurs spécialités pharmaceutiques contenant des ITK sont disponibles en Algérie et que leurs prix ont connu des variations au fil des années. Il est clair que le marché algérien a connu une augmentation significative du nombre de spécialités disponibles au fil des ans, avec une préférence croissante pour les génériques plutôt que pour les princeps. Cette tendance peut être attribuée à des raisons économiques et à la pression exercée par les pouvoirs publics pour réduire les dépenses de santé.

L'étude de l'évolution des prix des spécialités pharmaceutiques contenant des ITK en Algérie a permis de mettre en évidence les facteurs qui influencent ces prix, parmi lesquels le facteur principal est la disponibilité de génériques qui sont moins chers et peuvent aider à réduire les coûts des traitements pour les patients et les systèmes de santé.

Il a également été constaté que les molécules de deuxième génération ont des prix plus élevés que l'imatinib, molécule de première génération, pouvant atteindre les 15 fois pour les génériques et les 30 fois pour les princeps.

Dans cette lignée, les données relatives au suivi des traitements des patients traités au niveau du service d'hématologie du CHU de Blida montrent que le traitement initial à base d'imatinib peut être efficace à long terme, mais avec des coûts non négligeables cumulés sur plusieurs années et ce malgré le prix relativement bas des génériques. Ce coût reste cependant nettement inférieur à celui des molécules de seconde génération, comme constaté après les switches vers ITK2.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

La Leucémie Myéloïde Chronique est donc une maladie coûteuse et complexe à traiter. L'analyse des coûts des divers traitements disponibles, pousse à la réflexion sur les stratégies thérapeutiques à adopter.

En tout état de cause, l'introduction des médicaments génériques contenant des ITK sur le marché algérien a permis de réaliser des économies importantes qui devraient permettre de traiter un plus grand nombre de patients. Ce point est d'autant plus important que l'augmentation spectaculaire de l'espérance de vie des patients a conduit à une augmentation de la prévalence de la LMC, ce qui fait que le nombre de patients atteint de LMC est de plus en plus important.

Nous espérons que les résultats de notre travail contribueront à améliorer la compréhension de la situation actuelle des traitements de la LMC en Algérie et aideront à orienter les futures décisions en matière de santé publique dans ce domaine.

Bibliographie

1- "Nilotinib Utilisations, Effets Secondaires et Avertissements - Drugs.com."
Drugs.com, 2021, <https://www.drugs.com/mtm/nilotinib.html>.

2- A. Hochhaus, S. Saussele, G. Rosti, F.-X. Mahon, J. J. W. M. Janssen, H. Hjorth-Hansen, J. Richter, C. Buske, ; Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for 236 diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl_4, 1 July 2017, Pages iv41–iv51.

3- Arslan, Mehmet Alper, Ozgur Kutuk, and Huveyda Basaga. "Protein kinases as drug targets in cancer." Current cancer drug targets 6.7 (2006): 623-634.

4-Aury, C., & Paraponaris, A. (2017). Le médicament. In Économie de la santé (pp.347-363). De Boeck Supérieur.

5-Belarbi Boudjerra, N. (2021, June 28). Hémopathies malignes : Des pathologies très bien maîtrisées en Algérie. El Watan. Retrieved from <http://www.elwatan.com/edition/actualite/hemopathies-malignes-des-pathologies-tres-bien-maitrisees-en-algerie-28-06-2021>

6-Berke, Z., et al. "Peptides spanning the junctional region of both the abl/bcr and the bcr/abl fusion proteins bind common HLA class I molecules." Leukemia 14.3 (2000): 419-426.

7-Bootman, J. Lyle, Raymond J. Townsend, and William F. McGhan. "Introduction to pharmacoeconomics." Principles of pharmacoeconomics 2 (1996).

8- Boutayeb, S., et al. "Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers." Pathologie Biologie 60.4 (2012): 229-233.

9- Boutayeb, S., et al. "Bilan des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase dans le traitement des cancers." Pathologie Biologie 60.4 (2012): 229-233.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

- 10- Bristol-Myers Squibb. (2021). Sprycel® (dasatinib). Récupéré le 1er septembre 2021, à partir de https://www.bms.com/content/dam/bms/us/en_US/documents/product-information/Sprycel-PI.pdf
- 11- Broutin, Sophie. Pharmacologie moléculaire du sunitinib et du vandétanib, deux Inhibiteurs d'activité kinase, dans le cancer médullaire de la thyroïde. Diss. Université Paris Sud-Paris XI, 2011.
- 12- bucket.theses-algerie.com/files/repositories-dz/2400498754413395.pdf
- 13- Buxeraud, Jacques, and Sébastien Faure. "Les nouveaux médicaments de la cancérologie." *Actualités pharmaceutiques* 55.557 (2016) : 1-7.
- 14- Buxeraud, Jacques, and Sébastien Faure. "Les nouveaux médicaments de la cancérologie." *Actualités pharmaceutiques* 55.557 (2016) : 1-7.
- 15- Calabretta, Bruno, and Danilo Perrotti. "The biology of CML blast crisis." *Blood* 103.11 (2004): 4010-4022.
- 16- Cancer.be. (2021, January 25). Les nouveaux traitements ciblés.
- 17- Chomel, Jean-Claude. "Biologie moléculaire de la leucémie myéloïde chronique: dernières avancées." *Revue Francophone des Laboratoires* 2017.492 (2017): 33-40.
- 18- Crochard-Lacour, Anne, and Jacques LeLorier. Introduction à la pharmacoéconomie. PUM, 2000.
- 19- Deininger, M.W., Goldman, J.M., & Melo, J.V., The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 96 (10), 3343-3356 (2000).
- 20- Demarquet, M., Labussière-Wallet, H., Nicolas-Virelizier, E., & Nicolini, F. (2011). Une innovation thérapeutique : les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (ITK 2) dans le traitement de la LMC. *Bulletin Du Cancer*.
- 21- Différence entre les cellules myéloïdes et lymphoïdes | Cellules myéloïdes vs lymphoïdes - Science et Nature 2023.
https://fr.esdifferent.com/difference-between-myeloid-and-lymphoid-cells#google_vignette
- 22- Ding, Hong X., et al. "Synthetic approaches to the 2012 new drugs." *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 22.7 (2014) : 2005-2032.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

- 23- Djouadi-Lahlou, K. "Etude Epidémiologique Nationale de la Leucémie Myéloïde Chronique en Algérie: Travail Coopératif et Multicentrique sur une Période de 16 ans. A Propos 1927 Cas (1994-2009)." *Revue Algérienne d'Hématologie* 3 (2010) : 6-10.
- 24- Doan, Vi, Alice Wang, and Hillary Prescott. "Bosutinib for the treatment of chronic myeloid leukemia." *American Journal of Health-System Pharmacy* 72.6 (2015): 439-447.
- 25- Dorosz, J. J. (2018). *Guide pratique des médicaments*. Éditions Maloine.
26. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, 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(14):1031-1037.
- 27- Druker, B. J., Talpaz, M., Resta, D. J., Peng, B., Buchdunger, E., Ford, J. M., ... & Sawyers, C. L. (2001). Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*,344(14), 1031-1037.
- 28- Druker, B. J., Tamura, S., Buchdunger, E., Ohno, S., Segal, G. M., Fanning, S., ... & Lydon, N. B. (1996). Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nature Medicine*, 2(5), 561-566.
- 29- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408-2417.
doi:10.1056/NEJMoa062867
- 30-Filippakopoulos, P., Müller, S. et Knapp, S. (2009). Domaines SH2: modulateurs de l'activité de la tyrosine kinase non réceptrice. *Opinion actuelle en biologie structurale*, 19(6), 643-649.
- 31- Foulon, Stéphanie Heurteau. *Prévalence, qualité de vie et coût de la Leucémie Myéloïde Chronique en France*. Diss. Université Paris Saclay (COMUE), 2019.
- 32-François Pierre Combes, Ying Fei Li, Matthias Hoch, Sébastien Lorenzo, Yu-Yun Ho, Sherwin K. B. Sy. (2022) Analyse exposition-efficacité de l'asciminib dans la leucémie myéloïde chronique positive du chromosome Philadelphie en phase chronique. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 112:5, 1040-1050.
- 33- Gambacorti-Passerini C, le Coutre P, Tournilhac O, et al. Safety and efficacy of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

blast phase. *Leukemia*. 2017;31(09):2027-2036. doi:10.1038/leu.2017.31

34- Groupe de travail Algérien sur la Leucémie Myéloïde Chronique. (2016).

Recommandations pour la prise en charge de la Leucémie Myéloïde Chronique en Algérie. Algérie: Groupe de travail Algérien sur la Leucémie Myéloïde Chronique

35- Guillot, B. "Le prix des médicaments anticancéreux est-il justifié ?" *Oncologie* 19.11- 12 (2017): 381-385.

36-Hagop M. Kantarjian, Elias Jabbour, Michael Deininger, Elisabetta Abruzzese, Jane Apperley, Jorge Cortes, Charles Chuah, Daniel J. DeAngelo, John DiPersio, Andreas Hochhaus, Jeffrey Lipton, Franck E. Nicolini, Javier Pinilla-Ibarz, Delphine Rea, Gianantonio Rosti, Philippe Rouselot, Neil P. Shah, Moshe Talpaz, Shouryadeep Srivastava, Xiaowei Ren, Michael Mauro. (2022) Ponatinib après échec de l'inhibiteur de la tyrosine kinase de deuxième génération dans la leucémie myéloïde chronique en phase chronique résistante. *American Journal of Hematology* 97:11, 1419-1426.

37- Hantraye, Bénédicte, Amélie Leroux, and Nicolas Clere. "Les inhibiteurs de tyrosine kinase." *Actualités Pharmaceutiques* 54.551 (2015): 22-27.

38- Herlet, Sophie. Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myeloïde chronique chez l'adulte : Du Glivec® aux traitements de deuxième génération. Conséquence de la sortie de la réserve hospitalière pour le pharmacien d'officine. Diss. UHP-Université Henri Poincaré, 2010.

39- Herlet, Sophie. Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myeloïde chronique chez l'adulte : Du Glivec® aux traitements de deuxième génération. Conséquence de la sortie de la réserve hospitalière pour le pharmacien d'officine. Diss. UHP-Université Henri Poincaré, 2010.

40- Herlet, Sophie. Les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myeloïde chronique chez l'adulte: Du Glivec® aux traitements de deuxième génération. Conséquence de la sortie de la réserve hospitalière pour le pharmacien d'officine. Diss. UHP-Université Henri Poincaré, 2010.

41- <https://www.vidal.fr/Medicament/bosulif-128351-pharmacocinetique.htm>(Mise à jour : 04 Janvier 2016).

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

- 42- Huang, Liling, Shiyu Jiang, and Yuankai Shi. "Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001–2020)." *Journal of hematology & oncology* 13 (2020) : 1-23.
- 43- Hughes, Timothy P., et al. "Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure." *New England Journal of Medicine* 381.24 (2019): 2315-2326.
- 44- Hughes, Timothy P., et al. "Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure." *New England Journal of Medicine* 381.24 (2019): 2315-2326.
- 45- Imatinib. (2021, August 3). Wikipédia, l'encyclopédie libre. Page consultée le 18 septembre 2021, de <https://fr.wikipedia.org/wiki/Imatinib>
- 46- Isfort, Susanne, et al. "Bosutinib: a novel second-generation tyrosine kinase inhibitor." *Small Molecules in Oncology* (2014) : 81-97.
- 47- J. Mendelsohn, et al. (2007). Targeting the epidermal growth factor receptor for therapy of carcinoma. *Oncogene*, 19, 6550-6565.
- 48- Joha, Sami Mohamad. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique. Diss. Université du Droit et de la Santé-Lille II, 2009.
- 49- Joha, Sami Mohamad. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique. Diss. Université du Droit et de la Santé-Lille II, 2009.
- 50- La Lettre du FNRS. (2007). Cellules souches et microARN. *La Lettre du FNRS*, (26).
- 51- Leguay T, Mahon FX. Leucémie myéloïde chronique. *Hématologie* 2005 ; 13 :187-205.
- 52- Leucémie myéloïde chronique (LMC) - Hématologie et oncologie - Édition professionnelle du Manuel MSD (msdmanuals.com)
- 53- Mahalingam D, Swords R, Carew JS, et al. Targeting HSP90 for cancer therapy. *Br J Cancer*. 2009;100(10):1523-1529. doi:10.1038/sj.bjc.6605078
- 54- Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1029-1035.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

- 55- Massaro, Fulvio, Matteo Molica, and Massimo Breccia. "Ponatinib: a review of efficacy and safety." *Current cancer drug targets* 18.9 (2018): 847-856.
- 56- Mauro MJ, Druker BJ. STI571: targeting BCR-ABL as therapy for CML. *Oncologist*. 2001;6(3):233-238.
- 57- Mecifi, Rouida, et al. "Étude descriptive des lymphomes malins non hodgkiniens chez l'enfant dans l'Ouest et le Sud-Ouest Algérien de janvier 2000 à décembre 2009 .
- 58- MedicalVerge. "Tyrosine Kinase Inhibitors: mechanism, types and uses" <https://medicalverge.in/tyrosine-kinase-inhibitors/>.
- 59- Ministère des Solidarités et de la Santé. (2017). RADOTINIB - Réévaluation du service médical rendu dans l'indication leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) avec résistance ou intolérance à d'autres inhibiteurs de la tyrosine-kinase Bcr-Abl.
- 60- N/A. (2021, 1 mai). La Chromosome de Philadelphie (Ph). *Cancer.ca*. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-chronic-myeloid-cml/about-chronic-myeloid-leukemia/the-philadelphia-chromosome/?region=qc>
- 61- Nasr, R., and A. Bazarbachi. "Leucémie myéloïde chronique:«archétype» de l'impact des traitements ciblés." *Pathologie Biologie* 60.4 (2012): 239-245.
- 62- Nasr, R., and A. Bazarbachi. "Leucémie myéloïde chronique:«archétype» de l'impact des traitements ciblés." *Pathologie Biologie* 60.4 (2012): 239-245.
- 63- National Cancer Institute. Chronic Myelogenous Leukemia Treatment (PDQ) - Health Professional Version. Updated January 22, 2021. Accessed April 2, 2021.
- 64- Normanno N, De Luca A, Maiello MR, et al. The MEK/MAPK pathway is involved in the resistance of breast cancer cells to the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib. *J Cell Physiol*. 2006;207(2):420-427. doi:10.1002/jcp.20578
- 65- Phan, Carole. Etude des effets indésirables pulmonaires associés à la prise de dasatinib: Rôle de la perturbation des fonctions de l'endothélium pulmonaire. Diss. Université Paris Saclay (COMUE), 2018.

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

66-Puccetti, Elena, et al. "BCR-ABL mediates arsenic trioxide-induced apoptosis independently of its aberrant kinase activity." Cancer research 60.13 (2000): 3409-3413.

67- Redaelli, Sara, et al. "Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants." Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 27.3 (2008) : 469-471.

68- Reggabi-karine et al. "Introduction du suivi therapeutique pharmacologique de l'imatinib chez des patients atteints de leucemie myeloide chronique dans la pratique courante en algerie" (2020)

69-Roskoski Jr, Robert. "Classification of small molecule protein kinase inhibitors based upon the structures of their drug-enzyme complexes." Pharmacological research 103(2016): 26-48.

70-Sawyer, T. K. (1998). Domaines d'homologie Src-2: structure, mécanismes et Découverte de médicaments. Science des peptides, 47(3), 243-261.

71-Scappini B, Gatto S, Onida F, Ricci C, Divoky V, Wierda WG. Chronic lymphocytic leukemia: role of the microenvironment and novel targeted therapies. Leukemia. 2011;25(5):787-796.

72-Société canadienne du cancer. "Traitement ciblé", <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/targeted-therapy>.

73- Sorel, Nathalie, et al. "Treatment and molecular monitoring update in chronic myeloid leukemia management." Annales de biologie clinique. Vol. 75. No. 2. 2017.

74- Suh, J. R., Lee, J. H., & Kim, H. J. (2018). Cancer drug pricing in South Korea: a preliminary analysis of issues and potential solutions. Journal of pharmaceutical policy and practice, 11(1), 1-6.

75- Treuil, Pascal. "La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib."Actualités pharmaceutiques 47.473 (2008): 25-30.

76- Van, R G, et al. « Combinaison de l'immunothérapie et de la chimiothérapie pour traiter le cancer ». Discovery medicine., Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis, juin 2005

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

77-Vogler, S., Vitry, A., & Babar, Z. U. (2017). Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. *The Lancet Oncology*, 18(11), 1449-1460.

78- Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther.* 2008;7(10):3129-40.

79- World Health Organization. Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Publié février 2021. Consulté le 9 septembre 2021.

Organisation mondiale de la Santé. (2021). Coûts des médicaments anticancéreux : causes et solutions. Récupéré le 19 septembre 2021, de <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer-drug-pricing-policy>.

Annexes

Annexe 1 :

Fiche patient utilisée dans la partie pratique

Fiche patient	N° Dossier
1. Nom : Prénom :	
2. Date de naissance : Âge :	
3. Sexe : <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	
4. Wilaya de résidence :	
5. Diagnostic spécifique de la LMC : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
6. Date du premier traitement par ITK :	
7. Molécule initiale utilisée : Posologie :	
8. Si autre que l'imatinib, préciser pourquoi ?	
9. Modification de posologie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui 10. Date : 11. Cause :	
2. Switch : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui 13. Molécule 14. Posologie :	
15. Date : 16. Cause :	
17. 2 ^{ème} switch : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui 18. Molécule 19. Posologie :	
20. Date : 21. Cause :	
Résultats PCR :	
22. Date : 23. Moment : 24. Résultat :	
25. Date : 26. Moment : 27. Résultat :	
28. Date : 29. Moment : 30. Résultat :	
31. Date : 32. Moment : 33. Résultat :	
34. Situation actuelle du patient :	

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

Annexe 2 :

Tableau 15 : évolution des prix des ITK en Algérie au fil des années

la generation des itk	la molecule d'itk	le type du medicament	laboratoire	année	la moyenne des prix
1ere generation	imatinib mesilate GLES 400MG	princeps		2004	9318,7
		generique		2004	528,81
		generique		2014	519,55
		generique		2015	641,04
		generique		2016	685,515
		generique		2017	471,677
		generique		2018	436,628
		generique		2019	433,828
		generique	cipla limited et sun pharma	2020	423,357
		generique	cipla limited et sun pharma	2021	452,112
		generique	sarl hikma pharma, cipla limited et sun pharma	2022	477,8186
		generique		2023	474,463
	imatinib 100MG	princeps		2004	1257,34
		generique		2004	124,11
		generique		2014	118,585
		generique	sun pharmaceutical	2020	74,236
		generique	sun pharmaceutical	2021	78,94
		generique	SARL HIKMA PHARMA et CIPLA LIMITED	2022	80,013
2eme generation	dasatinib 50MG	princeps	union pharmaceutique	2014	6748,95
		princeps	union pharmaceutique	2018	7441,2
		princeps	union pharmaceutique	2019	7441,2
		princeps	union pharmaceutique	2020	7441,2
		princeps	union pharmaceutique	2021	6912,32
		generique	SARL HIKMA	2021	3912,84
		generique	SARL HIKMA	2022	3912,84

Coût du Traitement par Inhibiteurs de Tyrosine Kinase chez le Patient Atteint de Leucémie Myéloïde Chronique

2eme generation	la molecule d'itk	le type du medicament	laboratoire	année	la moyenne des prix
	nilotinib 200MG	princeps	novartis PHarma	2019	4396,38
		princeps	novartis PHarma	2020	4264,62
		princeps	novartis PHarma	2021	4847,15
		princeps	novartis PHarma	2022	4396,38
		princeps	novartis PHarma	2023	4396,38

Résumé

Les inhibiteurs de tyrosine kinase font partie des thérapies ciblées et représentent une classe de médicaments importante dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) ainsi que dans le traitement de différents cancers.

L'objectif de ce travail est d'évaluer les différentes spécialités d'inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ainsi que leurs prix en Algérie, en se basant notamment sur les données recueillies au niveau du CHU Frantz Fanon de Blida.

A cet effet, nous avons réalisé une double étude rétrospective, l'une portant sur les spécialités enregistrées en Algérie et leur coût, en se basant sur les différentes mises à jour de la nomenclature nationale algérienne des produits pharmaceutiques ainsi que sur les données recueillies au niveau de la Pharmacie Principale du CHU Frantz Fanon de Blida ; l'autre portant sur l'évolution du traitement des patients atteints de LMC au niveau du service d'Hématologie de ce même CHU.

Les résultats de cette étude indiquent que les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) représentent le traitement de première intention de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en raison de leur efficacité, malgré leur coût élevé. Ce coût étant nettement supérieur pour les princeps par rapport aux génériques et pour les molécules de seconde génération comparativement à l'imatinib, molécule de première génération.

Le prix de ces traitements reste un défi majeur à leur accessibilité et à leur utilisation.

L'étude souligne l'impact positif de la disponibilité des médicaments génériques sur les coûts des traitements et pour les systèmes de santé. Ces résultats permettront d'orienter les décisions futures en matière de santé publique pour le traitement de la LMC en Algérie.

Mots clés : Leucémie myéloïde chronique – Inhibiteurs de tyrosine kinase
– Génériques – Coût– Algérie .

ملخص

تعتبر مثبطات التيروسين كيناز جزءاً من العلاجات المستهدفة وتمثل فئة مهمة من الأدوية في علاج سرطان الدم النخاعي. وكذلك في علاج مختلف أنواع السرطان (CML) المزمن.

وكذلك أسعارها في الجزائر ، بناءً (TKIs) الهدف من هذا العمل هو تقييم التخصصات المختلفة لمثبطات التيروسين كيناز في البلدية CHU Frantz Fanon على البيانات التي تم جمعها في

تحقيقاً لهذه الغاية ، قمنا بإجراء دراسة مزدوجة بأثر رجعي ، واحدة تتعلق بالتخصصات المسجلة في الجزائر وتكلفتها ، بناءً على التحديثات المختلفة للتسمية الوطنية الجزائرية للمنتجات الصيدلانية وكذلك على البيانات التي تم جمعها على المستوى والآخر يتعلق بتطور علاج مرضى سرطان الدم ؛ CHU Frantz Fanon de Blida الرئيسي. صيدلية مستشفى النخاعي المزمن في قسم أمراض الدم في نفس المستشفى الجامعي

تمثل خط العلاج الأول لسرطان الدم النخاعي المزمن (TKIs) تشير نتائج هذه الدراسة إلى أن مثبطات التيروسين كيناز نظراً لفعاليتها ، على الرغم من تكلفتها العالية. هذه التكلفة أعلى بكثير للمنتجين مقارنة بالأدوية العامة وجزئيات (CML) لا يزال سعر هذه العلاجات يمثل تحدياً كبيراً لإمكانية الوصول إليها. imatinib الجيل الثاني مقارنة بجزء الجيل الأول واستخدامها. تسلط الدراسة الضوء على الأثر الإيجابي لتوافر الأدوية الجنيسة على تكاليف العلاج والأنظمة الصحية. ستوجه هذه النتائج قرارات الصحة العامة المستقبلية لعلاج سرطان الدم النخاعي المزمن في الجزائر.

الكلمات الدالة : سرطان الدم النقوي المزمن - مثبطات التيروسين كيناز- الأدوية الجنيسة - التكلفة - الجزائر .

Abstract

Tyrosine kinase inhibitors are one of the targeted therapies and represent an important class of drugs in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML) as well as in the treatment of various cancers.

The objective of this study is to evaluate the different specialties of tyrosine kinase inhibitors (ITK) and their prices in Algeria, based in particular on data collected at the Frantz Fanon University Hospital in Blida.

To this end, we carried out a double retrospective study, one on the specialties registered in Algeria and their cost, based on the various updates of the Algerian national nomenclature of pharmaceutical products and on the data collected at the level of the Main Pharmacy of the Frantz Fanon Hospital in Blida; the other on the evolution of the treatment of patients with CML at the level of the Haematology Department of the same hospital.

The results of this study indicate that tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are the first-line treatment of chronic myeloid leukemia (CML) because of their efficacy, despite their high cost. This cost is significantly higher for primers compared to generics and for second-generation molecules compared to imatinib, the first-generation molecule.

The cost of these treatments remains a major challenge to their accessibility and use.

The study highlights the positive impact of the availability of generic drugs on treatment costs and on health systems. These results will inform future public health decisions for the treatment of CML in Algeria.

Keywords: Chronic myeloid leukemia – Tyrosine kinase inhibitors
– Generic – Cost – Algeria .