

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD-DAHLEB BLIDA1



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

THÈME:

Analyse pharmaco-économique du marché de l'insuline en Algérie

Thèse d'exercice de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session:2021/2022

Présenté par :

Mlle BEGHDOUCHE Amel

Mlle TCHIKOU Meriem Ferial

Membres du jury :

Encadreur : Dr. IMOUDACHE.H : maître-assistant en chimie minérale.

Président : Dr. BENHAMIDA.S. : maître-assistant en pharmacologie.

Examineur : Dr. MAAMRI.K. : maître-assistant en toxicologie.

Dédicaces

Je dédie ce travail à

Mes parents

Ma famille

Mme BECHDOUCHE Amel

A ma mère qui a survécu tous les défis pour mon éducation.

A toute la famille Hassani notamment mon grand-père qui a cultivé l'amour de la pharmacie en mon âme dès ma petite enfance.

A ma meilleure amie et mon bras droit Iman.

A mes amies Sabi et Mira.

A tous mes enseignants qui m'ont soutenu durant mon parcours étudiant en particulier madame Rahim et madame Deriche.

Mlle TCHIKOU Meriem Ferial

Remerciements :

Louange à ALLAH le tout puissant qui nous a permis la réalisation de ce travail aussi simple que modeste.

Nous tenons à remercier :

DR IMOUDACHE : nous sommes très honorées de vous adresser nos sincères remerciements aujourd'hui, pour nous avoir guidé et informé grâce à vos compétences dans nos travaux de recherche, et aussi pour avoir permis l'élaboration de ce travail en tant que promoteur.

A toutes les personnes qui ont rendu ce travail possible par leurs aides, leurs contributions et leurs compétences, plus particulièrement Madame **BENHAMIDA.S** maître assistante en pharmacologie de département de pharmacie de Blida et monsieur **MOKRANI Karim** cadre au niveau de la direction générale de la caisse nationale des assurances sociales (DG CNAS).

Nous tenons également à présenter toute notre gratitude et nos remerciements aux membres du jury qui ont bien voulu consacrer leur précieux temps pour juger notre travail.

Finalement un peu plus qu'un mot pour remercier tous ceux qui nous ont permis de mener bien à ce travail, directement, indirectement ou parfois même les deux.

Résumé :

L'accroissement des dépenses de produits pharmaceutiques est l'une des causes principales de dysfonctionnement du système de santé algérien, l'insuline prend une part importante du marché du médicament algérien en vue de son prix onéreux.

L'objectif de ce mémoire est de réaliser une étude pharmaco-économique du marché d'insuline en Algérie en associant les aspects cliniques d'efficacité, sécurité et qualité, tout en s'intéressant aux causes principales d'accroissement des dépenses liées au remboursement d'insuline, et de cerner plus spécifiquement les dépenses liées à l'utilisation de l'analogue d'insuline lente LANTUS Solostar et de suggérer les solutions pouvant être apportées pour réduire cette facture avec des mesures de développement économique.

Mots clés : Pharmaco-économie, Insuline, Marché pharmaceutique, Diabète, Algérie.

Abstract :

The increase in pharmaceutical products expenses is one of the main causes of dysfunction in the Algerian health system; the insulin takes a significant share of the Algerian drug market in view of its expensive price.

The objective of this thesis is to carry out a pharmaco-economical study of the insulin market in Algeria by associating the clinical concepts of efficacy, safety and quality, while focusing on the main causes of increased reimbursement costs of insulin and to especially narrow on the expenses related to the use of the long-acting insulin's bio-similar 'LANTUS Solostar' and suggest the solutions that can be brought to reduce this bill by applying economic development measures.

Keywords : Pharmaco-economy, Insulin, Pharmaceutical market, Diabetes, Algeria.

ملخص :

إن الزيادة في الإنفاق على المستحضرات الصيدلانية هي أحد الأسباب الرئيسية لخلل النظام الصحي الجزائري، يحتل الأنسولين جزءًا مهمًا من سوق الأدوية الجزائري نظرًا لارتفاع سعره. الهدف من هذه المذكرة هو إجراء دراسة اقتصادية صيدلانية لسوق الأنسولين في الجزائر من خلال ربط المفاهيم السريرية للفعالية والأمان والجودة، مع التركيز على الأسباب الرئيسية لزيادة التكاليف المتعلقة بتغطية الضمان الاجتماعي للأنسولين واقتراح الحلول التي يمكن تقديمها للحد من هذه التكاليف بتدابير التنمية الاقتصادية.

الكلمات المفتاحية : اقتصاد الدواء، الأنسولين، سوق الأدوية، السكري، الجزائر.

Table de matière

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Dédicaces..... | 2 |
| Remerciements | 3 |
| Résumé | 4 |
| Table de matière | 5 |
| Liste des figures..... | 7 |
| Liste des tableaux | 8 |
| Abréviations | 9 |
| Introduction | 11 |
| I. CHAPITRE 01 : GENERALITES SUR LE DIABETE ET L'INSULINE | 13 |
| I.1. HISTORIQUE..... | 13 |
| I.1.1. <i>En Algérie</i> | 15 |
| I.2. DEFINITIONS..... | 15 |
| I.2.1. <i>Diabète</i> | 15 |
| I.2.2. <i>Insuline</i> | 19 |
| I.2.3. <i>Bio-similaire</i> | 21 |
| I.3. STRUCTURE ET SYNTHÈSE DE L'INSULINE..... | 21 |
| I.3.1. <i>Structure de l'insuline</i> | 21 |
| I.3.2. <i>Synthèse de l'insuline</i> | 22 |
| I.4. MÉCANISME D'ACTION DE L'INSULINE..... | 23 |
| I.5. APPLICATION DE L'INSULINE EN CLINIQUE..... | 24 |
| I.5.1. <i>Traitement du diabète par insulinothérapie:</i> | 25 |
| I.6. PROCESSUS DE FABRICATION..... | 26 |
| I.6.1. <i>Insuline humaine</i> | 26 |
| I.6.2. <i>Analogues d'insuline</i> | 27 |
| I.7. CONSERVATION..... | 27 |
| II. CHAPITRE 02: PHARMACO-ECONOMIE | 30 |
| II.1. HISTORIQUE..... | 30 |
| II.1.1. <i>En Algérie</i> | 30 |
| II.2. ECONOMIE DE SANTE..... | 31 |
| II.3. PHARMACO-ECONOMIE..... | 31 |
| II.3.1. <i>Différentes perspectives de coûts utilisés en pharmaco-économie</i> | 32 |
| II.3.2. <i>Différents types de calcul des coûts en pharmaco-économie</i> | 33 |
| II.4. INTÉRÊT DE L'ÉTUDE PHARMACO-ECONOMIQUE..... | 34 |
| II.5. DIFFÉRENTES APPROCHES EN PHARMACO ECONOMIE | 34 |
| 1. <i>Analyse coût-bénéfice ACB</i> | 34 |
| 2. <i>Analyse coût-efficacité ACE</i> | 35 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3. Analyse coût-utilité ACU:..... | 36 |
| 4. Analyse de minimisation des coûts ou étude coût-coût AMC..... | 37 |
| II.6. CADRE REGLEMENTAIRE MONDIAL | 38 |
| II.6.1. Cadre réglementaire En Algérie..... | 40 |
| II.7. CONTRAINTES DE LA PHARMACO-ECONOMIE..... | 41 |
| III. CHAPITRE 03 : PARTIE PRATIQUE | 44 |
| III.1. ENQUETE AUPRES DES OFFICINES | 45 |
| III.1.1. Objectifs..... | 45 |
| III.1.2. Matériel et méthodes | 46 |
| III.1.3. Présentation des résultats..... | 47 |
| III.1.4. Evaluation de prescription de différents types d'insuline selon la micro-étude | 50 |
| III.2. DONNEES RELATIVES AU REMBOURSEMENT D'INSULINE PAR LES ORGANISMES DE LA SECURITE SOCIALE :..... | 54 |
| III.2.1. Public cible..... | 54 |
| III.2.2. Moment de l'étude | 54 |
| III.2.3. Type de l'étude | 54 |
| III.2.4. Matériel utilisé : Questionnaire..... | 54 |
| III.2.5. Méthode d'analyse des données | 55 |
| III.2.6. Présentation des résultats..... | 55 |
| III.3. ENQUETE AUPRES DES PROFESSIONNELS DE LA SANTE | 57 |
| III.3.1. Présentation du site de l'enquête..... | 58 |
| III.3.2. Type et durée de l'étude..... | 58 |
| III.3.3. Participants ciblés..... | 58 |
| III.3.4. Présentation des résultats..... | 59 |
| IV. CHAPITRE 04 : DISCUSSION..... | 61 |
| IV.1. ENQUETE AUPRES DES OFFICINES | 61 |
| IV.1.1. Données épidémiologiques | 61 |
| IV.1.2. Résultats enquête auprès des officines..... | 63 |
| IV.2. ENQUETE AUPRES DES PROFESSIONNELS DE LA SANTE..... | 65 |
| IV.3. TABLEAU DES INSULINES DISPOSANT D'UNE AMM EN ALGERIE | 68 |
| IV.4. EXPERIENCE D'AUTRES PAYS, POTENTIELLE ECONOMISATION DES COUTS PAR UTILISATION DES BIO- SIMILAIRES | 70 |
| V. CONCLUSION:..... | 75 |
| Références | 80 |

Liste des figures :

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURE I.1 EXTRAIT DE PAPYRUS EBERS..... | 13 |
| FIGURE I.2 PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE TYPE 2..... | 16 |
| FIGURE I.3 LE PIED DIABETIQUE..... | 18 |
| FIGURE I.4 DIFFERENTS TYPES D'INSULINE SELON LEUR DUREE D'ACTION..... | 19 |
| FIGURE I.5 STRUCTURE DE L'INSULINE..... | 21 |
| FIGURE I.6 SYNTHESE DE L'INSULINE..... | 22 |
| FIGURE I.7 RECEPTEUR A INSULINE..... | 24 |
| FIGURE III.1 REPARTITION DES PATIENTS DIABETIQUES SELON LEURS SEXES..... | 47 |
| FIGURE III.2 REPARTITION DES PATIENTS DIABETIQUES SELON LEURS TRANCHES D'AGE..... | 48 |
| FIGURE III.3. REPARTITION DES PATIENTS DIABETIQUES SELON LEURS TYPES DE DIABETE..... | 48 |
| FIGURE III.4 REPARTITION COMPARATIVE DES PATIENTS DIABETIQUES SELON LEUR AGE, SEXE ET TYPE DE DIABETE..... | 49 |
| FIGURE III.5 REPARTITION SELON LE TYPE D'INSULINE UTILISE PAR LES PATIENTS DIABETIQUES..... | 49 |
| FIGURE III.6 REPRESENTATION DE POURCENTAGE DE PRESCRIPTION DES DIFFERENT PRINCEPS ET BIO-SIMILAIRES D'INSULINE LENTE..... | 50 |
| FIGURE III.7 PRINCEPS ET BIO-SIMILAIRE D'ANALOGUE D'INSULINE A ACTION LENTE..... | 51 |
| FIGURE III.8 REPRESENTATION DE POURCENTAGE DE PRESCRIPTION DES DIFFERENT PRINCEPS ET BIO-SIMILAIRES D'INSULINE RAPIDE..... | 51 |
| FIGURE III.9 REPRESENTATION DE POURCENTAGE DE PRESCRIPTION DES DIFFERENT PRINCEPS ET BIO-SIMILAIRES D'ANALOGUE D'INSULINE D'ACTION RAPIDE..... | 52 |
| FIGURE III.10 REPRESENTATION DE POURCENTAGE DE PRESCRIPTION DES DIFFERENT PRINCEPS ET BIO-SIMILAIRES D'INSULINE D'ACTION INTERMEDIAIRE..... | 52 |
| FIGURE III.11 REPRESENTATION DE POURCENTAGE DE PRESCRIPTION DES DIFFERENT PRINCEPS ET BIO-SIMILAIRES D'ANALOGUE D'INSULINE D'ACTION INTERMEDIAIRE..... | 53 |
| FIGURE III.12 REPRESENTATION DE POURCENTAGE DE PRESCRIPTION DES DIFFERENT PRINCEPS ET BIO-SIMILAIRES D'INSULINE ET D'ANALOGUE D'INSULINE DE DIFFERENTES ACTIONS..... | 53 |
| FIGURE IV.1 GRAPHE D'EVOLUTION DE CONSOMMATION DES ANALOGUES D'INSULINES A ACTION LENTE..... | 64 |
| FIGURE IV.2 GRAPHE D'EVOLUTION DE CONSOMMATION DES ANALOGUES D'INSULINES A ACTION RAPIDE..... | 65 |

Liste des tableaux :

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLEAU I-1 MECANISMES DE RESORPTION DES DIFFERENTES MOLECULES ET PREPARATIONS..... | 19 |
| TABLEAU I-2 DIFFERENTES APPLICATIONS D'INSULINE EN THERAPEUTIQUE | 24 |
| TABLEAU II-1 RECAPITULATIF DES DIFFERENTES METHODES D'ANALYSE PHARMACO-ECONOMIQUE..... | 37 |
| TABLEAU III-1 EVOLUTION DE NOMBRE DE PATIENTS DIABETIQUES PRIS EN CHARGE PAR LA CNAS | 55 |
| TABLEAU III-2 EVOLUTION DE NOMBRE DE PATIENTS DIABETIQUES PRIS EN CHARGE PAR LA CNAS SELON LE TYPE DE DIABETE..... | 55 |
| TABLEAU III-3 EVOLUTION DE NOMBRE DE BOITES D'INSULINE REMBOURSEES PAR LA CNAS | 56 |
| TABLEAU III-4 EVOLUTION DU MONTANT DE REMBOURSEMENT DE BOITES D'INSULINE PAR LA CNAS | 56 |
| TABLEAU IV-1 LES DIFFERENTES INSULINES DISPOSANT D'UNE AMM EN ALGERIE ET LEURS PRIX APPROXIMATIFS | 68 |
| TABLEAU IV-2 PRESENTATION EN NOMBRE ET POURCENTAGE DE CONSOMMATION DES DIFFERENTS BIO-SIMILAIRES D'INSULINE..... | 71 |
| TABLEAU IV-3 PRESENTATION D'ESTIMATION DE LA DIFFERENCE ENTRE LA CONSOMMATION DE LANTUS ET SON BIO- SIMILAIRE ABASAGLAR (2016-2018)..... | 72 |
| TABLEAU IV-4 PRESENTATION D'ESTIMATION DE LA DIFFERENCE ENTRE LE PRIX D'ACHAT DE LANTUS ET SON BIO- SIMILAIRE ABASAGLAR..... | 72 |
| TABLEAU V-1 EVOLUTION DE LA SITUATION FINANCIERE DES CAISSES DE LA SECURITE SOCIALE..... | 76 |

Abréviations :

ACE = Analyse coût-efficacité

ACER = Average Cost-Effectiveness Ratio

ACU = Analyse Coût-Utilité

ADN = Acide DésoxyriboNucléique

ADO = anti diabétiques oraux

AMC = Analyse de Minimisation des Coûts ACB : Analyse Coût-Bénéfice

AMM = Autorisation de mise sur le marché

CAD = dollar Canadien

DA = Dinar Algerien

DG CNAS = direction générale de la caisse nationale d'assurance sociale

DID = diabète insulino dépendant

DIDMOAD = Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and Deafness

DT1 = diabète type 1

DT2 = diabète type 2

E.Coli = Escherichia coli

FAP = fédération Algérienne de Pharmacie

FDA = Food and drug administration

HAS = Haute Autorité de la Santé

HGPO = Hyperglycémie provoquée par voie orale

HPLC = High Performance Liquid Chromatography

ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio

INAMI = Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité

IQWIG = Institut pour la qualité et l'efficience des soins de santé

IR = Insulin Receptor

IRS = Insulin Receptor Substrate

ISPOR = International Society for Pharmaco-economics and Outcomes Research

LADA = Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood

MICS = Enquête par grappe à indicateurs multiples

MIDD = maternally inherited diabetes-deafness syndrome

MODY = Maturity Onset Diabetes of the Young

MSP = Ministère de santé publique

MTESS = ministère du travail, de l'emploi et la sécurité social

ND = Non disponible

NHS = National Health Service

NICE = National Institute of Clinical Excellence

NPH = Neutral Protamine Hagedorn

OMS = Organisation mondiale de la santé

PBAC = Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PCEM = Programed Commun d'Evaluation des Medicaments

QALY = Quality Adjusted Life Years

SAARPE = Société Algérienne des Affaires Réglementaires et de Pharmaco-Economie

SRH = Src homology and collagen

TK = Tyrosine Kinase

Introduction :

Parmi les secteurs présentant une évolution en termes de croissance et d'opportunité en Algérie, s'impose le secteur de l'industrie pharmaceutique, sachant que son marché représente le troisième marché africain (selon le ministère du travail, de l'emploi et la sécurité sociale MTESS). Il se caractérise par une prédominance des produits importés face à une production nationale naissante, orientée principalement vers une fabrication de masse de produits génériques.

Au sein de cet énorme marché, on trouve les médicaments antidiabétiques qui occupent une grande place vu que 14,4 % de la population est atteinte de diabète soit environ 4 millions de personnes diabétiques signalées en 2018, une étude menée sur le diabète montre qu'à l'instar des autres pays, la prévalence du diabète ne cesse d'augmenter, ce qui a rendu l'Algérie le centre d'intérêt des géants mondiaux du secteur pharmaceutique^[1].

En effet, malgré le manque d'un chiffre exact, l'insuline se présente comme étant un traitement antidiabétique d'importance vitale avec le budget le plus lourd à couvrir surtout dans le cas d'Algérie où la prise en charge des patients diabétiques est assumée à environ 100 % par la sécurité sociale.

Un communiqué de la Caisse nationale des assurances sociales (CNAS) a fait ressortir que la facture de remboursement des antidiabétiques pour l'année 2021 s'élève à plus de 64 milliards de dinars algériens remboursés en valeur d'antidiabétiques (oraux, bandelettes et unités d'insuline), où l'insuline représente 58.62% de la valeur totale soit 38 milliards de dinars algériens.

Etant donné que l'insuline occupe une place importante dans le secteur des produits pharmaceutiques, nous avons œuvré à réaliser une étude pharmaco-économique du marché d'insuline en Algérie, en s'adressant à tous les acteurs concernés par ce dossier, de la Direction Générale de la CNAS, aux professionnels de la santé et des officines, les données ont été rassemblées puis comparées avec des résultats des études réalisées dans d'autres pays.

A la fin de notre étude, nous avons pu apprécier la contribution des bio-similaires dans le marché d'insuline en Algérie, ainsi nous avons entamé une étude sur les facteurs soupçonnés être impliqués dans la variation et le déséquilibre du marché pharmaceutique algérien.

Chapitre 01

Généralités sur le diabète et l'insuline

I. Chapitre 01 : Généralités sur le diabète et l'insuline.

I.1. Historique :

4000 ans avant J.C. Le " diabète" a été mentionné en Chine pour la première fois. On parlait alors d'urine sucrée ou d'urine de miel.

1500 avant J.C. : La découverte d'un papyrus égyptien, appelé papyrus Ebers, qui décrit des symptômes similaires à ceux du diabète.

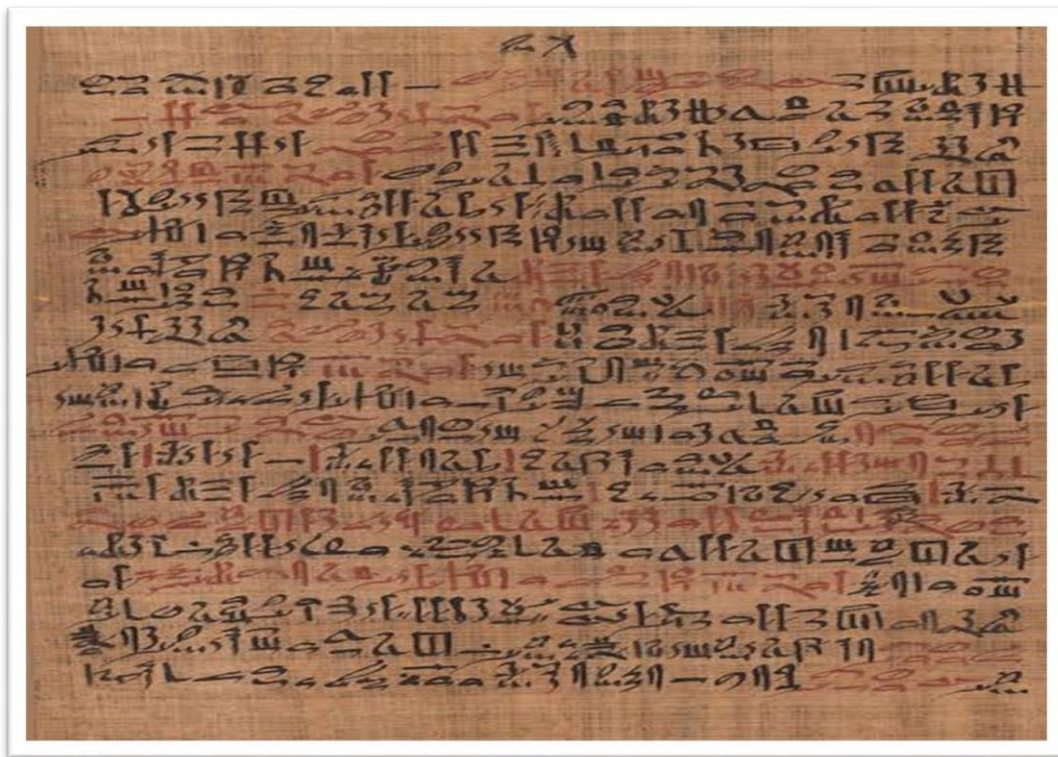


FIGURE I.1 Extrait de papyrus Ebers

1683: le médecin suisse Johann Conrad Brunner mentionne l'origine pancréatique du diabète après le retrait du pancréas de chiens, ceux-ci présentent les mêmes symptômes de soif intense et d'urines abondantes.

XIXème siècle: Langerhans et Minkowski ont identifié un facteur issu du pancréas (plus tard appelé insuline) comme étant impliqué dans le diabète.

La présence d'enzymes digestives dans le pancréas exocrine entourant les îlots de Langerhans est à l'origine des échecs des premières tentatives de purification de l'insuline.

Mai 1921: BANTING Frederick et BEST Charles, associés à MACLEOD John, commencent à purifier l'insuline. Ainsi, ils montrent les effets hypoglycémisants d'extraits de pancréas qu'ils nomment Soletine injectés à un chien rendu diabétique par pancréatectomie.

1922: Avec l'aide du chimiste Collip, ils (BANTING.F, BEST .C et MACLEOD.J) réussissent à purifier l'insuline et l'utilisent pour soigner un jeune patient diabétique au stade de coma : LEONARD Thompson.

Le rôle central de l'insuline dans le contrôle du métabolisme de l'organisme a donc été mis en évidence.

1923: BANTING et MACLEOD recevront le Prix Nobel pour leur découverte qui a conduit à la production industrielle de l'insuline à partir de pancréas de bœuf et de porc.

1935: Mise au point par HAGEDORN et FISHER de l'insuline Protamine Zinc, première insuline d'action lente.

1946: Mise au point et commercialisation en 1950 de la Neutral Protamine Hagedorn(NPH), insuline d'action intermédiaire encore utilisée aujourd'hui sous le nom de NPH ou dans les mélanges préétablis (ou Pré mix).

1953: SANGER décrit la séquence primaire de la protéine d'insuline.

1978: Les laboratoires Eli Lilly réussissent le clonage du gène humain de l'insuline, étape importante pour la production par génie génétique.

1980: L'insuline de porc est humanisée en modifiant le seul acide aminé la distinguant de l'insuline humaine.

1982: La première insuline humaine obtenue par génie génétique, apparaît sur le marché.

1986: Les laboratoires Novo choisissent la levure *Saccharomyces cerevisiae* plutôt que le colibacille pour exprimer le gène humain de l'insuline et obtenir l'hormone industriellement.

1997 et 2003: Apparition en France des nouvelles insulines dont la structure a été modifiée pour changer leur rapidité d'action : les analogues rapides (1997) et les analogues lents (2003).

2004: Une autre voie d'administration de l'insuline est testée: l'insuline inhalée ^[1].

I.1.1. En Algérie :

Les premiers diabétiques ont d'abord été traités avec de l'insuline bovine, puis avec de l'insuline mono composée, moins allergisante et provoquant moins de lipodystrophies. Très souvent des ruptures de stock d'insuline survenaient au niveau des hôpitaux.

À partir de 1995, nous avons pu obtenir de l'insuline humaine avec le concours de l'Association de malades diabétiques, laquelle allait d'ailleurs devenir un interlocuteur autorisé et efficace des pouvoirs publics ^[2].

En 2003, Sidal et son homologue français Aventis ont signé une convention portant sur la production d'insuline, selon laquelle Aventis mettra à la disposition de Sidal durant 5 ans les matières premières nécessaires à la production de l'insuline ; ainsi Insudal a été mise sur le marché en Avril 2006 dans lequel elle a circulé jusqu'à 2012 ^[3].

En 2012 Sanofi Aventis introduit une insuline analogue d'action rapide ^[4].

Le projet de production locale d'insuline, à l'arrêt depuis 2012, sera concrétisé officiellement en 2022 au niveau d'une nouvelle usine à Boufarik (Blida) dans le cadre d'un projet de partenariat algéro-danois, représenté par Sidal et les laboratoires Novo Nordisk.

I.2. Définitions :

I.2.1. Diabète :

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à un défaut de la sécrétion d'insuline et/ou de l'action de l'insuline. Parmi ses types on distingue diabète type 1 (DT1), diabète type 2 (DT2), Latent auto-immune diabètes adultes ou bien LADA, diabète MODY (Maturity onset diabetes of the young), diabète gestationnel et diabète néonatal ^[5].

I.2.1.1. Types de diabète :

a) Diabète type 1 :

Appelé ainsi diabète Juvénile, ou même insulino-dépendant (DID), dû à une destruction irréversible des cellules bêta aboutissant à une carence en insuline généralement par des phénomènes auto-immuns chez un sujet à terrain génétique prédisposé.

b) *Diabète type 2:*

Le diabète type 2 est le plus fréquent des diabètes, il s'agit d'une association à divers degrés d'une insulino-pénie et insulino-résistance, caractérisé par l'existence de plusieurs gènes de susceptibilité dont l'expression est favorisée par des facteurs environnementaux (surpoids, obésité surtout abdominale), il est héréditaire et évolutif dans le temps.

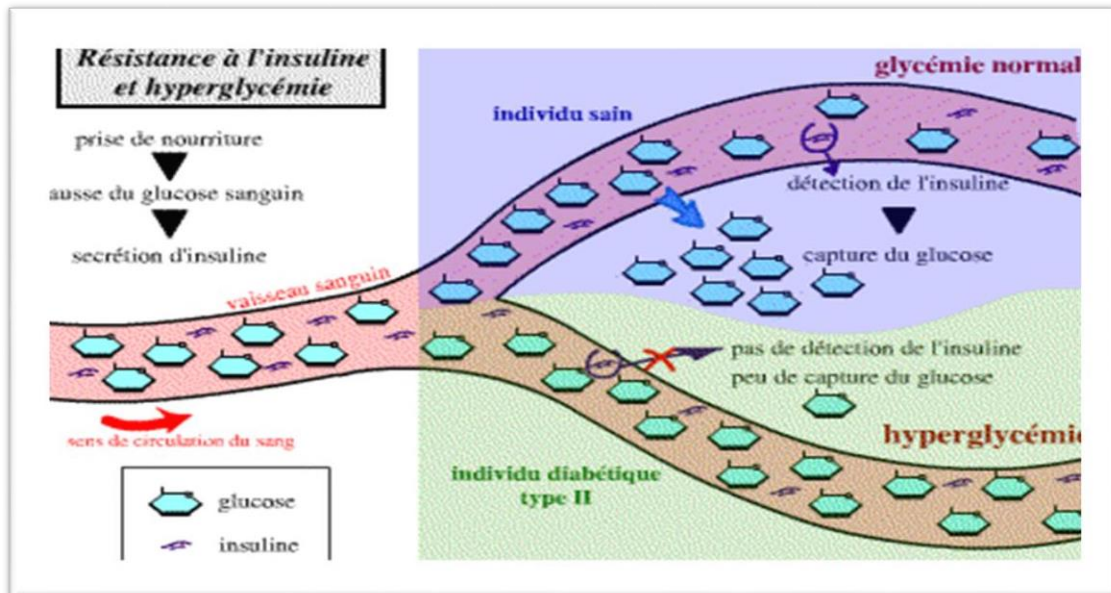


FIGURE I.2 Physiopathologie du Diabète Type 2

c) *Latent Auto-Immune Diabetes Adults :*

Le latent auto-immune diabetes adults (LADA) est une forme intermédiaire entre DT1 et DT2 dû à une destruction des îlots par un processus auto-immun lent.

d) *Diabète MODY "Maturity Onset Diabetes of the Young":*

Ce type de diabète appelé en anglais Maturity onset diabetes of the young « MODY », se produit à cause d'une mutation touchant plusieurs gènes codant notamment pour des facteurs de transcription nucléaires participant au développement du pancréas endocrine des sujets âgés moins de 25 ans.

e) *Syndrome de Ballinger-Wallace:*

C'est un syndrome à transmission maternelle dû à une cytopathie mitochondriale associant un diabète sucré avec des signes neurosensoriels et neuromusculaires. En anglais : *inherited diabetes and deafness* (MIDD, « diabète et surdité hérités de la mère »).

f) Syndrome Wolfram :

Le syndrome de Wolfram est une maladie rare à transmission congénitale connu sous son acronyme anglophone DIDMOAD (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and Deafness) caractérisée par un diabète insipide, diabète mellitus, atrophie optique, surdité et signes neurologiques et affection neurodégénérative de transmission autosomique récessive.

g) Diabète gestationnel:

Le diabète gestationnel est traduit par un trouble de tolérance glucidique induisant une hyperglycémie de sévérité variable débutant ou diagnostiqué pendant une grossesse quelque soient le traitement nécessaire et l'évolution post-partum.

h) Intolérance au glucose:

Elle s'exprime avec une glycémie à jeun normale mais avec un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) élevée de 1.4 à 2 g/l, elle constitue un stade fréquent de transition vers DT2 et un facteur de risque de développement de maladies cardiovasculaires.

I.2.1.2. Complications du diabète :

a) Complications aiguës :

❖ *L'hypoglycémie:*

La plus fréquente des complications, elle est due à un surdosage en insuline.

❖ *Coma acido-cétosique:*

Se produit surtout en cas d'exacerbation du jeûne des patients ayant le DT1, elle associe une hyperglycémie avec une hyper cétonémie et une acidose surtout en cas d'arrêt d'injection d'insuline ou panne de pompe d'insuline.

❖ *Coma hyper-glycémique hyper-osmolaire:*

C'est une forme grave de décompensation du diabète (Surtout DT2) associant une hyperglycémie, une profonde déshydratation avec hyperosmolalité plasmatique, l'absence d'acidose et de cétonémie.

❖ *Acidose lactique:*

L'acidose lactique s'associe à une acidose métabolique sévère et un trou anionique >15 meq/l surtout en cas de jeûne prolongé (marqué essentiellement chez les patients souffrant de DT2).

b) *Complications chroniques:*

❖ *Micro angiopathies:*

Dûes à un épaissement de paroi capillaire et diminution de lumière vasculaire qui sera donc privée en oxygène, aboutissant à une agrégation plaquettaire avec formation de thrombus suivie par des rétinopathies, néphropathies et neuropathies (exemple du pied diabétique).

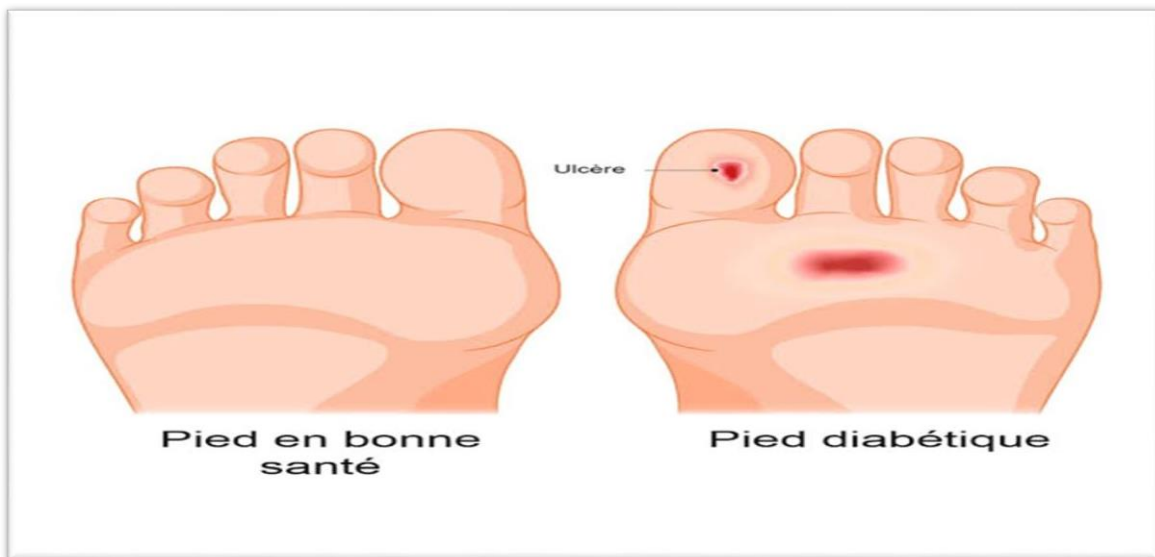


FIGURE I.3 le pied diabétique

❖ *Macro-angiopathies :*

Parmi les complications chroniques du diabète on note le développement des lésions athérosclérotiques dans des artères de gros et moyen calibre (prenant l'exemple: Infarctus Du Myocarde, AVC Accident Vasculaire Cérébral, thrombophlébites).

I.2.2. Insuline :

L'insuline est une hormone protéique synthétisée par les cellules B des îlots de Langerhans du pancréas, elle est essentiellement hypoglycémiante mais elle agit aussi sur la plupart des autres voies métaboliques [6].

I.2.2.1. Types d'insuline :

La classe cinétique d'une insuline dépend de sa vitesse de résorption après injection sous-cutanée. Les modalités de la résorption sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau I-1 Mécanismes de résorption des différentes molécules et préparations

| | DCI | classe cinétique | mécanisme de résorption |
|--------------------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------|
| insuline humaine | insuline ordinaire (ou rapide) | rapide | mécanisme de résorption de l'insuline rapide |
| insulines monomériques | Lispro/Aspart | Rapide optimisée | mécanisme de résorption de l'insuline rapide optimisée |
| Insuline intermédiaires | NPH | intermédiaire | mécanisme de résorption de l'insuline intermédiaire |
| lente | Insuline Protamine Zinc | lente | mécanisme de résorption de l'insuline lente |
| analogue retard | Glargine | lente optimisée | mécanisme de résorption de l'insuline lente optimisée |

Elles sont classées selon leurs durées d'action.

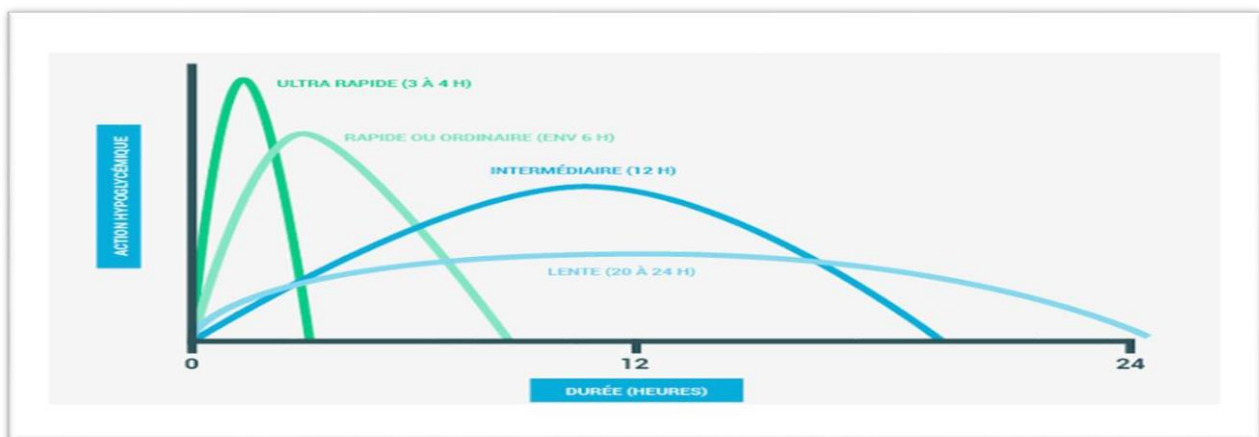


FIGURE I.4 Différents types d'insuline selon leurs durées d'action

a) Insulines à action rapide:

Ce sont des insulines solubles d'action courte. Leur délai d'action est de 15 minutes avec un maximum à 1-2 heures, et une durée d'action de 2-4 heures.

Elles s'injectent avant les repas, dans le tissu sous-cutané sous forme d'hexamères qui vont se dissocier lentement en dimères puis en monomères.

On distingue : insuline aspart (NovoLog) Insuline glulisine et insuline lispro.

b) Insulines à action intermédiaire:

Elles sont représentées par les insulines du type NPH qui ont un délai d'action de 2-4 heures, avec un maximum à 12h et une durée d'action de 12-18 heures. Permettant de couvrir les besoins en insuline durant une demi-journée ou durant la nuit ce qui explique son association avec une insuline rapide.

Elles sont sous forme de suspension, par conséquent la voie intraveineuse est exclue.

La protamine est une protéine extraite de la laitance de poisson. Son adjonction à l'insuline à pH neutre, diminue sa solubilité et le complexe insuline-protamine précipite. Ainsi, on obtient des insulines sous forme de suspension. Injecté en sous-cutané, le complexe subit une protéolyse enzymatique qui libère progressivement l'insuline.

c) Insulines bi-phasiques, mixtes, pré-mélangées:

Elles ont un délai d'action de 5 à 60 minutes et une durée d'action de 10 à 16 heures. Elles sont généralement administrées 30 à 60 minutes avant le petit déjeuner ou le dîner.

Elles associent en proportion fixe une fraction d'insuline rapide en solution permettant une action initiale rapide et une fraction d'insuline intermédiaire en suspension assurant l'effet retard. La stabilité de la fraction rapide de ces insulines bi-phasiques n'est cependant pas parfaite. Leur aspect est laiteux après remise en suspension. En faisant varier les quantités respectives d'insuline rapide et d'insuline semi-lente, chaque laboratoire peut commercialiser toute une gamme d'insulines bi-phasiques.

d) Insulines à action lente:

Leur durée d'action dépasse les 24 heures, représentées aujourd'hui seulement par la classe des analogues lents (insuline Glargine et insuline Détémir). En effet, le principe des préparations d'insuline lente ou ultra-lente reposait traditionnellement sur l'adjonction d'un agent retardant comme le zinc et ne permettait pas d'obtenir un profil dénué de pic caractéristique de l'insuline endogène [7].

I.2.3. Bio-similaire :

C'est un médicament biologique similaire de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence dont le brevet a expiré.

I.2.3.1. Analogues d'insuline:

L'insuline humaine utilisée dans le traitement du diabète ne reproduit pas forcément la sécrétion d'insuline normale, les analogues de l'insuline ont vu le jour pour combler cette lacune en modifiant légèrement la composition chimique de l'insuline humaine, on distingue deux types :

- ❖ *Analogues de l'insuline à action rapide* : administrés en bolus pour limiter la hausse ponctuelle de la glycémie.
- ❖ *Analogues de l'insuline à action lente* : administration basale pour stabiliser la glycémie tout au long de la journée.

I.3. Structure et synthèse de l'insuline :

I.3.1. Structure de l'insuline :

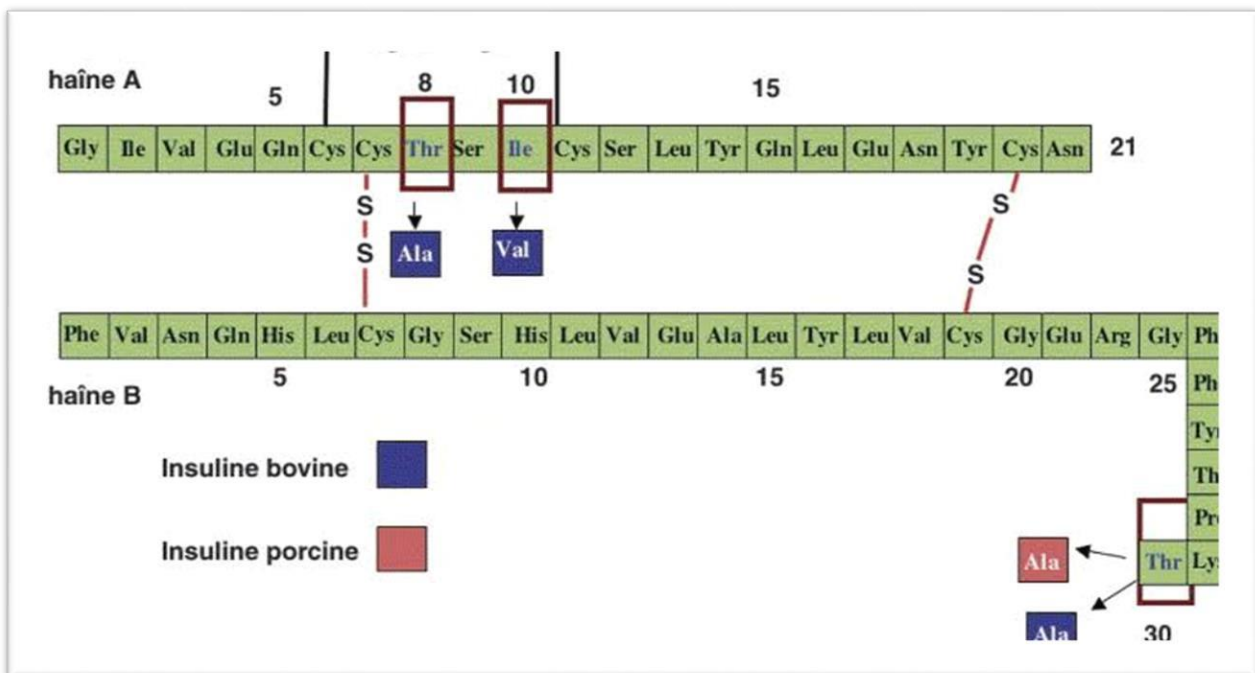


FIGURE I.5 structure de l'insuline

L'insuline est un polypeptide d'un poids moléculaire de 6 kDa. C'est un hétérodimère constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A et la chaîne B, reliées entre elles par deux ponts disulfures. La chaîne A comporte 21 acides aminés et la chaîne B en comporte 30. Un pont disulfure intra caténaire relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne A. La forme monomérique est la forme active de l'hormone, et c'est sous cette forme que se présente la molécule d'insuline dans des concentrations physiologiques. La molécule d'insuline peut se dimériser spontanément, trois dimères peuvent s'associer pour former des hexamères. Cette association nécessite la présence de deux atomes de zinc jouant le rôle de coordinateur. Les hexamères d'insuline sont la forme majeure de stockage de l'hormone dans des granules de sécrétion. Cette polymérisation a été largement mise à profit pour la production d'insuline retard.

I.3.2. Synthèse de l'insuline :

Elle commence dans le noyau des cellules β pancréatiques par la transcription d'un gène porté par le bras court du chromosome 11, son parcours intracellulaire se poursuit dans le réticulum endoplasmique rugueux après la transcription en ARN du gène codant pour une molécule précurseur de haut poids moléculaire de 11.5 kDa qui est la pré- pro-insuline ayant une durée de vie courte. Sous l'action de nombreuses endopeptidases spécifiques, la partie centrale de la pro-insuline, peptide C, est clivée pour générer l'insuline mature qui sera incorporée dans des vésicules de sécrétion avec le peptide C au niveau de l'appareil de Golgi. Ces vésicules s'accumulent dans le cytoplasme jusqu'à ce qu'il y ait un signal pour sécréter l'insuline. On remarque un taux élevé du rapport de la pro-insuline

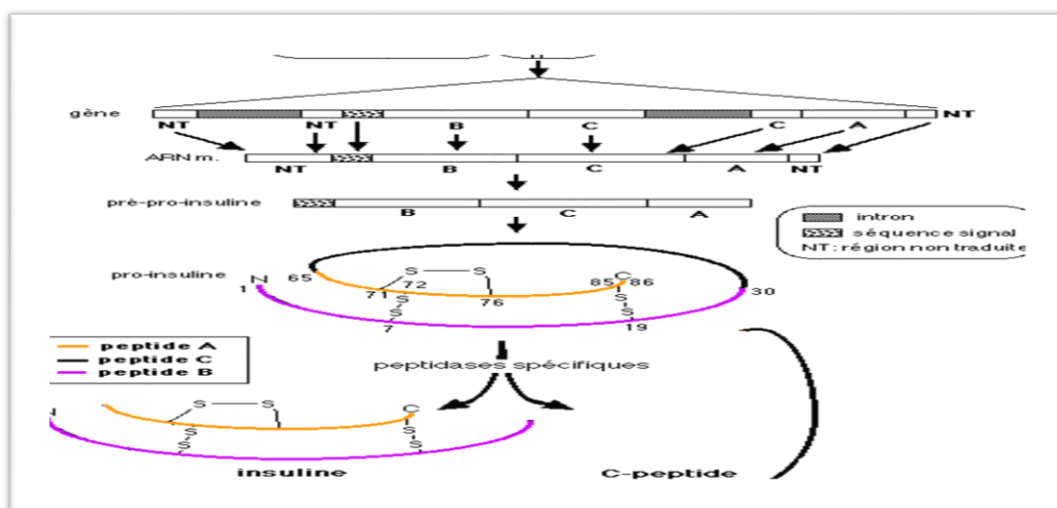


FIGURE I.6 synthèse de l'insuline

sur l'insuline mature chez les patients insulino-résistants, ce qui suggère qu'un dysfonctionnement au niveau du clivage du précurseur de l'insuline peut contribuer à cette pathologie [8].

I.4. Mécanisme d'action de l'insuline :

Le rôle principal de l'insuline est de maintenir l'équilibre du taux de glucose sanguin, en le faisant consommer par les tissus de l'organisme (muscles, tissus adipeux, etc.) et en diminuant sa synthèse hépatique (néoglucogenèse).

Elle agit sur la plupart des cellules de l'organisme, à l'exception de certaines cellules particulières comme les cellules nerveuses ^[9].

Le récepteur de l'insuline (IR) est hétérotétramérique composé de deux sous-unités α extracellulaires auxquelles se lie l'insuline et de deux sous-unités β possédant une activité tyrosine kinase (TK) intracellulaire.

La fixation de l'insuline sur son récepteur aboutit à l'autophosphorylation de la sous-unité béta du récepteur sur un certain nombre de tyrosines. Cette autophosphorylation stimule l'activité TK du récepteur envers des substrats cellulaires (IRSs, Shc, etc...), qui vont transmettre le signal "insuline" à l'intérieur de la cellule.

Ceci aboutit à la captation du glucose et sa consommation par les organes cibles en augmentant l'expression des transporteurs au glucose GLUT à la membrane des cellules, leur permettant de directement utiliser le métabolite, ou le stocker sous forme de glycogène, grâce à une activation de la glycolyse et de la glycogénogenèse. Elle stimule également le stockage des lipides dans les adipocytes et la rétention protéique dans tous les tissus. D'autre part, Elle inhibe la néoglucogenèse au niveau des hépatocytes et des cellules musculaires.

L'insuline régule également les fonctions centrales impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire et la régulation métabolique, en agissant sur ses récepteurs présents notamment dans l'hypothalamus [10].

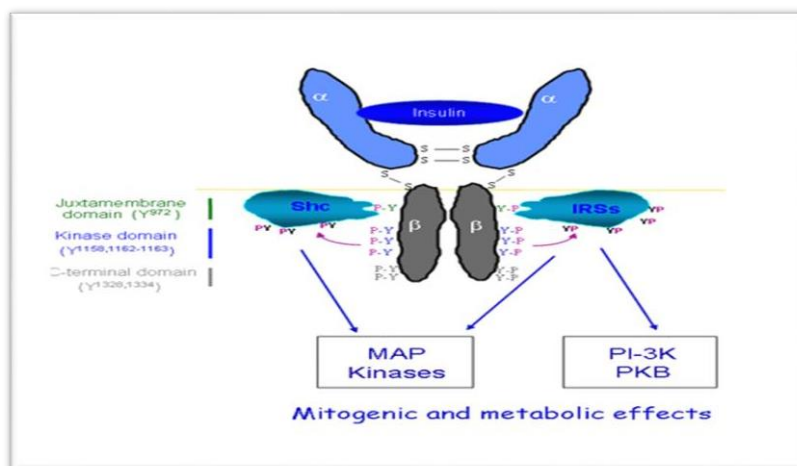


FIGURE I.7 Récepteur à insuline

I.5. Application de l'insuline en clinique :

Le mécanisme d'action des insulines est identique pour les diverses molécules (soit pour l'insuline ordinaire ou bio similaire) après l'étape de résorption. Il implique la liaison de l'insuline à un récepteur spécifique (Récepteur de l'insuline). La cascade biochimique aboutissant aux effets de l'insuline est incomplètement connue.

Le rôle principal de l'insuline est de maintenir l'équilibre du taux de glycémie, en le faisant consommer par les tissus de l'organisme (muscles, tissus adipeux, etc.) et en diminuant sa synthèse hépatique (néoglucogenèse), cependant on distingue d'autres utilisations de l'insuline en thérapie en qualité de hypokaliémiant, anti-cétogène et agent protecteur sur le cardiomyocyte ischémique ; comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU I-2 différentes applications d'insuline en thérapeutique

| Effet | Applicable en thérapeutique à : | Mécanisme |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| hypoglycémiant | toutes insulines | - |
| hypokaliémiant | insuline ordinaire par voie intra-veineuse | activation de la pompe Na/K ATPase |
| anti-cétogène | insuline ordinaire par voie intra-veineuse | |
| protecteur sur le cardiomyocyte ischémique | insuline ordinaire par voie intra-veineuse en association à un perfusât glucose/potassium | hyperpolarisation de la membrane, diminution de la production d'espèces réactives toxiques par rééquilibrage des flux énergétiques, préservation du glycogène |

I.5.1. Traitement du diabète par insulinothérapie:

Le principe général de l'insulinothérapie est d'avoir plusieurs administrations pour couvrir l'ensemble du nycthémère.

Il faut respecter les variations glycémiques physiologiques, et adapter la posologie en cas d'association avec d'autres médicaments pouvant majorer le risque d'hypoglycémie et d'hypokaliémie.

Après injection sous-cutanée, son activité apparaît après environ trente minutes, est maximale après deux-trois heures et persiste cinq à sept heures. Ces valeurs sont indicatives et sujettes à de grandes variations interindividuelles.

I.5.1.1. Schéma à 1 injection:

N'est plus utilisé dans le diabète type 1 (DT1).

Dans le diabète type 2 (DT2) on l'utilise en association avec les antidiabétiques oraux (ADO) au coucher mais on n'administre jamais une insuline seule par jour.

I.5.1.2. Schéma à 2 injections:

2 injections d'insuline intermédiaire avec insuline à action rapide ou 2 injections d'insuline biphasique.

I.5.1.3. Schéma à 3 injections:

Soit : Matin: insuline rapide

Midi: insuline rapide

Soir: insuline NPH ou mixte

Soit : 2 insulines intermédiaires associés à 1 insuline rapide

I.5.1.4. Schéma à 4 injections:

3 injections d'insuline rapide (ou analogue rapide) avant chaque repas + insuline NPH (ou analogue lent) à 22 heures.

C'est le meilleur schéma d'insulinothérapie car il reproduit exactement la sécrétion physiologique.

I.6. Processus de fabrication :

I.6.1. Insuline humaine :

La production de l'insuline humaine est un processus biochimique dépendant sur des techniques d'ADN recombinant simples et sur une compréhension du gène de l'insuline. Le procédé de fabrication de l'insuline est le même chez la levure et chez la bactérie. Le gène (brin d'ADN) qui donne les instructions pour fabriquer l'insuline humaine est d'abord inséré dans le micro-organisme. Croyant que cette hormone est nécessaire à sa survie, la levure ou la bactérie produit alors l'insuline qui par la suite sera récoltée puis purifiée pour sa mise en marché.

Tous les fabricants ont leurs propres variations mais on a deux méthodes basiques.

I.6.1.1. Processus des chaînes A et B :

Consiste en la fabrication des chaînes A et B, on aura donc besoin des deux mini gènes codant pour la synthèse des chaînes A et B, Sachant bien que leur séquence d'ADN est connue on les synthétise dans une machine de séquençage des acides aminés.

On insère ces deux gènes dans des plasmides qui seront par la suite insérés en une bactérie E. Coli non pathogène, on les insère à côté du gène LacZ qui code pour la 8-galactosidase, parce qu'il s'agit d'un gène largement utilisé dans les procédures d'ADN recombinant grâce à sa facilité d'être trouvé et scindé, à côté de ce gène on trouve l'acide aminé Méthionine. Les plasmides pénètrent la bactérie selon un processus appelé la transfection. Les fabricants peuvent incorporer aux cellules une enzyme ADN ligase jouant le rôle de colle permettant aux plasmides de s'adhérer à l'ADN bactérien. Les bactéries synthétisant l'insuline passent ensuite par un processus de fermentation. Elles sont cultivées à des températures optimales et elles se multiplient approximativement chaque 20 minutes par mitose cellulaire en exprimant toutes le gène d'insuline.

Après multiplication, on extrait l'ADN de ces bactéries et ceci est fait généralement en ajoutant des lysosomes qui vont digérer la couche externe de la membrane cellulaire suivie par l'ajout de détergent qui séparera la membrane lipidique. L'ADN est ensuite traité par le bromide cyanogène qui est un réactif permettant de scinder les chaînes protéiques au niveau des résidus méthionine permettant de libérer les chaînes d'insuline du reste de l'ADN.

Les deux chaînes sont ensuite mélangées et jointes par des ponts disulfures grâce à des réactions d'oxydoréduction. On ajoute un agent oxydant puis en place le lot dans une centrifugeuse.

On purifie ensuite l'insuline par des techniques chromatographiques ou de séparation. On peut par la suite tester les lots pour assurer qu'aucune des protéines bactériennes n'est présente en utilisant une protéine marqueur détectant l'ADN d'E. Coli.

I.6.1.2. Processus de Pro-insuline :

Plusieurs étapes sont les mêmes sauf que la machine de séquençage des acides aminés synthétise le gène de pro-insuline.

On insère la séquence codant pour la pro-insuline dans la bactérie qui passera par un processus de fermentation pour produire la pro-insuline, ensuite la séquence liant les chaînes A et B sera clivée par une enzyme et l'insuline est purifiée.

À la fin de processus de fabrication on incorpore des ingrédients pour maintenir une balance neutre entre les acides et les bases et prévenir les bactéries.

On ajoute aussi des ingrédients aux insulines intermédiaires et lentes pour obtenir la durée d'action voulue.

I.6.2. Analogues d'insuline :

Les chercheurs ont voulu améliorer le mode d'action d'insuline dans l'organisme et ceci en changeant sa séquence d'acides aminés et en créant un analogue qui sera mieux absorbé par exemple l'analogue Glargine change la structure chimique de la protéine pour avoir une libération constante durant 24 heures sans pics prononcés ^[11].

I.7. Conservation :

❖ *Conservation avant ouverture (flacons ou stylos en réserve):*

Conserver au froid du réfrigérateur (2 à 10 c°) jusqu'à la date de péremption indiquée sur la boîte.

Il est conseillé de la faire sortir 1 heure avant sa première utilisation afin qu'elle atteigne la température ambiante.

L'insuline congelée perd son activité.

❖ *Conservation après ouverture (flacons ou stylos entamés):*

Elle se conserve à température ambiante au moins 1 mois après l'ouverture, à l'abri de la lumière et de la chaleur.

Il faut éviter de la faire exposer à des températures extrêmes (froid ou chaleur).

L'injection de l'insuline altérée n'est pas dangereuse mais elle a une moindre efficacité ^[12].

Chapitre 02 :
Pharmaco-
économie

II. Chapitre 02: Pharmaco-économie .

II.1. Historique :

La santé est à la fois une nécessité pour un individu et une charge pour la société dans son ensemble. Quel qu'il soit, un système de santé se heurte à trois lois indéniables :

- Les moyens financiers du système de santé dépendent de la croissance économique.
- Ses dépenses se partagent entre prix et volume des soins consommés par la population.
- Le progrès porté aux techniques médicales tend à réduire le coût des soins au niveau micro-économique. En revanche, ce même progrès peut induire un effet inverse au niveau macro-économique si ces coûts sont mal maîtrisés, ou encore si les soins ciblent les mauvaises populations.

L'évolution de la part des dépenses totales de santé ne cesse de s'accroître en monde entier dès les années 60.

Depuis les années soixante du 20ème siècle : On distingue déjà l'introduction et l'émergence de la pharmaco économie.

1978: MCGHAN ROWLAND et BOOTMAN de l'université de Minnesota des Etats Unis, introduisent les concepts de l'analyse coût-bénéfice et l'analyse coût-efficacité dans le journal américain de pharmacie hospitalière.

1986: Le terme Pharmaco-économie a été utilisé pour la première fois à la réunion des pharmaciens à Toronto, au Canada, lorsque RAY TOWNSEND de la société Upjohn, utilise le terme en présentation.

Fin des années 80: émergence de la pharmaco économie en tant qu'entité indépendante parmi la diversité des spécificités économiques.

1995: naissance de la Société internationale pour la pharmaco économie et la recherche sur les résultats (ISPOR) créée par un groupe de volontaires et de visionnaires ^[13].

II.1.1. En Algérie :

2015: Création du groupe **FAP-ISPOR Chapter Algérie** au sein de la fédération algérienne de pharmacie ; une association nationale apolitique à caractère scientifique, une initiative d'un groupe de pharmaciens et économistes voulant promouvoir la pharmaco-économie dans les processus d'évaluation, de régulation et de la prise de décision dans le secteur de la santé en Algérie.

Actuellement dirigé par un comité exécutif provisoire de 5 personnes et présidé par BEZZAOUCHA Mokhtaria.

Parmi ses objectifs on trouve l'information et la formation de ses adhérents sur la pharmaco-économie ainsi que le développement des travaux d'évaluation, de recherches et d'études dans ce domaine en Algérie ^{[14][15]}.

2016: Création de la **Société Algérienne des Affaires Réglementaires et de Pharmaco-Economie SAARPE** ; une association nationale savante à but non lucratif comptant parmi ses membres des pharmaciens, des praticiens, des économistes, des gestionnaires et opérateurs économiques du secteur de la Santé.

Ayant officiellement obtenu son agrément le 06 Mai 2016, elle a été créée le 26 Octobre 2016 en vertu des dispositions de la loi n°. 12-06 relative aux associations, la SAARPE a pour mission de fournir des informations et une formation continue à tous les acteurs du secteur pharmaceutique algérien, de promouvoir la recherche dans le domaine de la réglementation pharmaceutique, de former, d'informer et de communiquer sur les affaires réglementaires et la pharmaco-économie.

II.2. Économie de santé :

L'économie de la sante est une discipline pouvant être définie comme étant l'application des théories, outils et concepts de la science économique aux problématiques de la santé et des systèmes de soins. Elle étudie les questions liées à l'allocation de ressources rares dans le but d'améliorer la santé ^[16].

II.3. Pharmaco-économie :

La pharmaco-économie est une sous-discipline de l'économie de la santé qui associe les concepts cliniques d'efficacité, sécurité et qualité de diverses procédures en matière de soins de santé, avec des mesures de développement économique.

Elle se définit comme la description et l'analyse du coût d'une thérapie auprès du système de santé et de la société. Plus précisément, elle englobe tout le processus d'identification, mesure et comparaison des coûts, risques et bénéfices de programmes, services ou thérapies ^[17].

En vue que les dépenses des ressources économiques attribuables aux dépenses de santé ne sont pas illimitées une rationalisation de leur allocation impliquant un choix parmi des stratégies thérapeutiques

en fonction de leurs résultats est donc nécessaire. Ce déséquilibre chronique entre dépenses consommées et ressources disponibles a suscité l'intérêt, des pouvoirs publics, des financeurs, des gestionnaires des établissements de soins, des pharmaciens, des firmes pharmaceutiques et des patients pour les évaluations pharmaco-économiques, pas seulement aux différents moments de la vie d'un médicament, mais aussi comme outil à la prise de décision à la base d'informations issues d'analyse comparative des coûts et conséquences d'une stratégie thérapeutique en aval de la commercialisation d'un médicament avec meilleurs résultats cliniques rapportés aux ressources investies.

La pharmaco-économie sert à renforcer les politiques de maîtrise de dépenses de santé, comme il est plus facile d'agir sur l'offre que sur les demandes des patients, il est plus facile d'agir sur l'industrie pharmaceutique que sur l'officine, le prix du médicament constitue une cible privilégiée des pouvoirs publics de ça la mesure des coûts ou « valorisation des coûts » est la première étape importante de l'évaluation pharmaco-économique. La première question qu'on doit se poser est : Qui paye ? Le « point de vue » (ou perspective) de toute étude pharmaco-économique doit donc toujours être précisé avant d'envisager de valoriser les coûts. Il peut s'agir classiquement de :

- **Payeur** (*assurance maladie ou collectivité locale*) : considère ce qu'il verse aux patients. On cherchera, dans ce cas, à quantifier toutes les dépenses. La valorisation des coûts sera, donc, fondée sur la nomenclature des actes sur les différents documents tarifaires publiés.

- **Patient** : seules les dépenses médicales à la charge du patient seront prises en compte.

- **Société** : La vision la plus large est celle de la société toute entière. Elle consiste à additionner tous les coûts induits par la maladie et le traitement, quels que soient les agents économiques qui les supportent. Ce point de vue est choisi lorsqu'on veut prendre en compte certains coûts indirects sans savoir qui les supporte réellement, par exemple le manque à gagner exprimé en termes de journées d'arrêt de travail.

II.3.1. Différentes perspectives de coûts utilisés en pharmaco-économie :

La synthèse des ressources d'intervention est obtenue en sommant les différents coûts qu'elle entraîne. On distingue classiquement les coûts directs, les coûts indirects et les coûts intangibles:

- **Coûts directs** : Correspondent à la valeur de l'ensemble des ressources directement consommées à partir de la nomenclature générale des actes professionnels publiée par la sécurité sociale. On en distingue :

*les coûts directs médicaux ; qui ont trait à l'hospitalisation, aux soins médicaux et paramédicaux, aux tests diagnostiques, aux services de prévention et de rééducation, aux équipements spéciaux, aux médicaments (spécialités pharmaceutiques, mais aussi tout ce que comprennent la prévention et le traitement des effets indésirables, la préparation et l'administration des prises, la surveillance du patient...).

* Les coûts directs non médicaux ; recouvrant les frais de transport du patient vers les structures de soins, les dépenses liées aux soins fournis par la famille, la garde des enfants pour cause de la maladie, l'adaptation à domicile du patient....

- *Coûts indirects* : Liés aux conséquences indirectes d'une stratégie thérapeutique telles que les arrêts de travail, les pertes d'activité, ou même le coût du temps perdu....

- *Coûts intangibles* : représentent les conséquences sociales ou psychologiques induites par la pathologie et son traitement : anxiété, douleur, troubles causés par la souffrance, handicap, perte d'emploi, défiguration, dépendance économique et sociale, isolement, désorganisation familiale, détérioration des relations humaines.... Il s'agit de la valorisation du préjudice psychologique et moral ou l'altération que la qualité de vie subit par le patient et son entourage. Comme ces coûts sont difficiles à cerner, ils sont encore plus difficiles à monétariser... Une solution utilisée est celle de la « propension à payer » qui consiste à savoir de combien on est disposé à payer pour éviter un préjudice.

II.3.2. Différents types de calcul des coûts en pharmaco-économie :

1. **Coût moyen** : est le coût par unité produite, le plus utilisé et le plus facile à déterminer, mais peu utile s'il n'est pas associé aux informations sur la distribution des coûts (médiane, variance, Q1...) autour de la moyenne.
2. **Coût marginal (incrémental)** : est le coût d'une amélioration de santé ou d'une unité supplémentaire de produit qui peut être une mesure physique d'efficacité pour un malade ou un taux de guérison.
3. **Coûts fixes & coûts variables** : les coûts fixes sont des coûts qui demeurent constants, quel que soit le niveau d'activité (ex. : prix de la consultation), contrairement aux coûts variables qui sont des coûts qui varient en fonction du niveau d'activité (ex. : consommation médicamenteuse).

4. **Coûts partiels & coût complet** : les coûts partiels correspondent aux coûts des différents segments d'une séquence de la maladie ou du traitement. Le coût complet correspond à la somme des coûts partiels.

II.4. Intérêt de l'étude pharmaco-économique :

Les coûts des soins de santé ne cessent d'augmenter chaque année. Ce qui résulte est un besoin accru à comprendre comment utiliser des ressources limitées avec une meilleure efficacité.

Les cliniciens veulent que leurs patients reçoivent les meilleurs soins et résultats possibles alors que ces derniers s'inquiètent des coûts. Et c'est pour cela que la pharmaco économie est créée pour combiner ces deux objectifs.

Au même titre d'assurance d'une meilleure prise en charge du patient, la pharmaco économie sert à comparer les génériques d'un médicament sur différents paramètres pharmacologiques y compris la sécurité et l'efficacité.

Elle présente davantage des intérêts pour l'industrie et ceci en affinant les choix stratégiques de recherche et de développement pour maximiser les chances de rentabilité de l'entreprise, en justifiant la valeur économique des médicaments vis-à-vis des pouvoirs publics en vue d'obtenir un statut de médicament pris en charge par l'assurance maladie avec un prix satisfaisant, et en enrichissant d'une dimension économique la communication du laboratoire destinée aux prescripteurs et aux pharmaciens (hospitaliers et d'officines).

II.5. Différentes approches en pharmaco économie :

La pharmaco-économie contribue à l'arbitrage et au choix des priorités entre les différentes stratégies médicamenteuses disponibles. Elle consiste de chercher à savoir dans quelle mesure il est possible d'apporter le maximum de santé aux patients, compte tenu des ressources disponibles, pour cela, la pharmaco-économie fait appel à différentes méthodes dont les plus utilisées sont :

1. Analyse coût-bénéfice ACB :

C'est une analyse économique où les coûts et les bénéfices sont mesurés et convertis en unités monétaires, puis exprimés sous forme d'un ratio, un bénéfice net ou un coût net. Le décideur devra alors choisir le traitement avec le plus grand bénéfice net ou le meilleur ratio bénéfice-coût (B:C).

Les bénéfices sont estimés soit par la méthode des « coûts évités », c'est-à-dire les coûts qui auraient été mobilisés si la stratégie médicale étudiée n'avait pas été appliquée (ex. : bilan évité) ; soit par la méthode de la « propension à payer » (coûts intangibles).

La valorisation monétaire des bénéfices sanitaires peut s'avérer délicate et controversée donc il s'agit de l'analyse la moins utilisée parmi toutes les méthodologies existantes. L'ACB n'est notamment pas recommandée par la Haute Autorité de la Santé. Ce type d'étude reste toutefois appliqué hors du domaine de la santé (environnement, défense...).

2. Analyse coût-efficacité ACE :

C'est une méthode d'examen de l'efficience économique de différentes alternatives par comparaison des différents programmes de santé sur la base des coûts imputés aux différents programmes et de leur efficacité respective. Elle implique la comparaison de programmes thérapeutiques ou de traitements présentant des profils de sécurité et d'efficacité différents.

Les coûts sont mesurés en unités monétaires, et les résultats cliniques en unités physiques, non monétaires permettant de répondre aux objectifs de l'analyse (ex : années de vie gagnées, nombre de décès ou de cas évités, baisse de pression artérielle...)

Les résultats sont exprimés en ratios, plus précisément en rapport coût efficacité moyen (average cost-effectiveness ratio ou ACER), ou en rapport coût-efficacité incrémental (incremental cost-effectiveness ratio ou ICER).

L'alternative la plus « coût-efficace » n'est pas toujours la solution la moins coûteuse pour atteindre un objectif thérapeutique spécifique. Ainsi, l'ACE relève bien plus d'un raisonnement d'optimisation de coûts que de réduction des coûts.

L'efficacité au sens utilisé en économie recouvre deux notions individualisées en anglais par « efficacy » ou par « effectiveness » :

*« *efficacy* » : désigne une efficacité expérimentale dans des conditions d'étude proches de l'idéal (essai clinique).

* « *effectiveness* » : est utilisée dans le cas de l'efficacité de terrain, dans des conditions moyennes de réalisation d'une intervention ou d'utilisation d'une technologie (vie réelle).

L'efficience ou « efficiency » est proche de la notion de rendement, il s'agit d'obtenir les meilleurs résultats au meilleur prix.

Elle est adaptée aux analyses comparant différentes stratégies avec une efficacité différente et des coûts différents, mais dont les conséquences sont de même nature et peuvent être exprimées dans une même unité physique. L'objectif de ce type d'analyse est d'obtenir des ratios coût-efficacité pour chacun des programmes afin de déterminer lequel est le plus efficace selon la perspective envisagée. Malgré que certaines difficultés puissent se présenter, l'analyse coût-efficacité peut être un guide assez puissant concernant les décisions relatives à l'allocation des ressources.

L'analyse coût-efficacité est le type d'étude de pharmacoeconomie le plus fréquemment utilisé, grâce à sa relative simplicité. Il est notamment recommandé par la Haute Autorité de la Santé lorsque la qualité de vie n'est pas identifiée comme une conséquence importante des thérapies étudiées.

3. Analyse coût-utilité ACU :

L'analyse coût-utilité est considérée comme une forme particulière d'analyse coût-efficacité où les résultats sont mesurés en années de vie pondérées par la qualité de vie : le QALY (Quality Adjusted Life Years) qui correspond à une mesure de l'amélioration de la qualité de vie, prenant en compte à la fois l'effet quantitatif (durée de vie) et l'effet qualitatif (qualité de vie). Car sauver une vie est important, mais n'est pas suffisant, il faut prendre en compte la qualité de vie du patient sauvé par une stratégie thérapeutique.

D'un point de vue pratique, la combinaison des deux dimensions est obtenue en pondérant la durée de vie par un coefficient traduisant la qualité de vie, compris entre 0 (état de santé ressenti comme le pire) et 1 (bonne santé).

Les résultats de l'ACU sont exprimés en ratio. Le traitement alternatif choisi sera celui avec le moindre coût par QALY. Elle permet d'élargir le champ de mesure de l'efficacité pour comparer des pathologies influençant la qualité de vie de façon différente et d'intégrer aux études de pharmacoeconomie la notion d'utilité, ou de préférence du patient qui prend tout son sens dans l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques « lourdes », telles que des chimiothérapies qui s'attachent d'autant plus à améliorer l'état général de santé du patient (morbidité) en diminuant les effets secondaires sérieux, plutôt qu'à améliorer sa survie (mortalité).

Ainsi, le recours à ce type d'études est de plus en plus fréquent malgré sa difficulté. Il est recommandé par la Haute Autorité de la Santé lorsque la qualité de vie est identifiée comme conséquence importante des thérapies étudiées.

4. Analyse de minimisation des coûts ou étude coût-coût AMC :

L'analyse de minimisation des coûts s'applique à la comparaison de stratégies thérapeutiques dont les conséquences cliniques sont supposées équivalentes. Il s'agit du cas le plus simple des analyses bi-critères, car les avantages étant équivalents, il ne reste qu'à comparer les coûts. Elle implique la détermination de l'alternative la moins coûteuse lors de la comparaison de deux alternatives ou plus. L'utilisation de l'AMC suppose que les alternatives ont démontré une équivalence en termes de sécurité et efficacité, c'est-à-dire équivalentes d'un point de vue thérapeutique. Une fois que cette équivalence est avérée, les coûts peuvent être identifiés, mesurés et comparés en unités monétaires.

La stratégie à privilégier sera alors celle qui minimise les coûts. Dans la plupart des cas, les avantages des stratégies thérapeutiques ne sont pas équivalents car cette notion d'équivalence est tirée à tort d'études mettant en évidence une absence de différence entre les différentes stratégies étudiées, ce qui est très différent d'une réelle équivalence sur le plan statistique. Par ailleurs, cette analyse n'inclut pas forcément la notion de qualité de vie, mais se base seulement sur une efficacité mesurée en termes de résultats de santé. Finalement, l'AMC montre uniquement une réduction de coût d'un traitement par rapport à un autre. Il n'est donc pas possible de réaliser une simple étude de minimisation des coûts. On réalise alors une étude coût-avantage qui est une véritable analyse bi-critère car elle compare les coûts d'une stratégie médicale avec ses avantages [18].

TABLEAU II-1 Récapitulatif des différentes méthodes d'analyse pharmaco-économique

| Type d'analyse | Unité de mesure des effets de santé | Unité de mesure des coûts | Résultat |
|--------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Analyse coût-efficacité | Unité naturelle [ex. hospitalisation] | DZD | Ratio coût-efficacité [ex. DZD par hospitalisation évitée] |
| Analyse coût-utilité | QALY | DZD | Ratio coût-utilité [DZD par QALY gagné] |
| Analyse minimisation des coûts | Aucune (effets présumés semblables) | DZD | Coût différentiel [DZD] |
| Analyse coût-conséquences | Plusieurs unités d'effets jugés pertinents | DZD | Présentation des coûts et des effets de santé sans agrégation |

DZD = Dinars algériens

QALY = *Quality-adjusted life year* (une unité de résultat d'une intervention où les gains (ou les pertes) d'années de vie subséquentes à cette intervention sont ajustés en fonction de la qualité de vie pendant ces années)

II.6. Cadre réglementaire mondial :

La réglementation pharmaceutique est un processus comprenant diverses activités ayant pour objet de garantir l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments, ainsi que la conformité aussi bien éthique que technique de l'information donnée sur le produit. Elle a pour but ultime de promouvoir et de protéger la santé publique.

Etant donné la nature spéciale des médicaments, il est impératif qu'ils ne soient pas traités comme de simples denrées commerciales par les autorités ni par les acteurs du commerce. En particulier, les gouvernements devraient assumer la responsabilité de réglementer la production, l'importation, l'exportation, le stockage, la distribution, la vente et la fourniture de médicaments. Ce processus devrait couvrir la gamme complète des médicaments existants, des produits nouveaux aux produits commercialisés depuis longtemps, et s'appliquer aux médicaments de toutes origines, qu'ils soient produits dans le pays ou importés par le secteur public ou privé.

Depuis bien des années, différents pays, ainsi que l'Organisation mondiale de la Santé et d'autres organisations internationales, se sont efforcés d'améliorer la réglementation pharmaceutique. A cette fin, ils ont élaboré des normes, règles et principes.

Le système de réglementation pharmaceutique devrait tenir compte du niveau de développement du secteur pharmaceutique du pays. Dans les pays industrialisés où l'industrie pharmaceutique est très développée et où il n'existe pas de contraintes en ce qui concerne les ressources humaines et les autres ressources, on doit veiller à ce que toutes les composantes de la réglementation pharmaceutique soient mises en œuvre si l'on veut garantir l'innocuité, l'efficacité et la qualité des médicaments. Dans les pays en développement, la réglementation pharmaceutique devrait être mise en place par phases, à commencer par les fonctions les plus élémentaires (mais toutefois prioritaires) et nécessitant le moins de ressources.

Ainsi, en prenant l'exemple de l'institut national d'excellence clinique « NICE » (National Institute of Clinical Excellence), qui a permis à l'Angleterre et le pays de Galles de se lancer dans l'évaluation pharmaco-économique, dans ces deux régions, les médicaments nouveaux sont subventionnés par le Service National de la Santé NHS (National Health Service) dès leur commercialisation. La mission de NICE consiste à effectuer des évaluations pharmaco-économiques et à formuler des recommandations sur l'opportunité pour le NHS d'utiliser tel ou tel médicament. Les décisions du NICE s'imposent aux groupements de soins primaires et aux médecins, même si ces derniers conservent l'autonomie de la prescription aux patients. Les décisions positives s'accompagnent parfois

de financements complémentaires du NHS visant à garantir l'accessibilité financière de la nouvelle spécialité pharmaceutique. Toutefois, le recours à l'analyse coût-efficacité est loin d'être universel au Royaume-Uni, car le NICE n'évalue pas tous les médicaments entrant sur le marché.

D'autre côté, on trouve le Comité Consultatif sur les Avantages Pharmaceutiques Australien « PBAC » (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) qui a une fonction proche de celle du NICE : il formule des recommandations sur l'opportunité d'inscrire tel ou tel nouveau produit sur la liste positive en vigueur dans le pays. À la différence du NICE, elle est directement chargée d'estimer les incidences budgétaires et d'effectuer des recommandations sur les prix.

Aussi le Programme Commun d'Évaluation des Médicaments « PCEM » Canadien est un organisme intergouvernemental qui évalue les nouvelles entités chimiques et les nouvelles combinaisons afin de formuler des recommandations officielles sur l'opportunité d'inscrire les médicaments étudiés sur les listes positives des régimes d'assurance médicaments publics participants.

Aux États-Unis, l'évaluation pharmaco-économique est mise à contribution par les organismes payeurs tant publics que privés. Ainsi, les deux tiers environ des programmes privés d'assurance santé l'ont utilisée en 2004 pour prendre leurs décisions d'inscription sur les listes positives ; parmi les acheteurs publics, le « Pharmacoeconomic Center » du ministère de la défense s'en sert pour gérer les siennes ; et les « Centers for Medicare and Medicaid Services » ont indiqué en 2007 qu'elle pouvait être utilisée pour administrer celle de Medicare.

Plusieurs autres pays emploient systématiquement l'évaluation pharmaco-économique pour étayer les décisions prises en matière de prix de vente et de remboursement.

En Finlande, aux Pays-Bas et en Norvège, l'usage de l'évaluation pharmaco-économique est obligatoire pour toute demande de remboursement d'un médicament nouveau.

En Belgique, L'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité « INAMI » (gestionnaire de l'assurance sociale obligatoire) l'utilise pour évaluer les demandes de remboursement concernant des spécialités nouvelles présentant une valeur ajoutée thérapeutique par rapport aux substituts thérapeutiques existants.

En Autriche, Hongrie, Irlande et Nouvelle-Zélande, de telles évaluations font partie des critères utilisés pour statuer sur ces demandes ; au Danemark, elles ont un caractère facultatif laissé à l'appréciation des fabricants.

Enfin, l'Allemagne les a récemment intégrées à son processus de tarification et de remboursement : un organe indépendant (l'IQWiG, ou Institut pour la qualité et l'efficacité des soins de santé) a pour

mission officielle de mener des évaluations pour aider les autorités à décider quelles technologies de santé, et notamment quels produits pharmaceutiques, faire financer par l'assurance maladie obligatoire.

Même si l'emploi exact des renseignements fournis dans le processus décisionnel reste confus, de nombreux pays demandent aux fabricants de soumettre des évaluations pharmaco-économiques à l'appui de leurs demandes de remboursement ^[19].

II.6.1. Cadre réglementaire En Algérie :

En Algérie, le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière « MSPRH » est l'autorité responsable de la réglementation des médicaments, des produits biologiques et des dispositifs médicaux pour usage humain. C'est depuis la mise en place du nouvel organigramme en 2012 que la Direction Générale de la Pharmacie et des Equipements Sanitaires « DGPEs » au MSPRH est devenu l'organisme responsable de l'examen, l'évaluation, la réglementation et la surveillance des produits pharmaceutiques.

En juillet 2018 en vertu de l'article 223 de la loi n° 18-11, relative à la santé, l'Agence Nationale des Produits Pharmaceutiques (ANPP), une institution financièrement indépendante, a été créée pour remplacer progressivement la DGPEs, en restant toujours sous l'autorité administrative du MSPRH.

C'est en 2020, après création du ministère de l'industrie pharmaceutique, que le premier ministre en concrétisant le décret exécutif n° 20-326, en application des dispositions de l'article 234 de la loi n° 18-11, modifiée et complétée, relative à la santé, a annoncé la création d'un comité économique intersectoriel des médicaments, auprès de l'agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP), où le comité est obligatoirement composé, entre autres, d'un expert en pharmaco-économie, et dont la mission principale est la fixation et la révision des prix des médicaments à l'enregistrement.

En même année le premier ministre, selon le décret exécutif n° 20-272 publié le 29 septembre portant sur l'organisation de l'administration centrale du ministère de l'industrie pharmaceutique, a annoncé la mise en place de la direction de production, du développement industriel, de la promotion de l'exportation et de la recherche, chargée essentiellement de mettre en place une politique incitative en faveur de l'exportation des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux et d'étudier les dossiers de demande de réalisation des études cliniques et de bioéquivalence et d'établir les autorisations y afférentes et de suivre le bon déroulement de la sous-direction de la veille stratégique ; celle-ci est en charge de l'évaluation économique et surtout des études pharmaco-

économiques relatives aux produits pharmaceutiques et aux dispositifs médicaux réalisées par les établissements pharmaceutiques et de proposer des recommandations quant à leurs mise sur le marché et leurs utilisations.

En 2020 la Société Algérienne des Affaires Réglementaires et de Pharmaco-Economie (**SAARPE**) a élaboré un document officiel référentiel en langue anglaise, Le fascicule « the pharma legal handbook Algeria » conforme aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), mettant en évidence des objectifs prioritaires dans un cadre législatif. Au titre de contribution, la SAARPE a pris l'initiative de produire ce fascicule de référence comprenant 86 pages, pour aider à répondre à des questions essentielles sur l'environnement juridique et réglementaire des produits pharmaceutiques en Algérie, comprenant, entre autres, les autorisations, la tarification, les marques, les brevets, le marketing, la fabrication, et les essais cliniques.

Il traite aussi des catégories particulières de produits, comme les médicaments à non prescription obligatoire, les médicaments ayant des propriétés psychotropes et narcotiques, les médicaments orphelins, ainsi que les produits bio-thérapeutiques.

II.7. Contraintes de la pharmaco-économie :

Il est généralement attendu que l'étude pharmaco-économique repose, dans les limites de la disponibilité de l'information, sur l'efficacité d'un médicament en vie réelle. Au départ, il s'agissait simplement de savoir si un traitement était efficace, c'est-à-dire s'il conduisait à une amélioration de l'état de santé mesurable par des paramètres cliniques par la suite, la question a abordé l'efficacité au moyen des coûts associés aux soins et a été posée en termes de coût-bénéfice, un peu plus tard, la réflexion a été poussée un peu plus loin et la question a été posée en termes de coût-efficacité, confrontant les coûts aux conséquences, que celles-ci soient monétairement chiffrables ou non. Étant donné que l'évaluation pharmaco-économique survient généralement très tôt dans le cycle de vie d'un médicament, les résultats d'une étude pharmaco-économique fait face à deux contraintes : les coûts significatifs et le temps.

La hausse significative des dépenses détectées au cours des études pharmaco-économiques peut jouer un rôle majeur dans l'amputation des résultats obtenue lors d'une évaluation d'un médicament. Autrement dit, l'évaluation pharmaco-économique fait souvent l'objet des conclusions prématurées, afin de limiter les dépenses relatives. Il faut aussi noter que l'efficacité intégrée dans l'analyse pharmaco-économique doit être basée sur les données cliniques du meilleur niveau de preuve, et

lorsque ces données sont négligées ou si les informations sont très limitées, les résultats obtenus vont être imprécis, et l'étude sera donc jugée inadéquate.

D'autre part, une évaluation pharmaco-économique d'un médicament nécessite une longue période de temps pour le rassemblement des différents facteurs (informations, données cliniques, données statistiques de la prise en charge par la sécurité sociale...). Cependant, quand ces études sont limitées à une période de temps restreinte : elles ne donnent qu'une image instantanée de la prise en charge, ne reflétant pas le suivi des patients, et ne portant que sur les patients issus de certaines structures hospitalières ou une région bien limitée.

De ces faits, toute étude pharmaco-économique peut être inadéquate dans le cas de limitation de données et ressources financières.

Chapitre 03 :

Partie pratique

III. Chapitre 03 : Partie pratique

Le marché pharmaceutique algérien est le troisième marché africain (selon le ministère du travail, de l'emploi et la sécurité sociale MTESS). Il se caractérise par une prédominance des produits importés face à une production nationale qui évolue d'année en année, orientée vers une fabrication de masse de produits génériques.

Les besoins thérapeutiques et médicaux ont connu une évolution importante en raison de: l'émergence des maladies liées au vieillissement de la population (une prédominance d'hypertension artérielle en premier lieu et le diabète en deuxième lieu selon l'Enquête menée par le MSP en collaboration avec l'OMS: Enquête par grappes à indicateurs multiples « MICS6 » 2020), le progrès technique, le développement de nouveaux traitements et l'augmentation de l'offre de soins dans les structures publiques et privées (En 2013, le secteur de soins de santé comptait 71464 lits, dont 66234 lits dans le secteur public et 5230 lits dans le privé) avec une démographie médicale de plus en plus importante (En 2013, nous comptons :1 médecin spécialiste pour 2000 habitants,1 médecin généraliste pour 1980 habitants, 1 chirurgien-dentiste pour 3100 habitants et 1 pharmacien pour 3750 habitants)^[20].

La plupart des pays qui ont instauré un régime d'assurance maladie se sont empressés d'y inclure le médicament, en le considérant comme un élément indispensable pour tous les traitements médicaux. C'est ainsi que le remboursement ou la prise en charge des médicaments prescrits sont du ressort de l'assurance maladie. En Algérie, ce lien est régi par la loi 83-11.

Le système national d'assurance maladie offre à tous les algériens assurés (soit 34 millions d'assurés sociaux et ayants droit, représentant un taux de 80% de la population) une couverture de base pour les médicaments prescrits. En 2020, selon les MICS le pourcentage des malades chroniques disposant d'une carte CHIFA affiliée à une caisse d'assurance sociale est de 67.8% (soit 28 millions d'assurés sociaux et ayants droit).

Depuis que l'assurance maladie prend en charge la consommation des assurés et de leurs ayants droits en matière de médicaments, la consommation a été vue à la hausse. Ainsi, l'assurance maladie joue un rôle déterminant dans le financement de la consommation de médicaments.

L'insuline est un médicament parfois indispensable pour éviter les graves conséquences du diabète, elle occupe une place clé dans le système de santé algérien. Outre les avantages biologiques qu'elle apporte pour contrôler le taux de glycémie et sauver des vies, elle est considérée comme tout autre médicament l'alternative la moins coûteuse en comparaison avec l'hospitalisation et la chirurgie. De ce fait, la question du médicament y compris l'insuline demeure au centre des préoccupations non

seulement des pouvoirs publics Algériens mais aussi des chercheurs dans le domaine pharmaceutique, avec une forte volonté de réduire et de maîtriser ces dépenses qui ne cessent de s'accroître dans notre pays. A cet effet la problématique suivante s'impose : quel est l'impact de l'accroissement des dépenses de médicaments en Algérie sur le fonctionnement des organismes de la sécurité sociale, sur le budget de la santé et sur les objectifs du système de santé ?

Afin d'atteindre les objectifs cités ci-dessus, nous avons opté dans un premier lieu à une collecte de données auprès des ministères et organismes concernés à savoir : Ministère de la Santé de la Population (MSP), Centre National de la Pharmacovigilance et Matérovigilance (CNPM), Caisse Nationale des Assurances Sociales (CNAS), Ministère de Numérisation et des Statistiques (MNS) et l'Office National des Statistiques (ONS) ; Aussi nous avons opté à une collecte d'information auprès de deux officines dans deux régions différentes: pharmacie BELKACEMI.A (Douaouda ville) et pharmacie ADEM.L (Kolea) et nous avons distribué un questionnaire, par rapport à la prescription de l'insuline, auprès des différents praticiens de la santé (cabinets médicaux spécialisés en diabétologie, médecine interne et gynécologie obstétrique) dans trois différentes wilayas d'Algérie (Alger, Tipaza, Médéa).

A partir des données recueillies, et rapports consultés, nous avons mené une étude rétrospective sur une décennie, permettant d'analyser le rythme d'évolution des dépenses pharmaceutiques, basée sur l'interprétation des ratios micro et macroéconomiques calculés. Les résultats de la première partie sont consacrés à l'analyse de la consommation des unités d'insuline (des différents laboratoires) et son évolution durant la dernière décennie, en s'intéressant aux facteurs déterminants de cette consommation. L'analyse des dépenses de la consommation de l'insuline et les modalités de sa prise en charge. Dans la deuxième partie de notre étude, nous interpréterons les données relatives au remboursement d'insuline par les organismes de la sécurité sociale après calcul des différents ratios.

III.1. Enquête auprès des officines

III.1.1. Objectifs :

Objectif général :

- Elaborer une analyse micro-économique coût-coût du marché de l'insuline en Algérie.

Objectifs spécifiques :

- Révéler le taux des patients diabétiques sous insulinothérapie.

- Révéler les taux respectifs des patients diabétiques type 1 insulino-dépendants, type 2 insulino-requérants et celles ayant un diabète gestationnel.
- Enumérer les types d'insuline prescrits pour chaque type de diabète.
- Déterminer les spécialités d'insuline selon les fabricants les plus prescrites.

III.1.2. Matériel et méthodes :

III.1.2.1. Présentation du site de l'enquête :

L'enquête a été menée au niveau de deux officines à la wilaya de Tipaza :

- Officine ADEM Leila, Kolea.
- Officine BELKACEMI Amirouche, Douaouda.

III.1.2.2. Type et durée de l'étude :

Cette étude a été menée pendant 3 mois du décembre 2021 à février 2022 ; présentée sous forme d'un questionnaire simple.

III.1.2.3. Participants ciblés :

Le questionnaire s'adressait à 200 patients diabétiques assurés qui sont sous prescription d'insuline.

III.1.2.4. Matériel utilisé : Questionnaire :

Le questionnaire comporte 6 questions :

- Nom, prénom, âge.
- Type de diabète.
- Date d'initiation de prise de l'insuline.
- Type d'insuline utilisée.
- Nom de spécialité de l'insuline utilisée.
- Degré d'intérêt à la fluctuation des prix d'insuline.

III.1.2.5. Méthode d'analyse de données :

L'exploitation des données recueillies a été effectuée par le Logiciel Excel.

III.1.3. Présentation des résultats :

III.1.3.1. Nombre de participants :

Notre étude a inclus 200 patients diabétiques assurés sous insuline.

III.1.3.2. Résultats quantitatifs :

Données épidémiologiques des patients participants :

➤ *Répartition selon le sexe :*

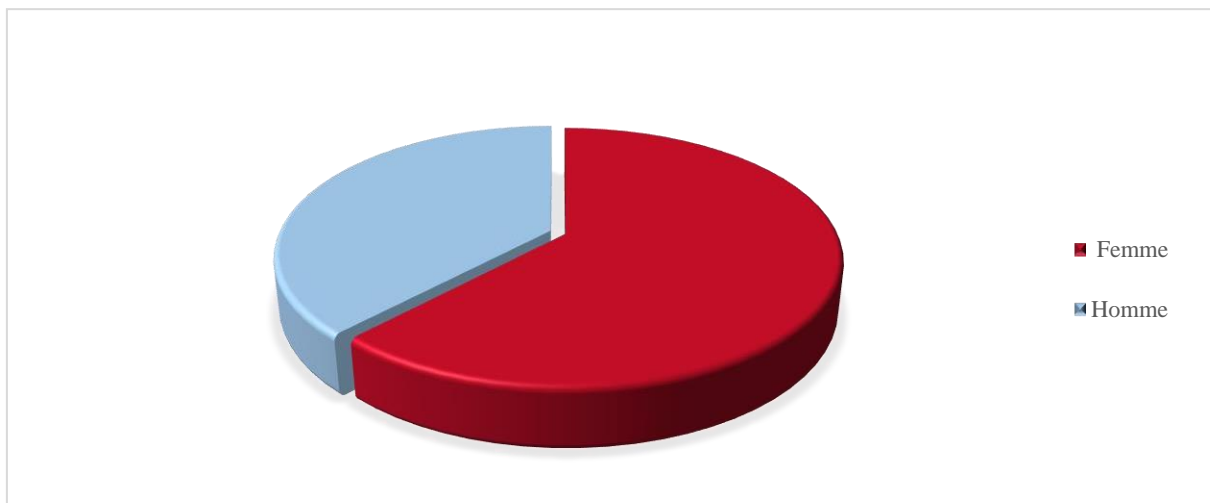


FIGURE III.1 Répartition des patients diabétiques selon leurs sexes

Les données du **Figure III.1** indiquent une prédominance des patients du sexe féminin (F) avec un pourcentage de 62% (n=126), par rapport aux patients du sexe masculin (H) qui ne représentent que 38% du total des patients (n=77), Avec un sexe ratio H/F de 0.61.

➤ *Répartition selon les tranches d'âge :*

Les tranches d'âge ont été classées comme suit :

- Moins de 18 ans = Enfant.
- Entre 18ans – 60ans = adulte.
- Plus de 60ans = personne âgée.

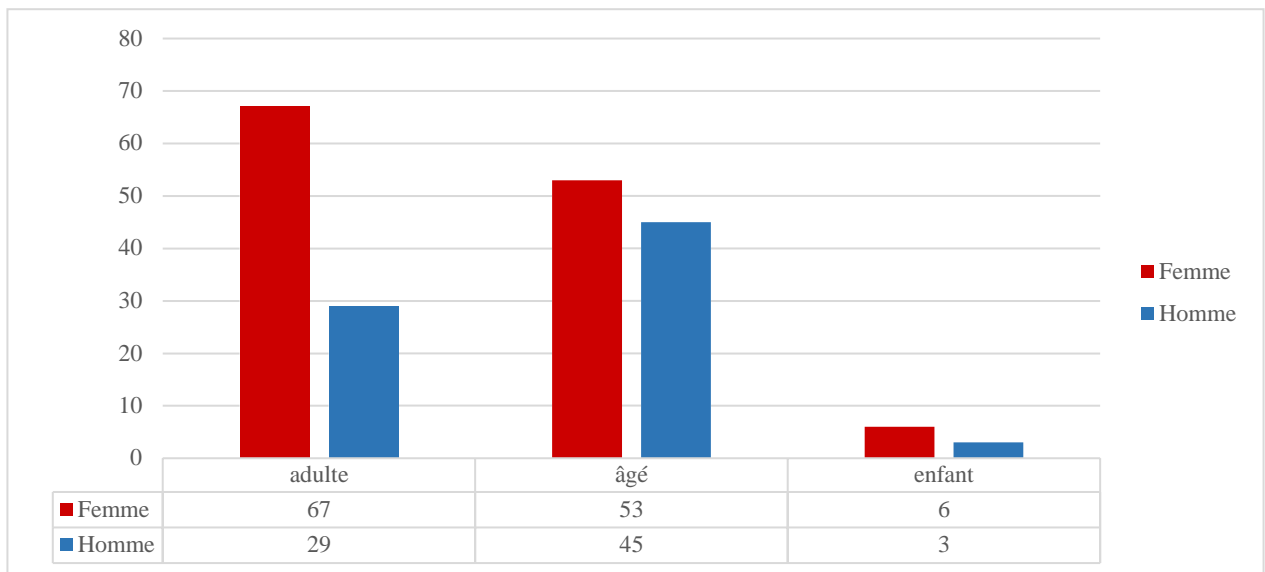


Figure III.2 Répartition des patients diabétiques selon leurs tranches d'âge

La **figure III.2** permet d'appréhender la dominance du diabète chez les patients âgés, du sexe féminin plus que masculin, avec un pourcentage de 49% (n=98), suivie par la tranche d'âge adulte, avec un pourcentage de 48% (n=96) et en dernier lieu la tranche d'âge enfant a 4.5% (n=9).

➤ *Répartition selon le type de diabète :*

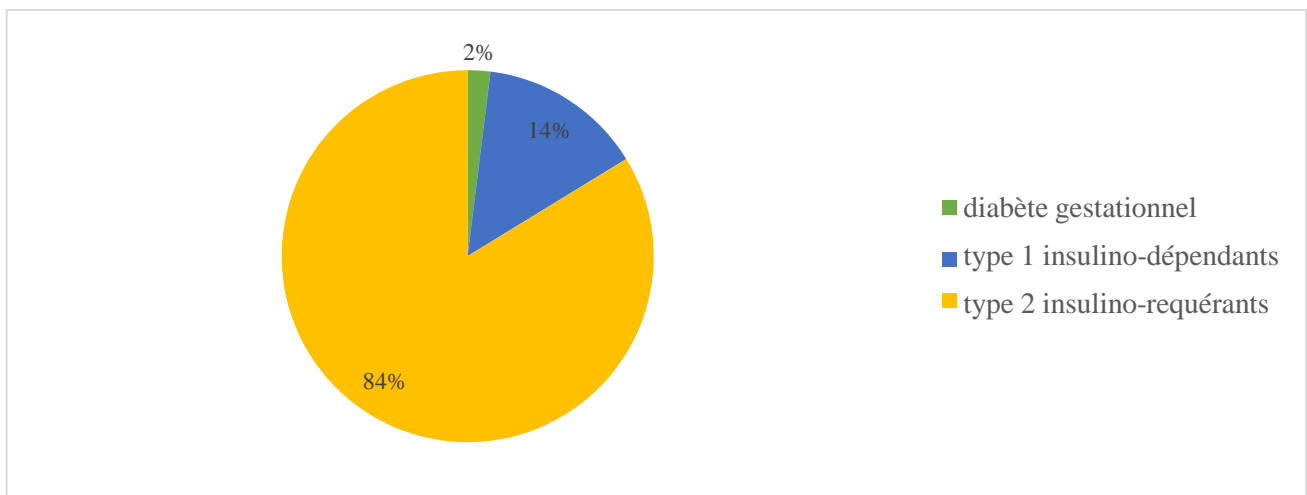


Figure III.3. Répartition des patients diabétiques selon leurs types de diabète

La répartition, selon la **Figure III.3**, des types de diabète montre qu'une prédominance nette du DT2 était marquée dans cette micro-étude d'où 84% (n=170) des patients en souffrent, suivi par le DT1 avec un pourcentage de 14% (n=29) et finalement on trouve le diabète gestationnel avec un pourcentage de 2% des patients (n=4).

➤ Répartition selon l'âge, sexe et nombre des patients :

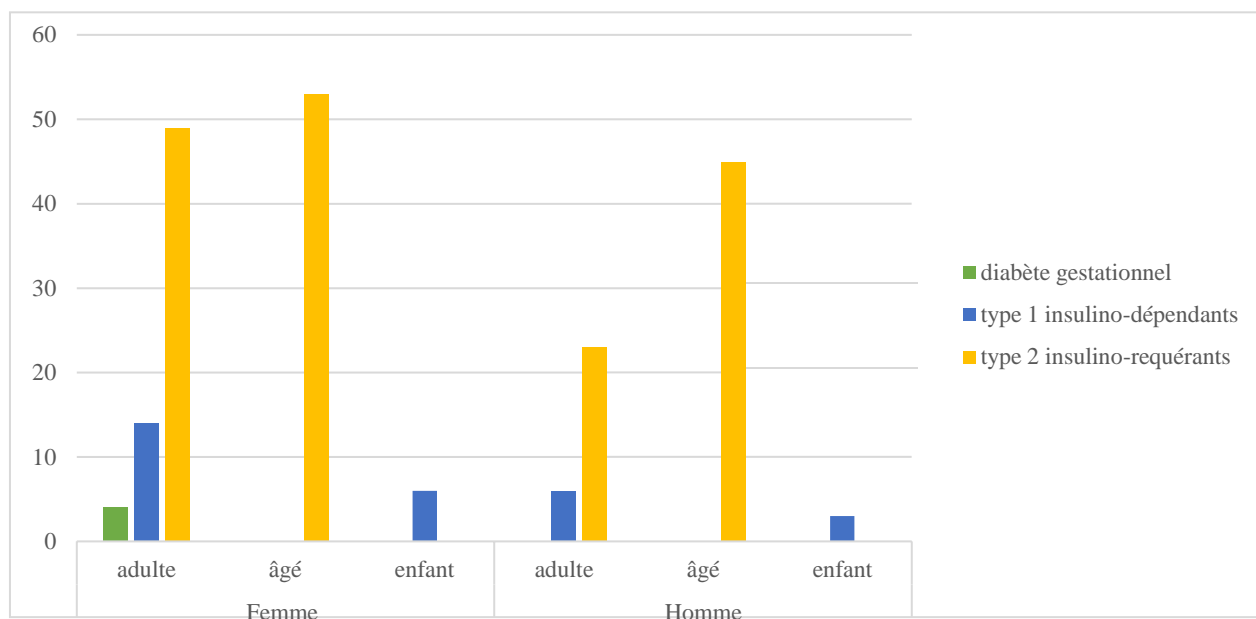


Figure III.4 Répartition comparative des patients diabétiques selon leurs âge, sexe et type de diabète

La démonstration, selon la **Figure III.4**, de la répartition totale comparative selon l'âge, sexe et types de diabète résume qu'une prédominance nette du DT2 était marquée surtout pour les patients âgés (Plus de 60ans) de sexe féminin, suivi par les patients avec le DT1 aussi du sexeféminin.

➤ Répartition selon le type d'insuline utilisé :

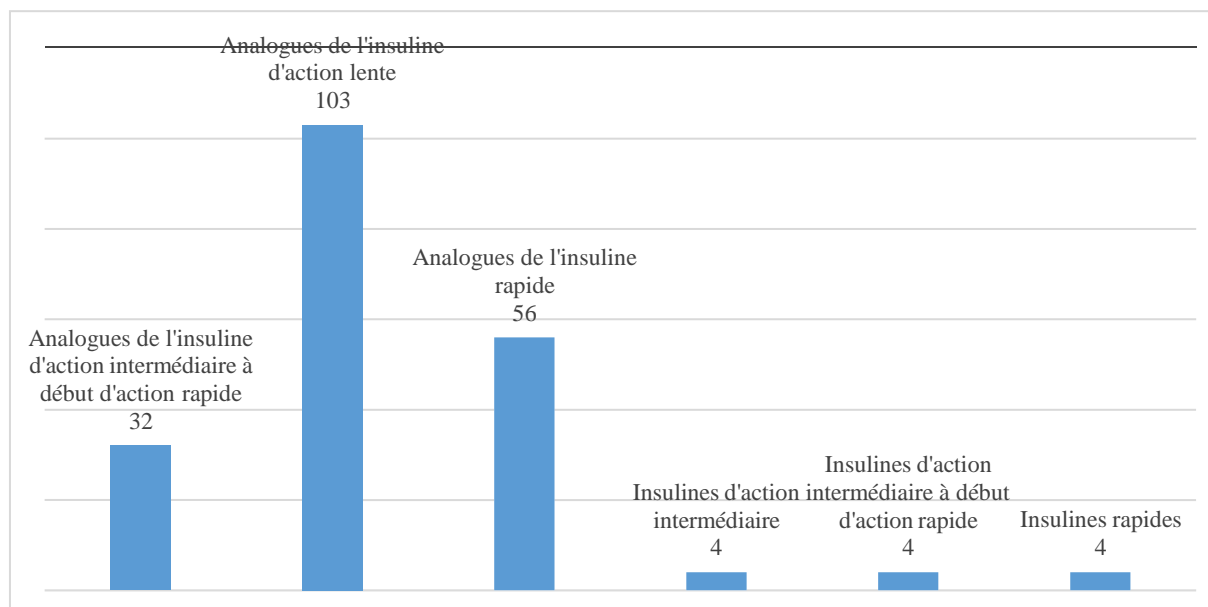


FIGURE III.5 Répartition de type d'insuline utilisé par les patients diabétiques

La **figure III.5** montre une prédominance nette dans l'utilisation des analogues d'insuline d'action lente avec un pourcentage de 50.73% (n=103), suivie en seconde place d'analogues d'insuline d'action rapide avec un pourcentage de 27.58% (n=56), puis on trouve en troisième place les analogues d'insuline d'action intermédiaire à un début d'action rapide avec un pourcentage de 15.76% (n=32) et finalement on trouve les insulines d'action 'rapide, intermédiaire à début d'action rapide et intermédiaire' avec des pourcentages semblables de 1.97% pour chaque type (n=4).

III.1.4. Evaluation de prescription de différents types d'insuline selon la micro-étude :

III.1.4.1. Insuline lente :

On constate une prédominance nette de l'utilisation d'INSULATARD.

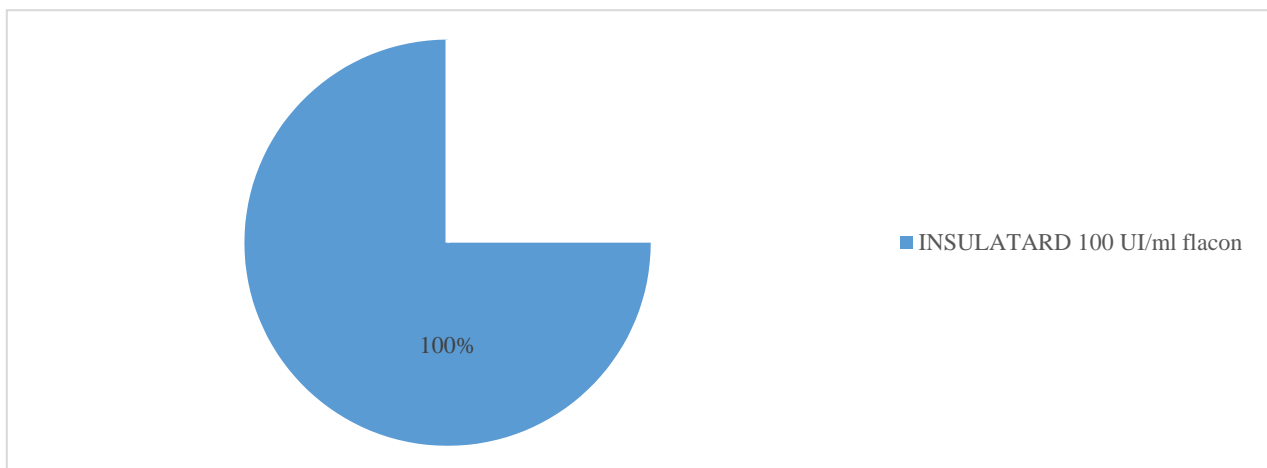


FIGURE III.6 représentation de pourcentage de prescription des différents principes et bio-similaires d'insuline lente

III.1.4.2. Analogues d'insuline d'action lente :

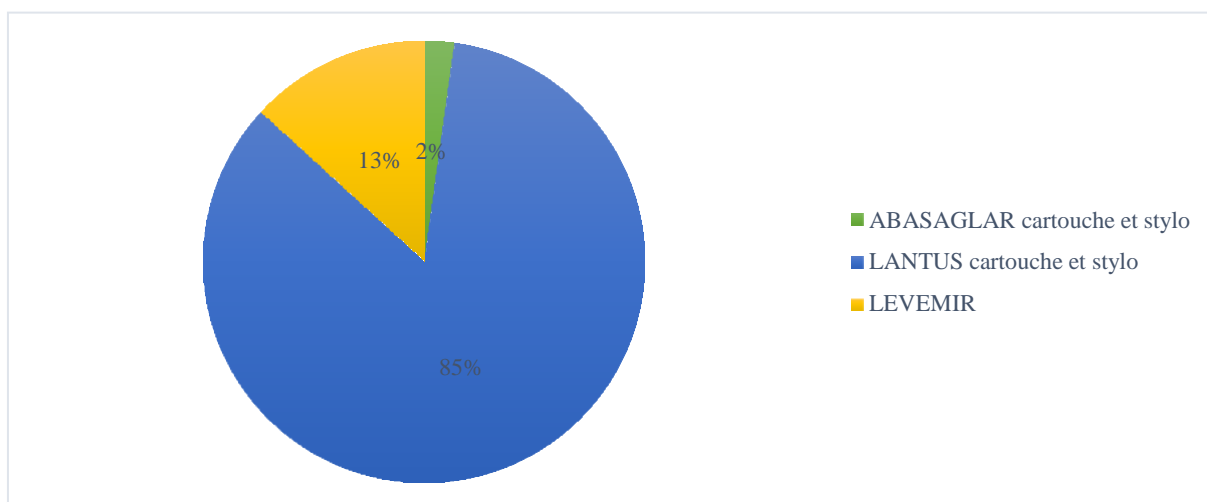


FIGURE III.7 Princesps et bio-similaire d'analogue d'insuline à action lente

Selon ce qui est présenté dans la **figure III.7**, On constate la prédominance de l'utilisation de l'analogue LANTUS Solostar avec un pourcentage de 85% suivi par LEVEMIR avec un pourcentage de 13% et finalement on trouve ABASAGLAR avec un pourcentage de 2%.

III.1.4.3. Insuline rapide :

On constate une prédominance nette de l'utilisation d'ACTRAPID.

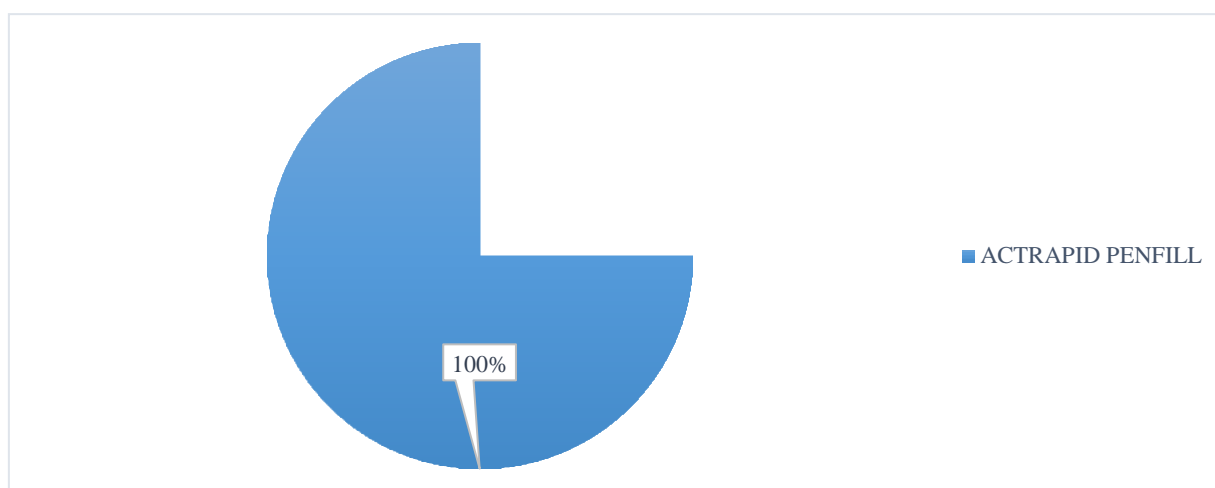


FIGURE III.8 représentation de pourcentage de prescription des différents princesps et bio-similaires d'insuline rapide

III.1.4.4. Analogues d'action rapide :

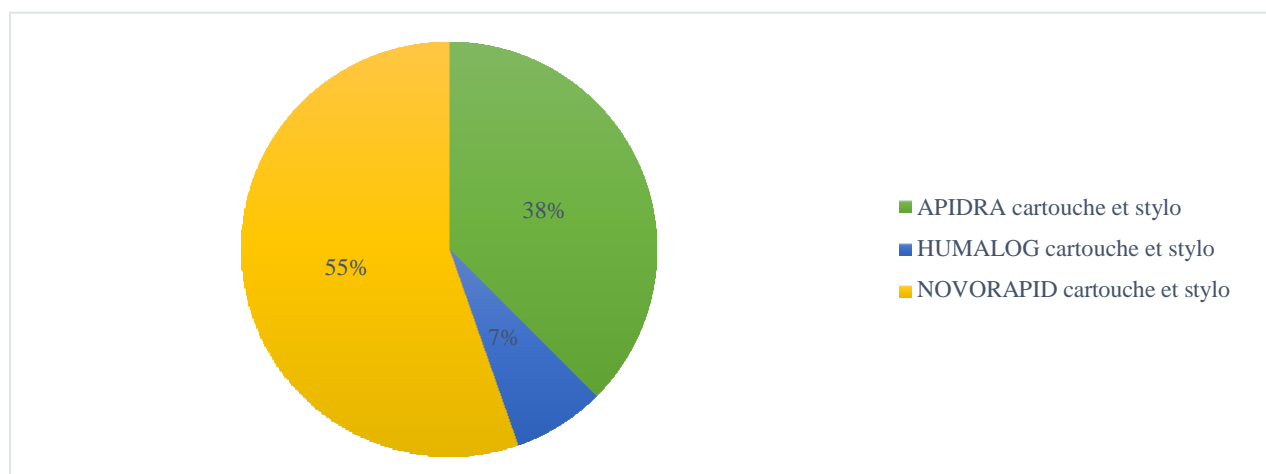


FIGURE III.9 représentation de pourcentage de prescription des différents principes et bio-similaires d'analogues d'insuline d'action rapide

On trouve dans ce qui est montré dans la **figure III.9** une prédominance de l'utilisation de NOVORAPID avec un pourcentage de 55% suivi par APIDRA avec un pourcentage de 38%, ensuite on trouve HUMALOG en dernier lieu avec un pourcentage de 7%.

III.1.4.5. Insuline intermédiaire :

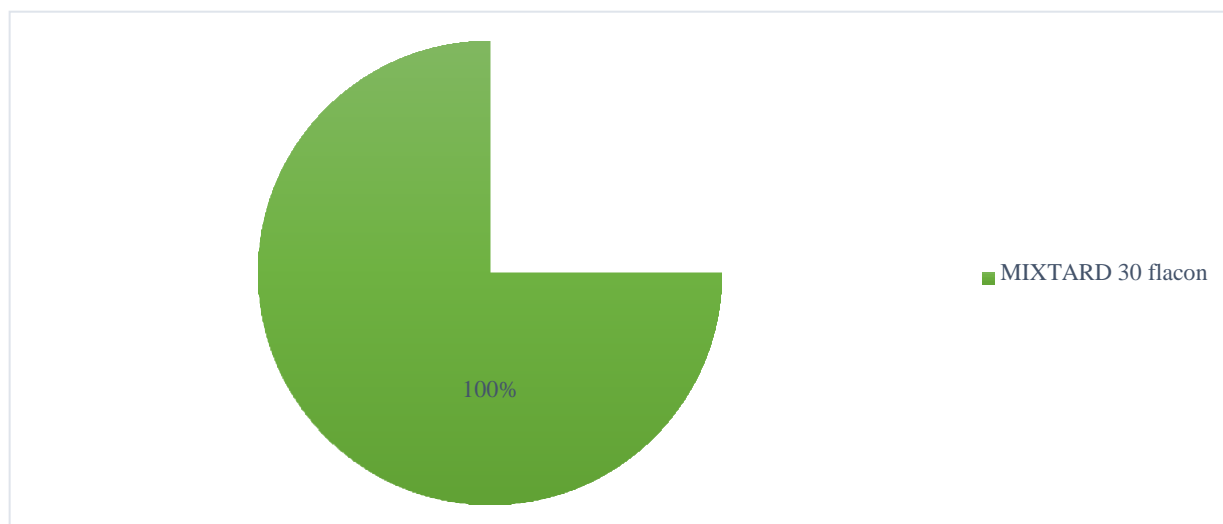


FIGURE III.10 représentation de pourcentage de prescription des différents principes et bio-similaires d'insuline d'action intermédiaire

Une prédominance nette de l'utilisation de MIXTARD est montrée dans la **figure III.10**

III.1.4.6. Analogues d'action intermédiaire :

On remarque selon la **figure III.11** une prédominance de l'utilisation de NOVOMIX avec un pourcentage de 94% suivi par HUMALOG Mix avec un pourcentage de 6%.

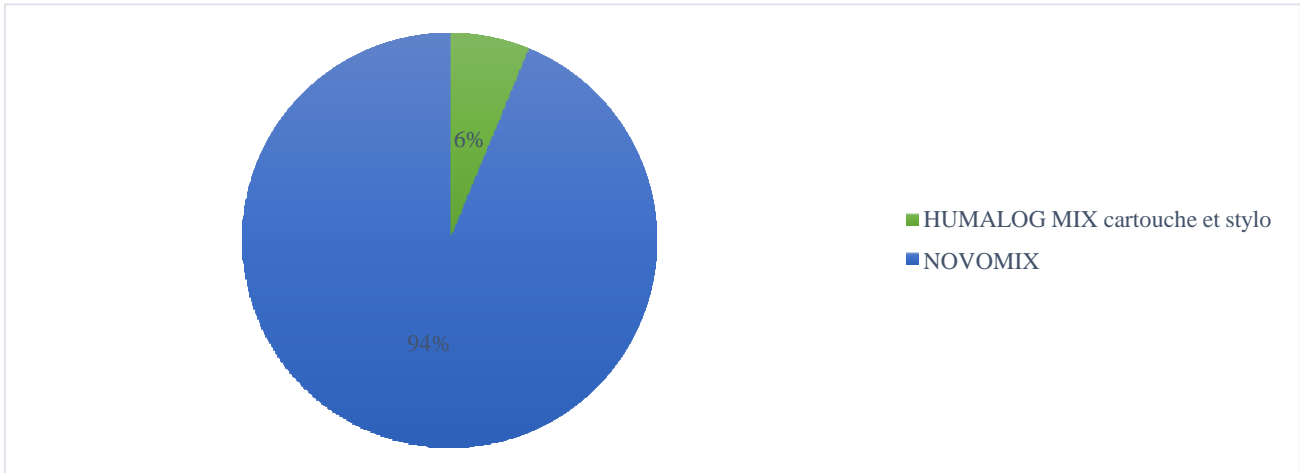


Figure III.11 représentation de pourcentage de prescription des différents principes et bio-similaires d'analogues d'insuline d'action intermédiaire

III.1.4.7. Répartition totale des différentes insulines prescrites :

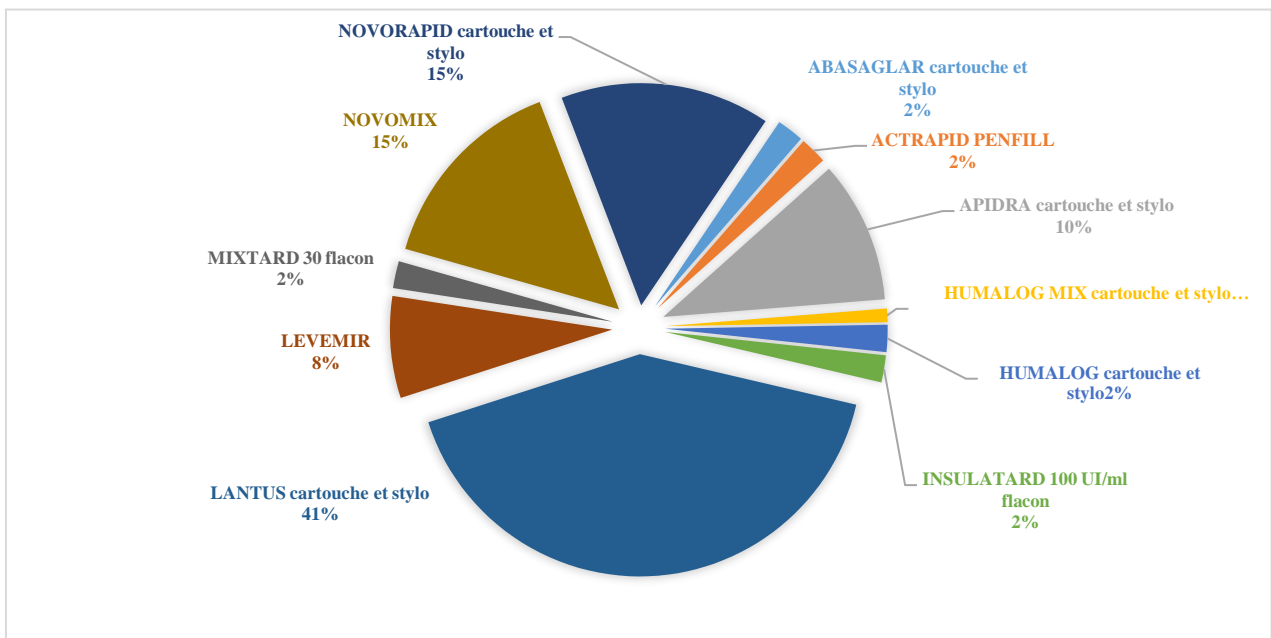


Figure III.12 représentation de pourcentage de prescription des différents principes et bio-similaires d'insuline et d'analogues d'insuline de différentes actions

III.2. Données relatives au remboursement d'insuline par les organismes de la sécurité sociale :

❖ Evolution de la consommation de médicaments en Algérie :

La prise en charge de la sécurité sociale du coût de médicament a joué un rôle important dans l'augmentation de la consommation pharmaceutique. La mise en place de la carte Chifa est l'une des principales réformes instaurées pour la maîtrise des dépenses, ce qui permet une traçabilité des données de consommation du médicament en général et insuline plus spécialement.

Sachant qu'en Algérie la prise en charge des patients diabétiques est à environ 100 % par la sécurité sociale, une enquête auprès du siège de la direction générale de la CNAS, plus précisément la direction chargée des statistiques, est jugée essentielle pour évaluer la consommation, la prise en charge et les dépenses relatives à l'utilisation d'insuline en Algérie.

III.2.1. Public cible :

Cette enquête vise la population des patients diabétiques Algériens assurés par la CNAS, qui sont sous prescription d'insuline.

III.2.2. Moment de l'étude :

Une étude pharmaco-économique peut être entreprise à n'importe quel moment au cours du cycle de vie d'un médicament. On trouvera dans la présente étude, une évaluation menée après obtention d'AMM des différentes insulines (et leurs bio-équivalents).

III.2.3. Type de l'étude :

Cette étude a été présentée sous forme d'un questionnaire simple.

III.2.4. Matériel utilisé : Questionnaire

Le questionnaire comporte 6 points :

1. Estimation de la population diabétique en Algérie, son évolution durant les dernières années 2006-2022.
2. Pourcentage des patients diabétiques qui bénéficient de la prise (remboursement) d'insuline, et son évolution durant les dernières années 2006-2022.

3. Nombre d'unités consommées par patient (pour toutes les insulines et analogues : rapide /intermédiaire / lente) et son évolution durant les années précédentes.
4. L'insuline la plus prescrite et son évolution durant les dernières années 2006-2022 (nom de spécialité par exemple LANTUS Solostar pour l'analogue d'insuline lente).
5. Le budget annuel consacré pour couvrir les besoins de ces patients insulino-dépendants et son évolution durant les dernières années (surtout entre 2009-2013 et après).
6. Concernant le tarif de référence, est-ce-que la CNAS est responsable d'une partie de son application ?

III.2.5. Méthode d'analyse des données :

L'exploitation des données recueillies a été effectuée par le Logiciel Excel.

III.2.6. Présentation des résultats :

III.2.6.1. Nombre de participants :

En parlant du nombre de diabétiques sous insulinothérapie pris en charge par la CNAS, nous allons diviser les données obtenues par an, comme ce tableau le montre ci-dessous :

TABLEAU III-1 évolution de nombre de patients diabétiques pris en charge par la CNAS

| | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| N° de patients | 729 124 | 739 616 | 751 096 | 764 258 | 778 284 | 794 835 | 816 058 | 837 921 | 867 060 | 946 578 | 1 062 143 | 1 272 851 | 1 356 374 | 1 430 859 |
| Taux d'évolution | | 1,42% | 1,53% | 1,72% | 1,80% | 2,08% | 2,60% | 2,61% | 3,36% | 8,40% | 10,88% | 16,55% | 6,16% | 5,21% |

III.2.6.2. Résultats quantitatifs :

➤ Répartition selon le type du diabète

TABLEAU III-2 évolution de nombre de patients diabétiques pris en charge par la CNAS selon le type de diabète

| | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|-----------|-----------|
| DT1 | 94 800 | 96 412 | 98 244 | 100 307 | 102 514 | 105 077 | 108 229 | 111 476 | 121 509 | 136 090 | 156 503 | 187 804 | 195 316 | 200 199 |
| DT2 | 634 324 | 643 204 | 652 852 | 663 951 | 675 770 | 689 758 | 707 829 | 726 445 | 745 551 | 810 488 | 905 640 | 1 085 047 | 1 161 058 | 1 230 660 |
| Taux d'évolution DT1 | | 1,70% | 1,90% | 2,10% | 2,20% | 2,50% | 3,00% | 3,00% | 9,00% | 12,00% | 15,00% | 20,00% | 4,00% | 2,50% |
| Taux d'évolution DT1 | | 1,40% | 1,50% | 1,70% | 1,78% | 2,07% | 2,62% | 2,63% | 2,63% | 8,71% | 11,74% | 19,81% | 7,01% | 5,99% |

Les données du **tableau III-2** indiquent une prédominance des patients souffrant du diabète type 2, par rapport aux patients souffrant du diabète type 1, qui ne représentent en 2021 que 13% du total des patients (n=200199), Avec un ratio de 0,16.

➤ Répartition selon le nombre des boîtes d'insuline remboursées :

TABLEAU III-3 évolution de nombre de boîtes d'insuline remboursées par la CNAS

| | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Insulines | 2 842 796 | 2 891 123 | 2 946 055 | 3 007 922 | 3 074 097 | 3 150 949 | 3 245 478 |
| Taux d'évolution | | 1,70% | 1,90% | 2,10% | 2,20% | 2,50% | 3,00% |
| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
| Insulines | 3 342 842 | 3 643 698 | 4 080 941 | 4 693 083 | 5 631 699 | 6 214 877 | 7 089 116 |
| Taux d'évolution | 3,00% | 9,00% | 12,00% | 15,00% | 20,00% | 10,36% | 14,07% |

La répartition, selon le **tableau III-3**, de nombre de boîtes d'insuline remboursées montre une augmentation exponentielle nette des chiffres, au point où on marque une augmentation de 15% (n=environ 0.6 million) de nombre de boîtes entre les années 2017/2018, suivie par une augmentation de 20% lors de l'année 2019 (environ 01 million de boîtes).

➤ Répartition selon le montant remboursé (en Dinars Algériens) :

TABLEAU III-4 évolution du montant de remboursement de boîtes d'insuline par la CNAS

| | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Montant | 18 006 080 473 | 18 312 183 841 | 18 660 115 334 | 19 051 977 756 | 19 471 121 266 | 19 957 899 298 | 20 556 636 277 |
| Taux d'évolution | | 1,70% | 1,90% | 2,10% | 2,20% | 2,50% | 3,00% |
| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
| Montant | 21 173 335 365 | 23 078 935 548 | 25 848 407 814 | 29 725 668 986 | 35 670 802 783 | 37 741 230 115 | 38 066 113 405 |
| Taux d'évolution | 3,00% | 9,00% | 12,00% | 15,00% | 20,00% | 5,80% | 0,86% |

Les données du **tableau III-4**, indiquent une croissance continue jusqu'en 2016, avec un taux d'évolution d'environ 02% entre 2008 et 2015. Mais, entre 2016 et 2019, une augmentation croissante de la consommation a été enregistrée avec un taux d'évolution qui a atteint les 20% en 2019, en passant de 29 milliards de dinars jusqu'à atteindre les 36 milliards de dinars. Depuis 2019, cette évolution a baissé à nouveau en passant de 20% entre 2018/2019 à 5.8% entre 2019/2020, allant jusqu'à atteindre 0.8% entre 2020/2021. Le remboursement affiché est de 18 milliards de dinars en 2008 contre 38 milliards de dinars en 2021 (soit une augmentation d'environ 53% en 13ans).

➤ *Répartition selon le type d'insuline (par nom de marque) remboursé :*

Comme déjà mentionné ci-dessus, dans notre questionnaire on a demandé le nombre des unités estimées par patient (pour toutes les insulines et analogues : rapide / intermédiaire / lente) et son évolution durant les années précédentes, mais pour des raisons de confidentialité le personnel de la direction des statistiques de la DG CNAS a refusé de nous accorder n'importe qu'elle information en ce qui concerne :

- Nombre des unités d'insuline estimé par patient.
- Type d'insuline utilisé par patient (pour toutes les insulines et analogues : rapide / intermédiaire / lente).
- Nom de spécialité pour chaque insuline utilisée (ou analogue).
- Nom de spécialité pour l'insuline (ou analogue) la plus prescrite et leur évolution durant les dernières décennies.

Nous avons marqué qu'une grande réserve est apparue lors de la mention des questions qui concernent surtout les noms des marques.

Quant aux noms des spécialités de l'insuline (ou analogue) les plus prescrites en Algérie, la seule réponse verbale obtenue est l'analogue d'insuline lente 'LANTUS SOLOSTAR'. Nous avons reçu l'information que le nombre de patients sous prescription de LANTUS était énorme et sur ce fait une étude de la part de la CNAS a été lancée mais, jusqu'à présent, non publiée.

➤ *Fixation des tarifs de référence :*

La réponse obtenue à notre question mentionnée ci-dessus à propos de la contribution de la CNAS dans la fixation de tarif de référence, était positive. Autrement dit, la CNAS est l'un des organismes contribuant à la discussion et l'application des tarifs de référence des médicaments, mais aucune autre information n'était communiquée pour l'insuline.

III.3. Enquête auprès des professionnels de la santé :

Les patients et consommateurs, en général, ne choisissent pas leurs médicaments eux-mêmes. Les médicaments sont prescrits par un médecin et dispensés par un pharmacien.

Se focaliser sur les médecins en tant que prescripteurs permettra de démasquer la vérité car ils ont la liberté d'orienter d'emblée les patients vers une spécialité donnée d'insuline (ou analogues et leurs bio-

similaires) sous prétexte de difficulté d'interchangeabilité dans le cas des bio-médicaments. Contrairement aux spécialités génériques où le pharmacien joue un rôle plus important puisque la substitution est un acte pharmaceutique, le changement d'un bio-médicament, tel que l'insuline, contre un bio-similaire est un acte médical.

Au sein du marché de l'insuline, le médecin joue un rôle primordial dans la substitution des prescriptions, ce qui nous a poussé à mener une enquête auprès des professionnels de la santé.

Nous avons choisi dans notre enquête de comparer entre deux analogues d'insuline lente, LANTUS SOLOSTAR stylos pré-remplis et ABASAGLAR stylos pré-remplis, pour les raisons suivantes :

- Selon notre micro-étude (menée dans les officines) et les questions posées auprès de l'organisme de l'assurance sociale la CNAS, nous avons déduit que le traitement le plus prescrit en insulinothérapie est l'analogue d'insuline lente.
- En comparaison avec d'autres insulines (ou analogues) le prix des analogues d'insuline lentes est le plus élevé.

Et entre deux analogues d'insuline rapide NOVORAPID et APIDRA en vue de leurs coûts élevés.

III.3.1. Présentation du site de l'enquête :

L'enquête a été menée au niveau de trois wilayas de l'Algérie (Médéa, Alger et Tipaza).

III.3.2. Type et durée de l'étude :

Cette étude a été menée pendant 3 mois du décembre 2021 au février 2022 ; présentée sous forme d'un questionnaire simple.

III.3.3. Participants ciblés :

Le questionnaire a été adressé à 22 médecins de spécialités diverses (diabétologie, endocrinologie, médecine interne et gynécologie).

Matériel utilisé : Questionnaire :

Le questionnaire comporte 6 questions :

- Que préférez-vous prescrire : LANTUS ou ABASAGLAR ?
- Laquelle présente le plus des effets indésirables ? Lesquels ?
- Que préférez-vous prescrire : NOVORAPID ou APIDRA ?

- Laquelle présente le plus des effets indésirables ? Lesquels ?
- Est-ce que vous recevez une délégation médicale pour ces molécules choisies ?
- Est-ce que vous bénéficiez des promotions pharmaceutiques quel que soit leurs origines ?

III.3.4. Présentation des résultats :

Malheureusement la majorité des médecins qui ont été contactés, ont refusé de nous répondre malgré l'assurance de garder l'anonymat sauf 3 médecins dont 2 diabétologues et 1 spécialiste en médecine interne.

Les trois ont eu un accord total dans leurs réponses en préférant LANTUS et NOVORAPID car les autres molécules présentent des effets notoires notamment le risque d'hypoglycémie.

En ce qui concerne les deux dernières questions, uniquement un diabétologue nous a répondu en affirmant qu'il reçoit une délégation médicale au moins deux fois par mois et qu'il reçoit certaines promotions pharmaceutiques sans vouloir donner plus de détails.

Chapitre 04

Discussion

IV. Chapitre 04 : Discussion.

IV.1. Enquête auprès des officines :

IV.1.1. Données épidémiologiques :

IV.1.1.1. Répartition selon le sexe:

Notre étude montre une prédominance féminine avec un sexe ratio H/F de 0.61, et ceci n'est pas complètement discordant avec la littérature.

Plusieurs enquêtes statistiques ont montré une prédominance masculine même si elle reste faible, notamment une étude réalisée en Chine sur un échantillon de 46239 personnes concernant la prévalence du diabète chez les deux sexes de la population chinoise qui a montré un sexe ratio H/F de 1.20 [21].

En revanche, on constate l'existence de certaines enquêtes qui démontrent que la différence d'incidence du diabète entre les deux sexes est négligeable, on cite par exemple celle menée en France métropolitaine qui a présenté un ratio de 1.04, mettant ainsi les pourcentages respectifs dans les 50% [22].

Et finalement pour représenter l'autre bout du spectre il convient de mentionner que certaines enquêtes démontrent une prédominance féminine, en particulier celle menée ici en Algérie sur un échantillon de 2358 personnes avec un sexe ratio de 0.94 [23].

IV.1.1.2. Répartition selon les tranches d'âge :

La tranche d'âge la plus intéressante dans notre étude est la tranche "âgé" regroupant des patients âgés plus que 60 ans avec un taux de 49 % et ceci va de pair avec la littérature.

La quasi-totalité des études statistiques publiées ces dernières années sont en accord que le sujet âgé est le plus vulnérable au diabète; on cite par exemple celle menée aux Etats Unis qui indique qu'un pourcentage de 57.47% de la totalité des diabétiques Américains sont âgés plus que 65 ans [24].

Alors qu'en France un homme sur 5 âgé de 70 à 85 ans et 1 femme sur 7 âgée de 75 à 85 ans sont traités pharmacologiquement pour un diabète [25].

Il en va de même pour Canada où on trouve qu'un taux de 51.65 % des diabétiques sont âgés plus de 65 ans [26].

D'autre part, la tranche d'âge avec le moindre taux est celle des enfants (<18 ans) avec un pourcentage de 4.5% et c'est aussi accepté comme la règle par de nombreux statisticiens citant par exemple le cas de Canada où la tranche d'âge 12 à 17 ans ne représente que 0.62%, c'est aussi le cas pour les Etats Unis où la tranche d'âge <20 ans ne dépasse pas les 0.78% [27].

IV.1.1.3. Répartition selon le type de diabète :

Notre étude dévoile que les patients diabétiques ayant une prescription d'insuline sont en majorité de type 2 insulino-requérants avec un taux de 84% qui ne s'écarte pas de la totalité des articles scientifiques et études statistiques.

Celles-ci démontrent que la quasi-totalité des patients diabétiques présentent un diabète de type 2 en particulier le rapport de l'OMS publié en 2016 qui mentionne que plus de 95% des diabétiques sont de type 2 [28].

Une étude américaine réalisée par l'université d'Iowa en 2018 atteste que 91.2% des diabétiques Américains ont un diabète de type 2 [29].

Au même temps la fédération Française des diabétiques annonce en 2019 que le diabète de type 2 touche plus de 90% des personnes diabétiques.

Et finalement pour illustrer le cas de l'Algérie on doit mentionner qu'une étude faite sur un échantillon de 7656 individus de la ville de Tlemcen a révélé une prédominance nette de diabète de type 2 avec un taux de 73.94% [30].

Notre étude montre aussi que le taux du diabète gestationnel est de 2% et pour élucider cette notion dans la littérature il nous convient de citer qu'une étude élaborée aux Etats Unis en 2016 a dénoté que la prévalence des types de diabète autre que type 1 et 2 ne dépasse pas les 3.3%.

En Grande Bretagne, selon The British Diabetic Association les types de diabète à part type 1 et type 2 ne représentent que 2% en termes de prévalence [31].

Alors qu'en France, on retrouve le même pourcentage selon leur ministère de la santé et de la prévention [32].

IV.1.1.4. Répartition selon le type d'insuline utilisé:

Dans cette rubrique on vient d'élucider deux points importants.

Premièrement en Algérie l'utilisation des analogues d'insuline domine celle des insulines humaines et ceci est supporté par plusieurs études mondiales notamment celle réalisée entre 2016 et 2020 aux

Etats Unis sur un échantillon géant de 27.9 millions visites ambulatoires qui a dévoilé une prédominance nette d'utilisation des analogues d'insuline dans la prise en charge des diabétiques par rapport à celle des insulines humaines ^[33].

Cela peut être expliqué par l'avantage pharmaco-économique qu'ils présentent en permettant d'avoir un contrôle glycémique optimisé, une meilleure adhérence thérapeutique par une diminution des effets notoires tel que l'hypoglycémie et la prise de poids et des cas moindres de complications d'hypoglycémie.

Deuxièmement on a démontré que l'utilisation des analogues d'insuline d'action lente est la majoritaire suivie par les analogues d'action rapide et en dernier lieu par les analogues d'action intermédiaire à début d'action rapide.

Ceci est simplement argumenté par la prédominance de diabète type 2 dans la population algérienne par rapport aux autres types comme on a déjà bien expliqué auparavant car dans la quasi-totalité des stratégies thérapeutiques de prise en charge des patients diabétiques type 2 insulino-requérants et singulièrement celui publié par la haute autorité de santé Française le premier schéma thérapeutique à suivre est le schéma d'une seule injection d'un analogue d'insuline lente au coucher en adjonction à une monothérapie ou à une bithérapie, grâce aux avantages qu'il accorde, particulièrement la diminution de nombre d'injections et la prévention de l'hyperglycémie à jeun ^[34].

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint, l'insulinothérapie sera intensifiée en suivant de préférence un schéma basal-bolus ou un schéma de 1 à 3 injections par jour d'insuline bi-phasique.

IV.1.2. Résultats enquête auprès des officines :

Comme nous avons précédemment énoncé les insulines les plus prescrites sont les analogues d'insuline d'action lente suivies par les analogues d'insuline d'action rapide, et ce sont ces deux types qu'on ira explorer plus profondément dans la partie qui suit.

En premier lieu on va inspecter les analogues d'action lente, notre micro-étude a permis de constater le monopole de la spécialité LANTUS issue du laboratoire Sanofi Aventis dans le marché Algérien avec un pourcentage de 85% suivie par LEVIMIR représentante du laboratoire Novo Nordisk avec 13% laissant ABASAGLAR du laboratoire Eli Lilly dans la marge avec uniquement 2%.

On doit l'existence de ce monopole non négligeable en partie au fait que les autres analogues ne se sont introduits au marché que lorsque le brevet de LANTUS a tombé en 2015 qui est relativement une

date proche par rapport au 15 ans précédentes où LANTUS régnait tout seul étant donné qu'il était introduit au marché en Avril 2000 [35].

Il faut noter que cela n'était achevé qu'après une guerre juridique car Sanofi Aventis n'a pas cédé paisiblement, le groupe Français a déposé plainte devant la justice Américaine pour contrefaçon à cause de l'existence de 4 autres brevets protégeant le LANTUS, deux relatifs au dispositif du produit, deux relatifs à la formulation, qui n'expiraient pas avant 2024 ou 2025, Eli Lilly conteste la validité de ces brevets par la suite auprès de la FDA [36].

Finalement Sanofi a annoncé avoir conclu un accord transactionnel avec Eli Lilly. Un accord, dont l'ensemble des détails et des termes financiers n'ont pas été dévoilés au grand public.

Deuxièmement en ce qui concerne les analogues d'action rapide, on a constaté la dominance de NOVORAPID de Novo Nordisk avec un pourcentage de 55% suivie par APIDRA de Sanofi Aventis avec 38% et en dernier lieu HUMALOG de Eli Lilly avec 07%.

Dans la même vague on argumente la dominance de NOVORAPID par son existence dans le marché 6 ans avant APIDRA.

D'un autre côté, il est requis d'accentuer que ces monopoles persistent aujourd'hui à cause des habitudes prescrites des médecins qu'on ira expliquer dans une autre partie de notre étude.

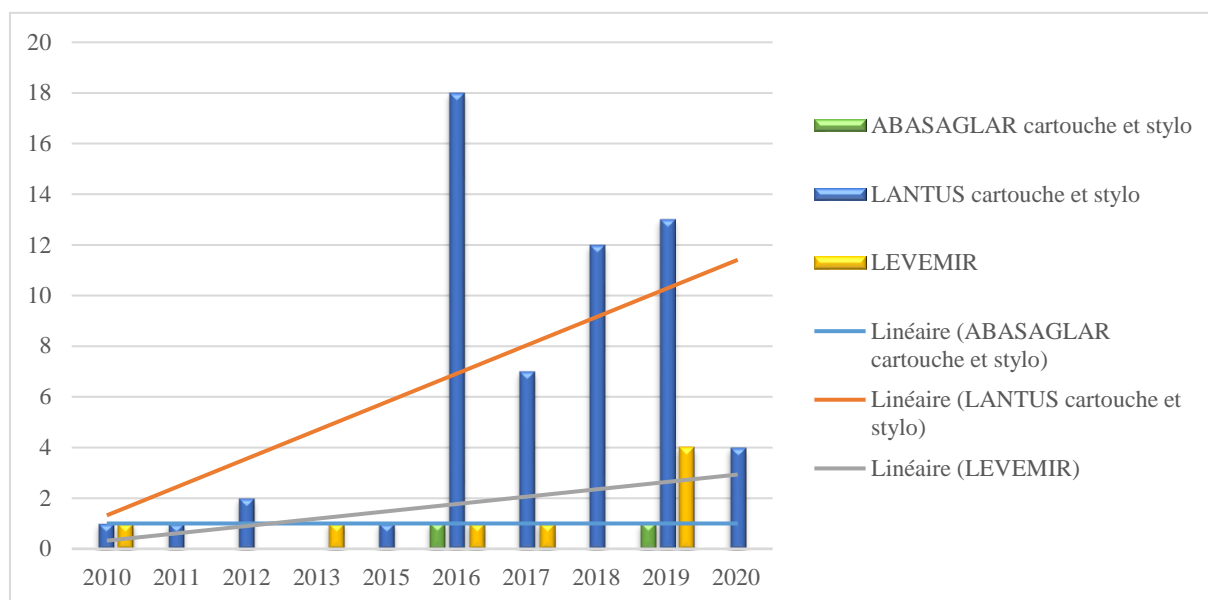


FIGURE IV.1 graphe d'évolution de consommation des analogues d'insulines à action lente

Les figures III.13 et figure III.14 montre selon notre micro étude auprès des officines l'évolution de consommation des analogues d'insuline lente et des analogues d'insulines à action rapide.

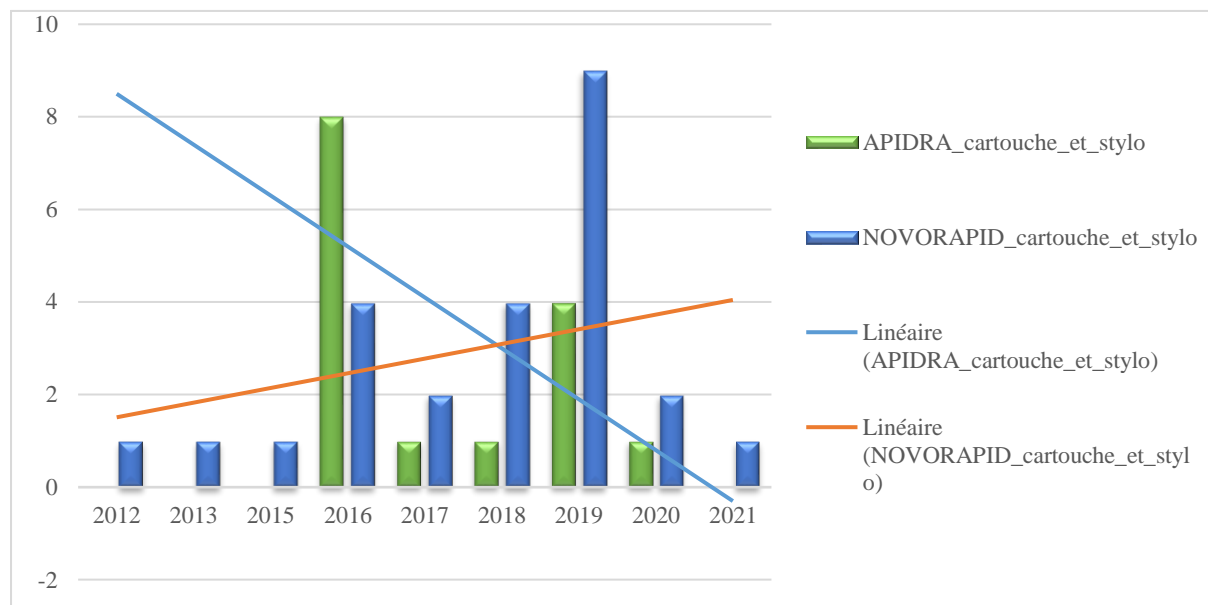


FIGURE IV.2 graphe d'évolution de consommation des analogues d'insulines à action rapide

IV.2. Enquête auprès des professionnels de la santé :

En étant complètement objectifs, cette enquête fût la partie la plus décourageante de notre projet. Parmi les dizaines de médecins pratiquant dans divers cabinets médicaux de diabétologie, médecine interne et gynéco-obstétrique au niveau de trois wilayas de l'Algérie (Alger, Tipaza et Médéa) qu'on a contacté personnellement et par le biais d'un questionnaire diffusé, uniquement trois médecins ont accepté de nous accorder leur temps précieux.

Les habitudes prescriptionnelles de ces trois médecins comme on a déjà présenté sont toutes en faveur de LANTUS et NOVORAPID.

Leur argument commun est que les autres analogues d'insuline présentent des effets secondaires mettant le patient à risque surtout d'hypoglycémie.

Voulant s'assurer de la véracité de ces allégations, on a vérifié avec le centre national de pharmacovigilance et de matériovigilance. Dans leur dernier courrier publié en 2018 qui élucide les cas déclarés au niveau du centre par l'ensemble des professionnels de santé et dont l'objectif est d'informer les prescripteurs et les utilisateurs sur l'efficacité et la sécurité des médicaments, parmi les

72 déclarations des effets indésirables de médicaments et de dispositifs médicaux rien n'a été mentionné à propos de n'importe quelle insuline présente au niveau du marché Algérien.

Il en est de même pour le dernier bulletin de pharmacovigilance publié en mars 2021 qui ne contient aucune recommandation contre l'utilisation de telle ou telle insuline ^[38].

Pour mieux éclaircir le dilemme avec lequel on fait face on a vérifié les recommandations de la FDA en ce qui concerne les différents analogues d'insuline, celle-ci a nommé ABASAGLAR comme follow-on de LANTUS qui veut dire un médicament similaire à un autre médicament pré-existant avec des modifications mineures au prototype. La FDA déclare aussi que les follow-on ont la même efficacité et sécurité que le médicament original ^[39].

D'autre part, l'association américaine du diabète ne recommande aucun analogue au détriment de l'autre.

Et finalement prenant le cas de la France, la haute autorité de santé dans un avis de commission de la transparence publié en 13 Avril 2005 considère APIDRA et NOVORAPID comme médicaments comparables en termes d'efficacité et de sécurité.

Un autre point également intéressant, lorsque nous avons posé la question à propos de la réception de promotions pharmaceutiques les médecins ont abstenu de répondre sauf un médecin qui a insisté sur son anonymat et qui a déclaré qu'il accueille des délégués plusieurs fois par mois et qu'il reçoit des bénéfices extravagants de la part de certains laboratoires.

Pour mieux éclaircir ce détail, on le supporte par une revue systématique publiée dans le Journal of the American Medical Association qui a identifié 29 études publiées entre 1994 et 1999 sur les effets des interactions entre les médecins et l'industrie pharmaceutique sur les connaissances, les attitudes et le comportement. Il a été constaté ce qui suit :

- La plupart des médecins interrogés ont nié que des cadeaux puissent influencer leur pratique.
- Plus les médecins recevaient de cadeaux, moins ils étaient enclins à croire que cela aurait des effets sur leur prescription.
- Plus le contact avec les délégués médicaux était fréquent, plus il était probable que les médecins demanderaient l'ajout des produits du sponsor aux formulaires de l'établissement de santé.
- Le remboursement des frais de déplacement pour se rendre à un congrès, les repas financés par l'industrie, le financement de la recherche et les honoraires augmentaient également la probabilité de demandes d'ajout au formulaire par rapport aux médecins qui n'en avaient pas reçus.

- Une plus grande exposition aux discours des délégués médicaux était associée à une moindre capacité à reconnaître des allégations inexactes concernant les médicaments.
- Un contact plus fréquent avec les délégués médicaux était associé à des coûts de prescription plus élevés, des prescriptions plus rapides de nouveaux médicaments et une prescription de génériques plus faible ^[40].

IV.3. Tableau des insulines disposant d'une AMM en Algérie :

Tableau IV-1 les différentes insulines disposant d'une AMM en Algérie et leurs prix approximatifs

| Nom commercial | Type d'insuline | laboratoire | Durée d'action | Prix approximatif |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------|----------------|-------------------|
| Action rapide (insuline et analogues) | | | | |
| Gensulin R (humaine) | insuline ordinaire rapide | Bioton | 4 à 6 hr | ND |
| Insudal Rapid (humaine) | insuline ordinaire rapide | Saidal | 4 à 6 hr | 480.00 (2010) |
| Jusline R (humaine) | insuline ordinaire rapide | Julphar | 4 à 6 hr | ND |
| Actrapid (humaine) | insuline ordinaire rapide | Novo Nordisk | 4 à 6 hr | 1123.75 |
| Umuline (humaine) | insuline ordinaire rapide | Eli Lilly | 4 à 6 hr | ND |
| Insuman Rapid (humaine) | insuline ordinaire rapide | Sanofi Aventis | 4 à 6 hr | ND |
| Novorapid (Analogue) | Aspart | Novo Nordisk | 3 à 4 hr | 5170.69 |
| Humalog (Analogue) | Analogue rapide optimisé / Lispro | Eli Lilly | 3 à 4 hr | 6338.47 |
| Apidra (Analogue) | Glulisine | Sanofi Aventis | 4 à 6 hr | 4622.62 |
| Action intermédiaire (insuline et analogues) | | | | |
| Insudal Basal | Humaine Isophane | Saidal | 12 à 18 hr | 490.00 (2010) |
| Insuman Basal | NPH | Sanofi Aventis | 12 à 18 hr | ND |
| Umuline NPH | NPH | Eli Lilly | 12 à 18 hr | ND |
| Insulatard | NPH | Novo Nordisk | 12 à 18 hr | 1046.10 |
| Insulines bi-phasiques (début d'action rapide avec longue durée d'action) | | | | |
| Insudal Comb | Humaine 25% Isophane 75% | Saidal | 8 à 16 hr | 490.00 (2010) |
| Insuman Comb | Humaine 25% Isophane 75% | Sanofi Aventis | 8 à 16 hr | ND |
| Gensulin N | Humaine/Isophane | Bioton | 8 à 16 hr | ND |
| Jusline N | Humaine/Isophane | Julphar | 8 à 16 hr | ND |
| Insuline Mixtard | Mélange Rapide+NPH | Novo Nordisk | 10 à 18 hr | 1146.28 (2010) |
| Insuline Profil | Mélange Rapide+NPH | Eli Lilly | 10 à 18 hr | ND |
| Insuman Comb | Mélange Rapide+NPH | Sanofi Aventis | 10 à 18 hr | ND |
| Novomix | Mélange Rapide+NPH | Novo Nordisk | 10 à 18 hr | 5906.96 |
| Insuline Humalog Mix | Mélange Rapide+NPH | Eli Lilly | 10 à 18 hr | 6314.14 |
| Action lente | | | | |
| Levemir | Analogue lent/détémir | Novo Nordisk | 24 à 28 hr | 8850.38 |
| Basalog One | Analogue lente optimisée/glargine | Abdi Ibrahim | 24 à 36 hr | 6572.71 |
| Lantus | Analogue lente optimisée/glargine | Sanofi Aventis | 24 à 36 hr | 9163.02 |
| Abasaglar | Analogue lente optimisée/glargine | Eli Lilly | 24 à 36 hr | 6436.61 |

Le **tableau III-5** ci-dessus représente les différentes insulines disposant d'une AMM en Algérie et leurs prix approximatifs.

En premier lieu on va observer que LANTUS est généralement vendue à un prix de 9163.02 DA alors que ABASAGLAR présente un prix approximatif de 6436.61 DA qui met la différence entre les deux à 2726.41 DA.

En utilisant l'approche pharmaco-économique de minimisation des coûts dont la condition est l'équivalence en matière d'efficacité et sécurité qu'on a déjà démontré et en prenant le cas des patients utilisant une boîte par mois, le prix annuel devient 109956.24 DA et 77239.32 DA pour LANTUS et ABASAGLAR respectivement, mettant la différence nette entre les deux à une valeur de 32716.92 DA annuellement.

En extrapolant ces résultats on constate que la différence pendant 12 ans est de 392603.04 DA qui est équivalent au prix de 60 boîtes de ABASAGLAR. On déduit que le prix accordé pour traiter un patient pendant 12 ans par LANTUS est le même prix dépensé pour traiter 6 patients avec ABASAGLAR pendant la même période.

En utilisant la même méthode pour comparer NOVORAPID et APIDRA on déduit que le prix nécessaire pour traiter 1 patient par NOVORAPID pendant 9 ans est le même que celui requis pour traiter deux patients par APIDRA durant la même période.

IV.4. Expérience d'autres pays, potentielle économisation des coûts par utilisation des bio-similaires :

➤ *Prise en compte des aspects économiques quant à l'utilisation des bio-similaires :*

Ce n'est pas nouveau dans l'histoire du médicament que l'arrivée des bio-similaires contribue à la diminution de prix, comme dans le cas des médicaments génériques, le passage au médicament bio-similaire représente des économies non négligeables, en particulier dans le traitement des maladies chroniques ^[41]. Effectivement, les coûts des médicaments bio-similaires en Algérie sont inférieurs par rapport à leurs médicaments biologiques originaux.

En utilisant les bénéfices importants obtenus, lors d'utilisation des bio-similaires, on peut les réinvestir pour assurer une meilleure prise en charge des patients. Certains bio-similaires peuvent être beaucoup moins onéreux que leurs médicaments biologiques de référence. Plusieurs études pharmaco-économiques ont évalué le gain qu'engendre la prescription de médicaments bio-similaires ^[42] ^[43].

En 2019, au Canada, une étude a été réalisée pour mesurer les économies lors d'utilisation des bio-similaires INFLIXIMAB (INFLECTRA), FILGRASTIM et insuline Glargine ABASAGLAR. Elle montrait que dès l'utilisation d'ABASAGLAR au lieu de LANTUS dans la période qui s'étalait du 1^{er} juillet 2016 jusqu'au 30 juin 2018, on a économisé 2519961 dollars Canadian, et on évaluait qu'un gain de 29825236 dollars Canadian pouvait avoir lieu si on avait utilisé l'ABASAGLAR à 100% au lieu de LANTUS dans la même période.

De même, aux Etats-Unis, lorsqu'un médecin prescrit un médicament biologique classique il demande les programmes financiers d'aide aux patients, ce qui montre que le coût représente une problématique pour eux ^[44]. Une autre étude montre que plus de 21,3% des praticiens hospitaliers ont déclaré qu'ils indiqueront à leurs patients que les médicaments bio-similaires représentent une alternative qui génère des économies de santé ^[45].

Le cas de l'Irlande est intéressant, car l'argument financier a eu son importance pour les médicaments génériques. L'Irlande n'est passée au médicament générique qu'en 2013. Après de longues années d'une faible utilisation des génériques, l'augmentation des coûts de santé a provoqué ce basculement ^[46]. Malgré que la politique Irlandaise ne se positionne pas en faveur d'utilisation des médicaments bio-similaires de façon claire, le schéma semble se reproduire actuellement avec ces derniers, ainsi cette réservation de la part de l'autorité Irlandaise peut être reliée à la faible utilisation des bio-similaires ^[46]. Néanmoins, le système social Irlandais reconnaît l'accès aux soins facilité et la diminution des coûts du médicament qu'apportent les bio-similaires ^[45].

Une étude Française montre que les économies de coût sont la principale motivation des pharmaciens hospitaliers et officinaux Français pour soutenir l'adoption des bio-similaires ^[50].

En effet, L'argument économique n'est généralement pas le plus mis en avant par les agences étatiques, en revanche l'argument financier est très convainquant surtout pour les pays Européens ayant des problèmes budgétaires ^[51].

Il est important de souligner que les médicaments bio-similaires n'ont pas systématiquement un coût significativement réduit par rapport à leur médicament biologique de référence. Quand le médicament bio-similaire obtient une AMM, et afin de rester concurrents, les industriels produisent les médicaments biologiques de référence avec une réduction de leurs prix, ce qui accentue la concurrence du marché des médicaments ^[47]. Finalement, les économies de coûts sont le résultat escompté.

Pour montrer la potentielle minimisation des coûts par utilisation des bio-similaires en Algérie nous avons projeté notre micro-étude sur notre macro-étude, en utilisant les chiffres et les données fournis par la DG CNAS.

En premier lieu, nous avons calculé le pourcentage des différentes unités d'insuline et analogues (de différents types et marques) utilisés en insulinothérapie dans notre micro-étude, en projetant sur les chiffres réels fournis de la DG CNAS nous étions capables d'illustrer les résultats approximatifs des pourcentages d'unités des différentes insulines (et analogues) remboursées par la sécurité sociale dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU IV-2 présentation en nombre et pourcentage de consommation des différents bio-similaires d'insuline.

| | Nombre de bio-similaire/bio-médicament | Pourcentage |
|------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------|
| ABASAGLAR | 4 | 1,97% |
| ACTRAPID PENFILL | 4 | 1,97% |
| APIDRA | 21 | 10,34% |
| HUMALOG MIX | 2 | 0,99% |
| HUMALOG | 4 | 1,97% |
| INSULATARD 100 UI/ml flacon | 4 | 1,97% |
| LANTUS | 84 | 41,38% |
| LEVEMIR | 15 | 7,39% |
| MIXTARD 30 flacon | 4 | 1,97% |
| NOVOMIX | 30 | 14,78% |
| NOVORAPID | 31 | 15,27% |
| Total général | 203 | 100% |

Le **tableau III-6** montre une prédominance nette dans l'utilisation des analogues d'insuline d'action lente avec un pourcentage de 50.73%, où on marque l'utilisation de LANTUS en premier lieu avec un

pourcentage de 41.38% de la totalité des insulines utilisées en insulinothérapie, alors que son bio-similaire ABASAGLAR se trouve en dernière place avec un pourcentage de 1.97%.

Puis on trouve en deuxième lieu les analogues d'insuline d'action intermédiaire à un début d'action rapide avec un pourcentage de 15.76% et finalement on trouve les insulines d'action 'rapide, intermédiaire a début d'action rapide et intermédiaire' avec des pourcentages semblables de 1.97% pour chaque type.

Puis nous avons calculé, d'après les pourcentages obtenus, le nombre des unités approximatives remboursées de LANTUS et d'ABASAGLAR durant la période qui s'étale de 2016-2018.

Les résultats sont montrés dans le tableau suivant :

TABLEAU IV-3 présentation d'estimation de la différence entre la consommation de LANTUS et son bio-similaire ABASAGLAR (2016-2018)

| | pourcentage | Nombre d'unités 2016 | Nombre d'unités 2017 | Nombre d'unités 2018 | Nombre total d'unités (2016-2018) |
|----------------------|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|
| ABASAGLAR | 1,97% | 71797 | 80413 | 92475 | 244 685 |
| LANTUS | 41,38% | 1507737 | 1688665 | 1941965 | 5 138 367 |
| Total général | 100 % | 3 643698 | 4 080941 | 4 693083 | 12 417 722 |

De ce tableau **III-7**, on peut clairement remarquer une différence nette d'utilisation de LANTUS avec un nombre total estimé de 5138367 unités entre 2016 et 2018, en revanche seulement 244685 d'unités totales estimées d'ABASAGLAR étaient utilisées.

Ainsi de suite, nous avons calculé le prix total (en dinar Algérien) estimé des achats de médicament biologique princeps LANTUS en comparaison avec son bio-similaire ABASAGLAR, tout en calculant la différence en prix unitaire réellement économisé, le montant total approximatif supposé économisé lors d'utilisation de bio-similaire ABASAGLAR et le montant irréalisé qui pouvait être économisé lors d'utilisation d'ABASAGLAR à 100% par les patients.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU IV-4 présentation d'estimation de la différence entre le prix d'achat de LANTUS et son bio-similaire ABASAGLAR

| | Nombre d'unités (2016-2018) | Prix total des achats | Prix unitaire DZD | Montant moyen économisé par unité | Montant supposé économisé | Montant économisé estimé irréalisé |
|------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| ABASAGLAR | 244 685 | 1 574 936 622,71 | 6436,61 | 2726,41 | 667 109 387,94 | 14 009 297 146,77 |
| LANTUS | 5 138 367 | 47 082 966 223,63 | 9163,02 | 29,75% | | |

Les données du tableau indiquent qu'en Algérie une différence de prix de 2726.41 dinars algérien entre LANTUS et son bio-similaire ABASAGLAR est marquée, ce qui représente un pourcentage de 29.75%, si on projette cette différence de prix à l'échelle nationale en utilisant les données précédentes, on peut déduire qu'un gain approximatif de 667109387,94 dinars algériens est supposé fait durant la période entre 2016-2018. Ce chiffre peut se multiplier vers 14009297146,77 dinars algériens si une utilisation de 100% d'ABASAGLAR était appliquée en Algérie.

Une comparaison entre l'expérience de l'Algérie et celle de Canada dans l'adoption d'ABASAGLAR comme bio-similaire pour substituer l'analogue d'insuline LANTUS, était nécessaire pour une évaluation d'une éventuelle minimisation de coûts, et ceci entre nombre d'unités d'ABASAGLAR et LANTUS consommées, prix unitaire, montant moyen économisé par unité, montant total supposé économisé lors de la substitution de LANTUS par ABASAGLAR et montant estimé économisé lors d'une utilisation de ABASAGLAR à 100%.

Toutes ces comparaisons étaient faites en Dollars Canadiens (taux de change moyen de 2018) et illustrées dans le tableau qui suit :

| | Nombre d'unités (2016-2018) | Prix total des achats | Prix unitaire CAD | Montant moyen économisé par unité | Montant supposé économisé | Montant économisé estimé irréalisé |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| En Algérie | | | | | | |
| ABASAGLAR | 244 685 | 17 118 876 | 69,96 | 29,63 | 7 251 189 | 152 274 969 |
| LANTUS | 5 138 367 | 511 771 372 | 99,6 | 29,75% | | |
| Au Canada | | | | | | |
| ABASAGLAR | 619 155 | 9 402 061 | 15,19 | 4,07 | 2 519 961 | 29 825 236 |
| LANTUS | 7 328 068 | 141 135 286 | 19,26 | 21.1% | | |

Conclusion

V. Conclusion:

➤ *Sensibilisation des patients :*

Dans notre enquête auprès des officines, une partie de notre questionnaire était consacrée à l'intérêt du patient par la fluctuation des prix d'insuline. La totalité des patients ont répondu que cela ne leur concerne pas ni de près ni de loin.

Clairement ceci est dû au fait que notre échantillon englobe uniquement des patients assurés. La différence des prix ne leur fait pas hausser les sourcils parce qu'ils ne payent pas de leur propre poche.

C'est soit la caisse nationale d'assurance sociale ou la caisse nationale de sécurité sociale des non-salariés qui les couvrent.

Ces deux caisses s'alimentent de la cotisation des salariés en partie mais principalement du budget de l'état et elles consacrent un budget annuel énorme aux antidiabétiques et notamment à l'insuline pour parvenir aux besoins d'une population diabétique qui ne cesse de croître à un rythme effarant sachant que le taux de prévalence du diabète est passé de 8% en 2003, à 10% en 2012 pour atteindre 14.4% en 2017, ce qui évoque une forte progression du diabète parmi les Algériens.

C'est aussi clair que la santé de l'économie algérienne dépend fortement du niveau des prix des hydrocarbures qui ne cesse de diminuer mettant le pays à risque de crise économique qui va retentir énormément sur les recettes des caisses de sécurité sociale et c'était déjà le cas pour la Caisse Nationale des Retraites (CNR) qui a connu d'énormes difficultés financières mettant en danger sa pérennité.

Selon un bilan remis au journal El Watan par Noureddine Boudierba, spécialiste des questions sociales, le déficit de la caisse a dû atteindre 300 milliards de dinar algérien en 2017.

Les dépenses de caisses ne cessent d'augmenter en juxtaposition avec des recettes qui restent à un taux stable suggérant une diminution des soldes au cours des années ^[48].

Il faut que les patients prennent conscience de ce problème qui nous concerne tous et réagissent conformément parce qu'en fin de compte le plus affecté par l'effondrement des caisses est l'assuré.

Tableau V-1 Evolution de la situation financière des caisses de la sécurité sociale
(Unité: millions de dinars)

| | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|-----------------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|
| CNAS | | | | | | | | | | |
| Recettes | 217423 | 237280 | 290835 | 374138 | 477285 | 429840 | 459757 | 474944 | 482065 | 492340 |
| Dépenses | 191726 | 187104 | 209742 | 240607 | 280753 | 322523 | 374060 | 395395 | 400553 | 435227 |
| Solde | +25697 | +50176 | +81093 | +133531 | +196532 | +107317 | +85696 | +79549 | +81512 | +57113 |
| CASNOS | | | | | | | | | | |
| Recettes | 17146 | 19095 | 23668 | 25494 | 30789 | 35555 | 38572 | 43709 | 71780 | 63895 |
| Dépenses | 17497 | 17739 | 20236 | 23558 | 26619 | 31612 | 38196 | 41256 | 45349 | 49073 |

➤ *Lutte contre les promotions pharmaceutiques :*

L'industrie pharmaceutique fournit une contribution précieuse et légitime à la société. En même temps, elle opère une activité commerciale et ses profits dépendent fortement du marketing. Les entreprises pharmaceutiques remplissent simplement leur rôle d'agents économiques à but lucratif quand elles essaient de vendre davantage de médicaments à davantage de personnes, afin d'augmenter les bénéfices pour leurs actionnaires. Elles ont certains produits qui changent utilement la vie de certains patients, mais elles sont fondamentalement des commerçants qui essaient d'augmenter leurs bénéfices, plutôt que des organismes altruistes soucieux d'améliorer la santé publique.

Les prescripteurs se trouvent souvent piégés entre les besoins des patients et les priorités de santé publique d'une part, et les influences promotionnelles d'autre part. Ceci peut obscurcir le jugement et causer des distorsions à la fois dans la fourniture de soins et la conduite de la recherche médicale. Il en résulte une augmentation des coûts de soins de santé et des dommages pour les patients.

Dans les années 1940, un œstrogène de synthèse, le DIETHYLSTILBESTROL (DES), a fait l'objet de publicités dans le monde entier pour « empêcher les fausses couches » et dans le cas des grossesses normales, « pour rendre les bébés plus forts ». Le médicament était inefficace et les femmes qui l'ont pris ont développé un risque accru de cancer du sein et leurs filles, exposées in utero, ont développé des anomalies du système reproducteur et, dans certains cas, une forme rare de cancer du vagin. Dans les années 1970, des publicités dans des revues médicales au Canada délivraient aux médecins le message selon lequel les enfants « petits mangeurs » ou « perturbateurs » avaient besoin d'ATARAX. En 1990, le Medical Lobby for Appropriate Marketing, désormais nommé Healthy Skepticism a documenté la promotion d'E. Merck concernant ILVICO S pour prévenir les rhumes et la grippe chez les enfants de moins de cinq ans. ILVICO S combine de façon irrationnelle un antihistaminique, un décongestif, de la vitamine C, de la phénazone et du salicylate de sodium. Dans les années 1990, les délégués médicaux

de Parke-Davis ont illégalement assuré la promotion de la gabapentine (NEURONTIN) pour un grand nombre d'indications non autorisées.

Actuellement, de nombreux pays n'ont pas de régulation suffisante de la promotion pharmaceutique parce qu'ils ne disposent pas des ressources nécessaires. D'autres pays ont des systèmes de régulation médicale évolués, mais ils ne considèrent pas la régulation de la promotion pharmaceutique comme une priorité. Même dans les pays ayant une réglementation gouvernementale directe de la promotion pharmaceutique, les normes juridiques existantes ne sont pas appliquées. La plupart des associations de professionnels de santé (médecins, pharmaciens et autres) ayant des codes volontaires de bonnes pratiques ne les appliquent pas de façon active.

Pour répondre à cette problématique, les professionnels de santé doivent jouer un rôle actif dans leurs associations médicales afin de garantir des standards éthiques élevés pour les activités de l'association et celles de ses membres. Un individu peut également définir des règles éthiques pour sa pratique personnelle et rapporter les activités de marketing illégales dont il a connaissance à l'organisme de régulation compétent.

➤ *Encouragement de la production locale :*

En 2012 le laboratoire Novo Nordisk a signé un contrat avec Sidal pour produire les insulines Novo Nordisk dans l'unité où Sidal produit de l'insuline (INSUDAL) en flacons depuis 2006.

En 2019, de nouveau, un mémorandum d'entente est signé pour une joint-venture Novo Nordisk-Sidal pour une unité de production d'insuline à Boufarik (wilaya de Blida).

Le ministère de l'Industrie pharmaceutique dans un communiqué de presse diffusé le 04 mai 2022 a estimé que le laboratoire danois a failli à ses engagements en matière de production et d'approvisionnement du marché national en insuline.

Non seulement qu'en 2022, aucune production d'insuline n'a été réalisée par Novo nordisk en Algérie mais il reprend aussi le marché PCH (pharmacie centrale des hôpitaux) de Sidal par de l'importation.

Le communiqué affirme que l'état Algérien a mis en place toutes les conditions pour la réussite de projet en joint-venture notamment en accordant un terrain à Boufarik dans lequel a été réalisée uniquement une unité de montage de stylos servant à injecter l'insuline et toujours pas d'unité de production d'insuline.

En outre, les multiples réunions organisées au ministère de l'Industrie pharmaceutique depuis 2020 et les différents rapports de Sidal font ressortir des exigences de Novo Nordisk économiquement et

réglementairement inacceptables par Sidal notamment en s'arrangeant une majorité absolue et en proposant à Sidal des parts minoritaires, vouant ainsi à l'échec ce projet.

Il devient impératif de mentionner que le ministre de l'industrie pharmaceutique Dr BENBAHMED.L. déclare que le secteur de l'industrie pharmaceutique, fort de son potentiel et de son caractère stratégique, a été identifié comme un secteur clé en Algérie, pouvant être transformé d'un secteur budgétivore à un secteur créateur de richesses.

Dès l'instauration du ministère de l'industrie pharmaceutique en Juin 2020, le ministre assure à plusieurs reprises que son objectif principal est de promouvoir la production locale de produits pharmaceutiques, en vue de placer l'Algérie au premier plan de la production et de positionner le pays comme un hub régional dans le secteur ^[49].

La concrétisation de ces aspirations suite à la culmination des efforts fournis doit rester au premier plan des préoccupations de l'état algérien.

Ceci ne permettra pas uniquement d'alléger la dépendance à l'importation mais aussi de diminuer les dépenses de l'état pour la prise en charge des patients assurés et notamment diabétiques. Ceci permettra au même temps de créer des opportunités d'emploi sachant que près de 22% des jeunes pharmaciens diplômés se retrouvent au chômage selon une enquête portant sur la situation socioprofessionnelle des diplômés en pharmacie, menée par l'Association nationale des pharmaciens algériens (ANPA), sur une période d'un mois sur un échantillon de 3314 pharmaciens, qui a montré que plus de 80% des répondants considèrent qu'il est très difficile de trouver un emploi dans le secteur pharmaceutique.

Les résultats de l'enquête ont montré également que 37% des pharmaciens, soit 1,2% de l'ensemble, se tournent vers d'autres professions, en dehors du secteur de la pharmacie et de la santé. Il faut aussi signaler qu'entre 2015 et 2019, le nombre des pharmaciens diplômés a augmenté de 16% et celui des pharmaciens sans emploi de 34% ce qui signifie que la vitesse d'augmentation du taux de chômage est supérieure à celle du nombre de diplômés ^[50].

➤ *Fixation de tarif de référence :*

Selon notre enquête menée au niveau de la CNAS on a constaté que celle-ci joue un rôle important même si obscur dans la politique tarifaire Algérienne.

On a constaté aussi qu'il n'existe pas de tarif de référence pour l'insuline.

En excluant les diabétiques qui sont sous traitement depuis des années et qui ne veulent peut-être pas bouleverser leur rythme quotidien par un changement radical de prescription, notre meilleure solution

demeure la fixation d'un tarif de référence bien étudié pour les nouveaux diabétiques à partir d'une date donnée.

Ceci obligera ces patients de choisir l'alternative la moins chère assurant le même effet thérapeutique ce qui concrétisera notre étude pharmaco-économique de minimisation des coûts.

Il faut aussi mentionner que l'instauration de tarif de référence en Algérie permet la régression des prix des princeps et des génériques et ça sera aussi le cas pour les molécules originales et les bio-similaires et ceci selon un article scientifique publié dans la revue d'économie industrielle en 2015 ^[51].

Ceci ne permettra pas uniquement d'enrichir les caisses d'assurance des médicaments mais aussi d'améliorer l'accès des patients non assurés à cette molécule vénérée qui leur est trop coûteuse.

Notre étude a été couronnée par les déclarations du ministre de l'industrie pharmaceutique BENBAHMED .L. dans un article du journal EL-Bilad du 02 Juillet 2022, portant sur le budget consacré pour le remboursement de l'analogue d'insuline lente LANTUS qui atteint chaque année plus de 120 million d'euro, et il a proposé comme issue, l'initiation de l'utilisation de bio-similaires de LANTUS ainsi qu'il a insisté sur l'encouragement de la production locale.

Références :

1. <https://www.federationdesdiabetiques.org/>
2. Keddari., M. (2006). Quarante ans d'expérience dans le traitement du diabète de type 1 de l'enfant à Alger.
3. D.K. El Watan. Pour sauver Insudal de Sidal : les importations d'insuline bloquées.
4. S.H. Liberté Algérie. Sanofi Aventis introduit une nouvelle forme d'insuline.
5. Gary Scheiner, Think like a pancreas.
6. Semmani., N. Boughani., S. (2013). Effet de l'insuline sur la capture de glucose par les spermatozoïdes et les globules rouges humains. Mémoire de fin de cycle.
7. <https://www.diabetes.org/>
8. Magnan et al. (2006). Production et sécrétion de l'insuline par la cellule B pancréatique.
9. <http://ceed-diabete.org/>
10. Lebreton., F. (2014). Signaux électriques des îlots pancréatiques enregistrés sur matrices de microélectrodes . Thèse de doctorat.
11. <http://www.madehow.com/Volume-7/Insulin.html>
12. <http://www.omedit-centre.fr/>
13. El Hargui., I. (2019). La pharmacoéconomie des dispositifs médicaux. Mémoire de fin d'études.
14. <https://fap.dz/fap-ispor/>
15. <https://www.ispor.org>
16. Rascati., K.L. Essentials of Pharmacoeconomics
17. Rai., M. , Goyal., R. (2018). Pharmacoeconomics in healthcare
18. Bootman.,J.L , McGhan., W.F , Townsend., R.J . (2006). Pharmacoeconomics: Historical Perspective. Annals of Pharmacotherapy.
19. El Asri., J. (2014). Pharmacoéconomie : Bases réglementaires, méthodologiques et applications. Mémoire de fin d'études.
20. Conférence RR du 2015 sur : Le système de santé Algérien face à la transition sanitaire : prise en charge et financement.
21. Wenying.Y (2010) Prevalence of diabetes among men and women in china
22. Ricordeau.P (2008) L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine
Gale.E.A (2001) Diabetes and gender
23. Touhami M. (2019) Évolution épidémiologique du diabète de type 1 chez l'enfant : données du registre du département d'Oran, Algérie, 1973–2017
24. Guifeng.X (2018) Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study
25. <https://www.kff.org>
26. <https://www150.statcan.gc.ca>

27. <https://www.cdc.gov/diabetes/library/reports/reportcard/diabetes-in-youth.html>
28. <https://who.int>
29. Bullard KM, Cowie CC, Lessem SE, et al. (2016) Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults by Diabetes Type.
30. Zaoui.S et al (2007) Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien)
31. Diabetes.org.uk
32. <https://solidarites-sante.gouv.fr/>
33. Sarkar.S et al (2021) Trends in Insulin Types and Devices Used by Adults With Type 2 Diabetes in the United States, 2016 to 2020
34. <https://www.has-sante.fr/>
35. Jones.R. (2000) Insulin glargine Aventis Pharma.
36. Bohineust.A Le Figaro (2014) Sanofi attaque Eli Lilly pour défendre son Lantus
37. C.B. L'usine Nouvelle (2015) Sanofi et Eli Lilly concluent un accord concernant le Lantus SoloSTAR
38. <https://www.cnpm.org.dz/>
39. <https://www.fda.gov/>
40. Comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre. Projet collaboratif OMS et action internationale pour la santé
41. Colbert RA, Cronstein BN. Biosimilars: the debate continues. Arthritis Rheum. oct 2011;63(10):2848-50
42. Mansell. K. Potential cost-savings from the use of the biosimilars filgrastim, infliximab and insulin glargine in Canada: a retrospective analysis
43. Grabowski D, Henderson B, Lam D, Keystone EC, Thorne C, Jamal S, et al. (2015) Attitudes towards subsequent entry biologics/biosimilars: A survey of Canadian rheumatologists.
44. Hemmington A, Dalbeth N, Jarrett P, Fraser AG, Broom R, Browett P, et al. (2017) Medical specialists' attitudes to prescribing biosimilars.
45. Pharmaceutical Prices, Prescribing Practices and Usage of Generics
46. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret M-C, Levêque D, Sordet C, Sibia J, et al. (2016) Rheumatologists' Perceptions of Biosimilar Medicines Prescription: Findings from a French Web-Based Survey.
47. Inotai A, Csanadi M, Petrova G, Dimitrova M, Bochenek T, Tesar T, et al. Patient Access, Unmet Medical Need, Expected Benefits, and Concerns Related to the Utilisation of Biosimilars in Eastern European Countries: A Survey of Experts.
48. Saley Moussa.S, Souley Nahalla.A (2019) Financement de la sécurité sociale en Algérie : état des lieux et perspectives (mémoire de fin d'études)
49. <https://www.miph.gov.dz/>
50. Kourta.D. El Watan, Près de 22% des jeunes pharmaciens diplômés au chômage
51. Snoussi.Z. (2015) Tarif de référence et entrée des génériques : l'impact sur les prix des médicaments en Algérie.