

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOULOU
MAAMERI TIZI OUZOU
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة مولود معمري
تيزي وزو
كلية الطب
قسم الصيدلة

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES EN VUE DE
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu le :16 /10/2022

Intitulé du mémoire :

Etude pharmaco-économique des thérapies ciblées injectables du cancer colorectal

Rédigé par :

Bakdache Monir

Benouioua Aymen

Sahraoui Si Ahmed

Le Jury:

President: DR : A. NAMANI Maitre-Assistante en pharmacologie au CHU de Tizi-Ouzou

Examineur : DR.M.AIT AMEZIANE Assistante en hydro-bromatologie au CHU de Tizi-Ouzou

Promotrice : DR : S.TAZEKRITT Assistante en pharmacologie au CHU de Tizi-Ouzou

Année 2021/2022

Remerciements

Après avoir rendu grâce à dieu le tout puissant et le miséricordieux nous tenons à remercier vivement tous se qui, de près ou de loin ont participant à la rédaction de ce projet, il s'agit plus particulièrement de :

Notre promotrice, Docteur TAZEKRRIT SALIHA, pour sa patience, son écoute, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.

**Nous adressons aussi notre vif remerciement aux :
DR.A.NAMANI de nous avoir honorés en présidant ce jury
DR.M.AIT AMEZIANE pour le temps qu'elle a consacré à l'examination de notre travail.**

Enfin, nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous qui nous ont enseigné.

Dédicaces

Je dédie ce Modeste Travail

A mon adorable mère AICHA, ma raison d'être, ma raison de vivre, la lanterné qui éclaire mon chemin et m'illumine de douceur et d'amour.

A mon cher père SMAIL, en signe d'amour, de reconnaissance et gratitude pour tous les soutiens et les sacrifices dont il a fait preuve à mon égard.

A mes chères Khaled, Abd Allatif, Diaa Eddin, Rahma, Ibtihal, aucun mot ne pourra décrire Vos appuies et votre encouragement.

A mes grands-mères MESSOUDA et OUERDIA, mes oncles ABD ESSLAM et ADEL, mes tantes, mes cousins et mes cousines Merci pour votre amour et vos encouragements.

A tous mes très chers amis, Imad.G, Imad.kh, Wahid.S, Said.B, Abdo.R, Karim.S et Djalil en témoignage de l'amitié sincère qui nous a liées et des bons moments Passés ensemble, je dédie ce travail à vous souhaitant un avenir radieux et plein de bonnes promesses.

A tous les gens qui ont cru en moi et qui me donnent l'envie d'aller en avant, Je vous remercie tous, vos soutiens et vos encouragements me donnent la force de continuer.

Sans oublier mon trinôme MOUNIR et AYMEN pour leurs soutiens moral, leurs patiences et leur compréhension tout au long de ce projet.

SID AHMED

Dédicaces

Je dédie ce Modeste Travail

A mon adorable mère MESSOUDA, ma raison d'être, ma raison de vivre, la lanterné qui éclaire mon chemin et m'illumine de douceur et d'amour.

A mon cher père ABD ELKARIM, en signe d'amour, de reconnaissance et gratitude pour tous les soutiens et les sacrifices dont il a fait preuve à mon égard.

A mes chères Mohamed, Boumediene, Souhila, aucun mot ne pourra décrire Vos appuies et votre encouragement.

A tous mes amis, en témoignage de l'amitié sincère qui nous a liées et des bons moments Passés ensemble, je dédie ce travail à vous souhaitant un avenir radieux et plein de bonnes promesses.

A tous les gens qui ont cru en moi et qui me donnent l'envie d'aller en avant, Je vous remercie tous, vos soutiens et vos encouragements me donnent la force de continuer.

Sans oublier mon trinôme MOUNIR et SID AHMED pour leurs soutiens moral, leurs patiences et leur compréhension tout au long de ce projet.

AYMEN

Dédicaces

Je dédie ce Modeste Travail

A mon adorable mère SAIDA, ma raison d'être, ma raison de vivre, la lanterné qui éclaire mon chemin et m'illumine de douceur et d'amour.

A mon cher père ABD ALLAH, en signe d'amour, de reconnaissance et gratitude pour tous les soutiens et les sacrifices dont il a fait preuve à mon égard.

A mes chères Nariman, Feriel, Nawal, aucun mot ne pourra décrire Vos appuies et votre encouragement.

A mes très chers amis, Abd Eslam R, Djamel M, Lamara O et Ibrahim G, en témoignage de l'amitié sincère qui nous a liées et des bons moments Passés ensemble, je dédie ce travail à vous souhaitant un avenir radieux et plein de bonnes promesses.

A tous les gens qui ont cru en moi et qui me donnent l'envie d'aller en avant, Je vous remercie tous, vos soutiens et vos encouragements me donnent la force de continuer.

Sans oublier mon trinôme AYMEN et SID AHMED pour leurs soutiens moral, leurs patiences et leur compréhension tout au long de ce projet.

MOUNIR

Table des matières

Remerciements.....	XX
Dédicaces.....	XX
Tables des matières.....	XX
Liste des tableaux.....	XX
Liste des figures.....	XX
Liste des abréviations.....	XX
Introduction.....	1
Revue bibliographique	
Chapitre I : Cancers	
1. Généralités sur les cancers	2
1.1. Définition	2
1.1.1. Tumeur	2
1.1.2. Cancer.....	2
1.2. Epidémiologie et facteurs de risques	2
1.2.1. Dans le monde	2
1.2.2. En Algérie	3
1.2.3. Facteurs de risques	4
2. Etapes de la cancérogenèse	5
2.1. Initiation et promotion.....	5
2.2. Progression (envahissement locorégional).....	5
2.3. Dissémination	6
3. Classification des cancers	6
3.1. Classification anatomopathologique.....	6
3.2. Classification TNM.....	7
4. Diagnostic et surveillance de pathologies tumorales	8
4.1. Examen clinique	8
4.2. Examen radiologique	9
4.3. Examen anatomopathologique	9
4.4. Marqueurs biologiques.....	9
4.5. Récepteurs hormonaux	10
5. Thérapies anticancéreuses	10
5.1. Principes généraux	10
5.2. Locorégionale	10
5.2.1. Chirurgie	10
5.2.2. Radiothérapie	11

5.3. Systémique	11
5.3.1. Chimiothérapie	11
5.3.2. Thérapies ciblées	12
5.3.3. Immunothérapie	13
5.3.4. Hormonothérapie	14

Chapitre II : biothérapie en oncologie

1. Aperçu général sur des biothérapies	15
1.1. Définition	15
1.2. Historique	15
1.3. Champs d'applications	16
1.4. Différentes classes de biothérapies	16
1.4.1. Biothérapies cellulaires	16
1.4.2. Biothérapies géniques	17
1.4.3. Thérapies moléculaires	17
2. Biothérapies des cancers	17
2.1. Définition	17
2.2. Anticorps monoclonaux	18
2.3. Classification des biothérapies du cancer	20
2.3.1. Antiangiogéniques	20
2.3.2. Inhibiteurs de la tyrosine kinase	22
2.3.3. Inhibiteurs de la voie mTor	23
2.3.4. Inhibiteurs de BRAF	24
2.3.5. Cytokines	24
2.3.6. Vaccins anti cancers	25
2.3.7. Transfert des cellules adoptives	27
2.4. Effets indésirables (EI) des biothérapies anticancéreuses	28

Chapitre III : pharmaco-économie

1. C'est quoi une étude pharmaco-économique ?	31
2. Naissance de la pharmaco-économie	31
3. Intérêts d'une étude pharmaco-économique	31
4. Limites des études pharmaco-économiques	32
5. Etudes des coûts	33
5.1. Type des coûts	33

5.2. Evaluation des coûts.....	33
5.2.1. Etude des bénéfiques	33
6. Différentes approches en pharmaco-économie.....	34
6.1. Minimisation des coûts	34
6.2. Analyse Coûts-efficacité (ACE).....	34
6.3. Analyse coûts-utilités	34
6.4. Analyse coût-conséquence.....	35
6.5. Analyse Cout-bénéfice	35
7. Eléments essentiels de méthodologie d'une étude pharmaco-économique.....	36
7.1. Identification des stratégies	36
7.2. Point de vue adopté.....	36
7.3. Choix de comparateur	37
7.4. Mesure des effets sur la santé	37
7.5. Présentations des résultats	37
7.6. Plan cout efficacité	38
7.7. Plan des résultats désagrégés	39
7.8. Validité des résultats – analyse de sensibilité	39
Partie pratique	
1. Objectifs de l'étude	41
2. Matériels	41
3. Méthodes	41
3.1. Type de l'étude.....	41
3.2. Lieu de déroulement de l'étude	41
3.3. Choix du comparateur.....	41
3.4. Déroulement de l'étude	42
4. Résultats et discussion	43
4.1. Présentation des trois anticorps monoclonaux.....	43
4.2. Bilan pré-thérapeutique et coûts engagés	44
4.3. Evaluation du coût de traitement	46
4.4. Estimation des coûts de prémédication durant une année.....	49
4.5. Etude de l'efficacité des traitements	51
4.5.1. Efficacité de Panitumumab vs Cétuximab.....	51
4.5.2. Efficacité de Cétuximab vs Bevacizumab.....	52
4.5.3. Analyse Coût/ Efficacité	53

4.5.4. Analyse coût / bénéfices	56
4.5.5. Analyse coût conséquence.....	60
Conclusion	78

Références bibliographiques :

Annexes :

Annexe 01 : Classification CCRm selon la taille et la profondeur de la tumeur

Annexe 02 : Classification du CCRm selon l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques

Annexe 03 : Classification du CCm selon la présence ou non de métastases

Annexe 04 : Description des médicaments étudiés

Liste des tableaux

Tableau n° 1: Classification TNM des cancers.	8
Tableau n° 2: Différents ACM anti tumoraux. [46]	20
Tableau n° 3: Indications des antiangiogéniques. [47][48]	22
Tableau n° 4: Types d'inhibiteurs de tyrosine kinase. [50] [51] [52] [53] [54][55]	23
Tableau n° 5: vaccins contre le VPH. [71] [72]	26
Tableau n° 6: Effets indésirables des biothérapies anticancéreuses. [86] [87] [88] [89] [90][91]	28
Tableau n° 7: Représentation des résultats d'une étude pharmaco-économique.....	39
Tableau n° 23 : Résumés des caractéristiques des ACM du CCRm.	43
Tableau n° 24 : Coûts des bilans prétraitements du cétuximab, bevacizumab et panitumumab.	45
Tableau n° 25: Coûts engagés pour le traitement du cancer colorectal par Cétuximab.	47
Tableau n° 26 : Coûts engagés pour le traitement du cancer colorectal par Bevacizumab.	48
Tableau n° 27 : Coûts engagés pour le traitement du cancer colorectal par panitumumab.	49
Tableau n° 28 : Coûts de prémédication recommandée pour les trois ACM.	50
Tableau n° 29 : survie globale et la survie sans progression de CETUXIMAB VS PANITUMUMAB. ..	52
Tableau n° 30: Survie globale et survie sans progression de CETUXIMAB et de BEVACIZUMAB en association avec une chimiothérapie FOLFORI/FOLFOX.	52
Tableau n° 31 : Résultats de l'analyse cout/Efficacité bevacizumab vs cétuximab.	54
Tableau n° 32 : Résultats de l'analyse cout/efficacité panitumumab vs cétuximab.	55
Tableau n° 33 : Analyse coût /bénéfice bevacizumab vs cétuximab.....	57
Tableau n° 34: Bénéfices et coûts du traitement bevacizumab vs cétuximab.	58
Tableau n° 35: Analyse coût bénéfice panitumumab vs cétuximab.	59
Tableau n° 36: cout de la prise en charge de toxicité pulmonaire du bevacizumab.	61
Tableau n° 37: Cout de la prise en charge de la toxicité digestive sous bevacizumab.	61
Tableau n° 38: Cout de prise en charge de la toxicité cutanée du bevacizumab.	62
Tableau n° 39: Cout de prise en charge des toxicités spécifiques du bevacizumab.	62
Tableau n° 40: Cout de prise en charge des effets indésirables cardiovasculaire sous cétuximab.....	64
Tableau n° 41: Cout de prise en charge des effets indésirables pulmonaires sous cétuximab.	64
Tableau n° 42: Cout de prise en charge de la toxicité digestive de cétuximab.	65
Tableau n° 43: Cout de prise en charge de la toxicité cutanée du cétuximab.	65
Tableau n° 44: Cout de prise en charge de la toxicité spécifique au cétuximab.	66

Liste des figures

Figure 1: Cellule cancéreuse observé sous un microscope électronique.....	2
Figure 2: Nombre de cas attribuables à chaque facteur de risque.	5
Figure 3: étapes de la cancérogénèse.	6
Figure 4: Action des thérapies ciblées.....	12
Figure 5: Immunothérapie active et passive.....	13
Figure 6:Structure d'un anticorps.....	18
Figure 7: Mécanismes impliqués dans la mise en place d'une réponse immunitaire mémoire par les ACM anti-tumoraux.	20
Figure 8: Principales étapes impliquées dans l'activation des cellules endothéliales (angiogenèse).	22
Figure 9: Transfert des cellules adoptives.	28
Figure 10: Représentation des stratégies en fonction de leur efficacité et leur cout comparer à un programme de référence x.	32
Figure 11: Synthèse des composantes d'une évaluation pharmaco économique.	36
Figure 12: Représentation schématique des résultats d'une analyse coût-efficacité comparant deux stratégies thérapeutiques.....	38
Figure 13 : Représentation les traitements actuellement disponibles pour la prise en charge de CCR.....	42

Liste des abréviations

ACM : Anticorps Monoclonal

ACU : Analyse Coût-Utilité

ACE : Analyse Coût-Efficacité

ACB : Analyse Coût-Bénéfice

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ARN : Acide RiboNucléique

ADCC : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps

BN : Bénéfice Net

BMN : Bénéfice Monétaire Net

BSN : Bénéfice Sanitaire Net

BU : Bandelettes Urinaire

CDC : Cytotoxicité dépendante du complément

CAM : Complexe d'Attaque membranaire

CCRM : Cancer colorectal métastatique

CHC : Cancer Hépatocellulaire

CI : Complexe Immun

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

EGFR: Epidermal growth factor receptor

EI : Effet Indésirable

FC : Fragment Constant

FV : Fragment Variable

FDA : Food Drug Administration

FOLFOX : Folate de calcium et oxaliplatine

FOLFIRI : Folate de calcium et irinotecan

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Hazard Ratio

INEAS : Institut National d'Excellence en Santé et Service sociaux

IC: Intervalle de confiance

ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio

IL2 : Interleukine2

INFs : Intérférons

Inserm : Institut National de Santé et de Recherche Médicale

ITK : Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin

NK: Natural Killers

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDGF: Platelet Derived Growth Factor

PVH: Papiomavirus Humain

QALY: Quality Adjusted Life Years

SG: Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression

SAOM : Société Algérienne d'Oncologie

UICC : Union internationale contre le cancer

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VHB : Virus de l'Hépatite B



Introduction

Introduction

Le cancer est un terme connu depuis l'Antiquité et l'un des premières causes de mortalité dans le monde, [1] deuxième cause de mortalité en Algérie [2]. Une prise en charge globale et adéquate est l'un des objectifs des oncologues.

Depuis des années la prise en charge d'un cancer a connu des progrès considérables ceci est la conséquence de mise sur le marché des médicaments innovants ciblant de manière spécifique les cellules tumorales d'où la naissance des thérapies ciblées.

Les anticorps monoclonaux font parties des traitements anticancéreux essentiellement les antiangiogéniques (anti VEGF) et les anti EGFR. [3]

En Algérie l'utilisation des anticorps monoclonaux dans le traitement des cancers colorectaux (CCR) a pris une place importante dans les stratégies thérapeutiques du CCR ; ces traitements comportent : le CÉTUXIMAB ; le PANITUMUMAB et le BEVACIZUMAB.

Bien que ces molécules aient conduit à des résultats positifs sur la survie, elles ont apporté avec elles une série de défis, notamment des conditions d'utilisation, de toxicité, de suivi ; qui va être traduit en termes de coût soit pour le patient soit pour la société.

Chaque année les dépenses de santé augmentent face à des ressources limitées, cela impose un problème pour le personnel de santé et pour la société qui désire réguler ses dépenses.

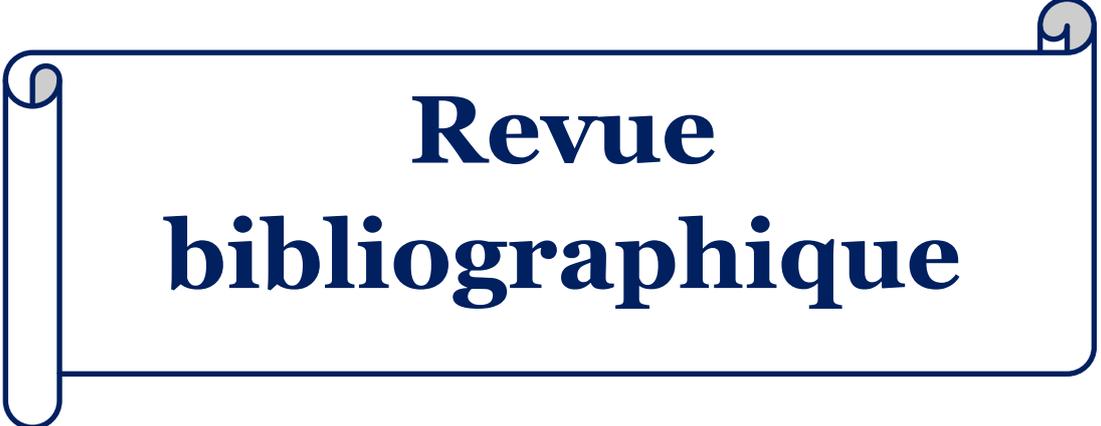
L'évaluation pharmaco-économique a pris sa place dans le domaine de santé pour être le meilleur juge entre les stratégies médicales existantes.

Maintenant-elle est devenue nécessaire d'évaluer, juger, éliminer, substituer et comparer ces nouvelles stratégies en évaluant les coûts par rapport à leurs conséquences en termes d'efficacité, toxicité et qualité de vie.

Dans le cadre de notre étude réalisée au niveau du CHU TIZI OUZOU nous nous intéressons à l'évaluation pharmaco-économique du traitement du CCR à base des anticorps monoclonaux : CETUXIMAB / BEVACIZUMAB / PANITUMUMAB.

L'objectif principal de notre travail est de définir l'anticorps monoclonal permettant une meilleure prise en charge des patients atteints du CCR tout en minimisant les coûts du traitement.

Nous initions notre mémoire par une revue bibliographique portant sur : les cancers, les biomédicaments et la pharmaco-économie.



**Revue
bibliographique**



Chapitre I : **Cancers**

1. Généralités sur les cancers

1.1. Définitions

1.1.1. Tumeur

Selon l'institut national du cancer, une tumeur est une grosseur plus ou moins volumineuse due à une multiplication excessive de cellules normales (tumeur bénigne) ou anormales (tumeur maligne). Les tumeurs bénignes (comme par exemple les grains de beauté, les verrues...) se développent de façon localisée sans altérer les tissus voisins. Les tumeurs malignes (cancer) ont tendance à envahir les tissus voisins et à migrer dans d'autres parties du corps, produisant des métastases. [4]

1.1.2. Cancer :

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) « un cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide des cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases ». [5]

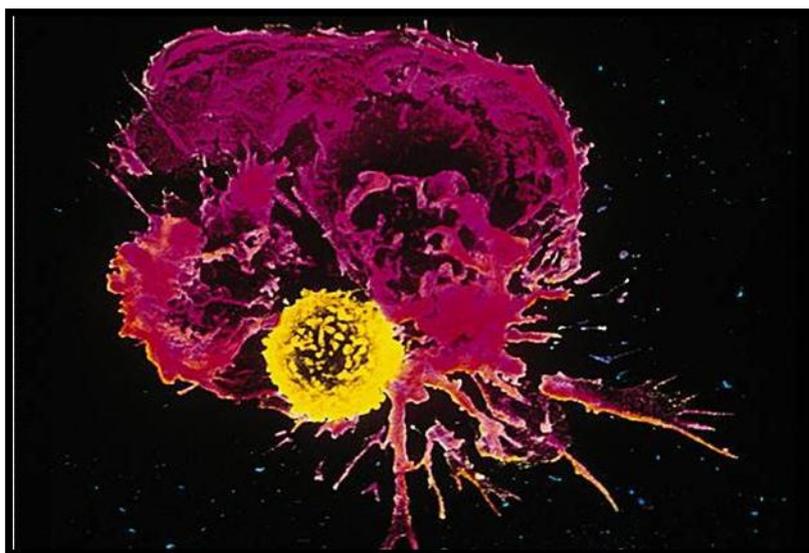


Figure 1: Cellule cancéreuse observé sous un microscope électronique. [5]

1.2. Epidémiologie et facteurs de risques

1.2.1. Dans le monde

Selon l'OMS une estimation en 2020 a été faite sur le fardeau mondial du cancer montre que le nombre de personnes atteintes d'un cancer a atteint 19,3 millions de cas et 10 millions de décès en 2020. [6]

D'après le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) un homme sur cinq et une femme sur six dans le monde développeront un cancer au cours de leur vie, et un

homme sur huit et une femme sur 11 meurent de cette maladie. A l'échelle mondiale, le nombre total de personnes vivant avec un cancer dans les cinq ans suivant le diagnostic, appelé prévalence à cinq ans, est estimé à 43,8 millions. [6]

Les tendances mondiales montrent que pour les hommes et les femmes combinés, près de la moitié des nouveaux cas et plus de la moitié des décès par cancer dans le monde en 2018 surviennent en Asie, en partie parce que la région concentre près de 60 % de la population mondiale.

L'Europe concentre 23,4 % du total des cas de cancer dans le monde et 20,3 % des décès dus au cancer, alors qu'elle ne représente que 9 % de la population mondiale.

Les Amériques comptent 13,3 % de la population mondiale mais concentrent 21 % de l'incidence et 14,4 % de la mortalité dans le monde. Contrairement aux autres régions du monde, les proportions de décès par cancer en Asie et en Afrique (57,3 % et 7,3 %, respectivement) sont plus élevées que les proportions de cas d'incidence (48,4 % et 5,8 %, respectivement), car ces régions enregistrent d'une part une fréquence plus élevée de certains types de cancer associés à un pronostic plus défavorable et, d'autre part, des taux de mortalité eux aussi plus élevés, en plus d'un accès limité aux services diagnostiques et aux traitements opportuns dans de nombreux pays. [6]

Les cancers du poumon, du sein et du côlon rectum sont les trois principaux types de cancer en termes d'incidence et se classent parmi les cinq premiers en termes de mortalité (premier, cinquième et deuxième, respectivement). Pris ensemble, ces trois types de cancer sont responsables d'un tiers de l'incidence du cancer et de la mortalité dans le monde.

L'augmentation estimative de l'incidence des cancers d'ici à 2030, comparée à 2008, sera plus importante dans les pays à revenu faible (82%) que dans les pays à revenu élevé (40%). [6]

1.2.2. En Algérie

Le réseau national des registres des tumeurs, divisait le territoire national en trois secteurs, l'est, l'ouest et le centre jusqu'à 2015. Puis, une initiative de faire des registres pour chaque wilaya du pays a été faite. [7]

Selon des études réalisées en 2018 par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC), qui dépend de l'OMS a montré qu'il y a eu 53076 nouvelles personnes touchées par le cancer et plus de 29000 décès en Algérie. [8]

Des tendances défavorables de l'incidence ont été observées pour le cancer en algérie nécessité de renforcer les efforts dans le domaine de la prise en charge et la prévention. [9]

1.2.3. Facteurs de risques

Les cancers sont des maladies multifactorielles. L'étude des mécanismes biologiques qui sont à l'origine des cancers (ou cancérogenèse) a permis d'identifier un certain nombre de facteurs qui augmentent le risque de cancer. On dissocie généralement les facteurs de risque en trois groupes :

1) Liés au manque d'hygiène de vie

- ✚ Le tabac : le principal facteur de risque de cancer connu ;
- ✚ La consommation d'alcool ;
- ✚ L'alimentation : Certaines habitudes alimentaires sont également impliquées dans la survenue des cancers ;
- ✚ L'exposition excessive aux ultra-violets (UV) ;
- ✚ L'obésité et la sédentarité. [10]

2) Liés à l'environnement

- ✚ L'exposition aux polluants d'origine physique (ex radiations ionisantes) ou chimique (ex produits benzéniques), surtout en milieu professionnel ;
- ✚ Les agents infectieux : comme les papillomavirus humains (HPV) ; virus de l'Epstein Barr (EBV) et les virus des hépatites B et C. [10]

3) Liés à l'individu

- ✚ L'âge : l'avancée en âge augmente la probabilité d'avoir un cancer ;
- ✚ Les hormones : l'imprégnation hormonale de l'organisme au cours de la vie peut modifier le risque de certains cancers, essentiellement le cancer du sein ;
- ✚ Une origine héréditaire : il existe des mutations génétiques transmissibles au sein des familles qui augmentent le risque de développer certains cancers : les mutations congénitales. Ces mutations sont présentes dès la naissance et se retrouvent dans toutes les cellules de l'organisme. Être porteur d'une mutation sur l'un de ces gènes ne se traduit pas systématiquement par l'apparition d'un cancer, mais augmente le risque d'en développer un, par exemple, chez une femme porteuse d'une mutation sur le gène *BRCA1* ou du *BRCA2*, le risque de cancer du sein est élevé. [10]

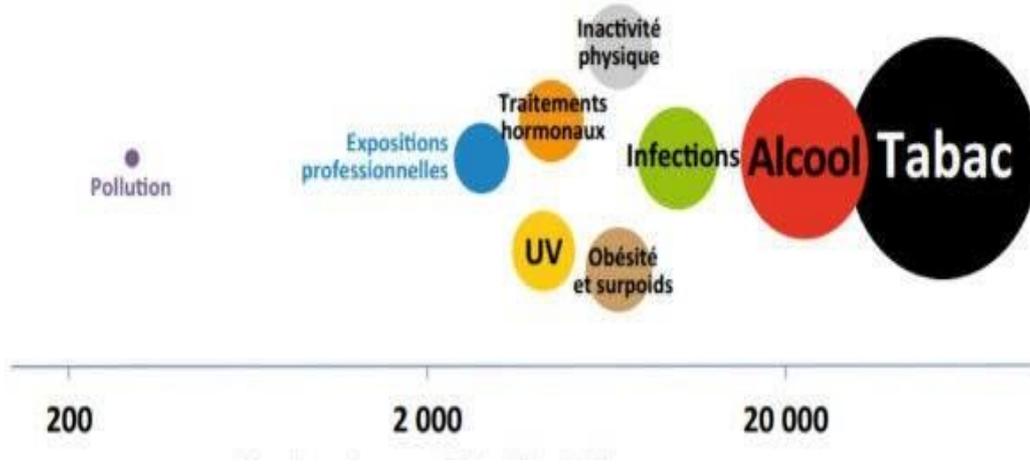


Figure 2: Nombre de cas attribuables à chaque facteur de risque. [10]

2. Etapes de la cancérogenèse

2.1. Initiation et promotion

L'initiation correspond à des modifications du génome des cellules normales qui leur confèrent des propriétés échappant à la régulation cellulaire comme l'altération de l'ADN lors de la réplication et les modifications causées par des facteurs oncogènes (ex radicaux libres ; virus...etc). Les mutations sont transmises à la cellule dérivée de la cellule "naïve", à condition qu'elle ne meure pas et que les modifications de l'ADN ne soient pas réparées. [11]

La promotion correspond à la prolifération de la cellule initiée qui va conduire au développement de cellules mutées, elle est relativement longue, les facteurs de croissance, les hormones, l'alimentation vont déréguler les mécanismes qui contrôlent la multiplication cellulaire grâce à leur action répétitive. [11]

2.2. Progression (envahissement locorégional)

Un cancer peut envahir dans le tissu voisin ou se propager dans des tissus ou organes adjacents ou éloignés. Il peut également se propager à travers le système lymphatique, ce qui est typique dans le cas des carcinomes. Par exemple, un cancer du sein se propage en général dans les ganglions voisins de l'aisselle. Ce n'est que par la suite qu'il se propage dans des sites éloignés. La tumeur peut aussi se propager par l'intermédiaire du réseau sanguin. Ce type de propagation est typique des sarcomes. [12]

2.3. Dissémination

La dissémination consiste en une séquence d'événements aboutissant à l'invasion par des cellules cancéreuses de tissus situés à distance de la tumeur primitive. Deux phénomènes biologiques intrinsèquement liés au développement tumoral facilitent la dissémination des cellules cancéreuses dans l'organisme et favorisent la formation de métastases, à savoir la diversité génétique des cellules cancéreuses au sein d'une tumeur donnée, qui découle de leur instabilité génétique et des expansions clonales successives, et la plasticité cellulaire transmise aux cellules par des signaux micro-environnementaux. La diversité génétique augmente la probabilité de sélectionner des cellules intrinsèquement résistantes aux contraintes biologiques et physiques rencontrées lors de la dissémination métastatique, tandis que la plasticité cellulaire donne aux cellules la capacité de s'adapter aux conditions de stress et aux changements du microenvironnement. [13]

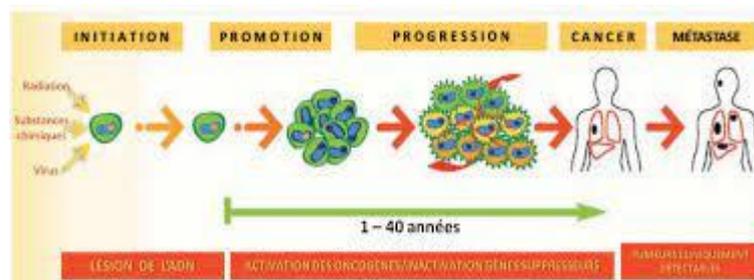


Figure 3: étapes de la cancérogénèse. [13]

3. Classification des cancers

3.1. Classification anatomopathologique

Aussi appelée grade de la tumeur, définit l'apparence des cellules cancéreuses qu'on compare à celle des cellules normales et saines.

Pour déterminer le grade du cancer, un pathologiste examine un échantillon de tissu prélevé sur la tumeur au microscope. Ce classement dépend de plusieurs facteurs :

- Dans quelle mesure les cellules cancéreuses semblent différentes des cellules normales (différenciation) et d'autres caractéristiques de la tumeur, telles que la taille ; la forme des cellules et leur disposition ;
- La vitesse à laquelle les cellules se développent et se divisent ;
- Les zones tumorales où la mort cellulaire (nécrose) est observée.

Les tumeurs cancéreuses solides reçoivent un grade entre 1 et 3 ou 4, plus ce nombre est bas, plus le grade l'est aussi. Différentes parties d'une tumeur peuvent contenir différents

grades de cellules cancéreuses. Dans ce cas, le grade de la tumeur correspond généralement au grade le plus élevé.

Si un système de classement pour un type de tumeur n'est pas spécifié, le système suivant est généralement utilisé :

- GX : la note ne peut pas être évaluée (note indéterminée)
- G1 : bien différencié (bas grade)
- G2 : Modérément différencié (niveau intermédiaire)
- G3 : Peu différencié (haut grade)
- G4 : indifférencié (haut grade)

Pour la plupart des types de cancer, le grade correspond à la région la plus indifférenciée de la tumeur. [14]

3.2. Classification TNM

En utilisant cette classification, les médecins peuvent avoir un langage universel pour décrire le cancer.

Les trois lettres représentent la propagation du cancer au site de la tumeur primitive (T), dans les ganglions lymphatiques voisins (N pour node en anglais) et à distance pour d'éventuelles métastases (M). Un coefficient est attribué à chaque caractère.

Le critère "T" symbolise la tumeur initiale. Les tumeurs les plus étendues sont notées de T0 (si la tumeur primitive n'est pas localisée) à T4. Cette évaluation dépend du volume de la tumeur, représenté par le diamètre maximal de la lésion, et de son attache aux organes adjacents.

Le critère « N » de N0 à N3 dépend des zones ganglionnaires plus ou moins proches de la tumeur, du degré d'adénopathie, de leur nombre et de leur éventuelle fixation aux tissus adjacents.

Le critère « M » est noté M0 s'il n'y a pas de métastases connues et M1 s'il y a des métastases, qu'elles soient à un ou plusieurs endroits.

Tableau n° 1: Classification TNM des cancers.

T	Description	N	Description	M	Description
Tx	La tumeur primitive ne peut être étudiée.	Nx	Il n'est pas possible de statuer sur les ganglions.	Mx	Il n'y a pas d'éléments permettant de statuer sur les métastases.
T0	Il n'y a pas de tumeur primitive.	N0	La recherche de ganglions satellites est négative.	M0	Il n'y a pas de métastases à distance
T1	Atteinte très limitée.	N1	La recherche de ganglions satellites est négative.	M1	Il existe une ou des métastases à distance.
T2	Atteinte plus importante, la taille dépasse 2 cm.	N2	Atteinte majeure ganglionnaire des ganglions proximaux.	M	/
T3	Atteinte des tissus conjonctifs voisins.	N3	Atteinte des ganglions au-delà des ganglions proximaux.	/	/
T4	Atteinte des organes voisins.	/	/	/	/

Les caractéristiques TNM attribuées au cancer, peuvent être regroupées en 5 stades. Chaque stade est dénommé par un chiffre romain allant de I à IV :

- ✚ **Stade 0** : c'est un carcinome in situ ou un changement précancéreux ;
- ✚ **Stade I** : la tumeur est habituellement petite et elle ne s'est pas développée hors de l'organe dans lequel elle a pris naissance ;
- ✚ **Stade II et III** : la tumeur est grosse ou s'est développées hors de l'organe dans lequel elle a pris naissance jusque dans les tissus voisins ;
- ✚ **Stade IV** : le cancer s'est propagé par le sang ou système lymphatique jusqu'à un emplacement éloigné (propagation métastatique). [15]

4. Diagnostic et surveillance de pathologies tumorales

4.1. Examen clinique

C'est un examen indispensable et spécifique de la région atteinte : examen des seins, gynécologique, la bouche...

Le médecin mesure la tension, écoute la respiration et autres paramètres du patient.

Le but n'est pas seulement de diagnostiquer la présence d'une tumeur, mais aussi d'identifier d'éventuelles métastases. Il peut également évaluer l'état du patient et, en particulier, déterminer la possibilité d'un traitement. [16]

4.2. Examen radiologique

Il a une importance capitale dans le diagnostic du cancer, il est utilisé pour les dépister ; déterminer leur stade et pour le suivi de la réponse à la thérapie ainsi que la surveillance du patient. Plusieurs examens radiologiques peuvent alors être demandés ;

- ✚ **Radiographie** : est notamment utilisée en cancérologie pour examiner le thorax, l'abdomen ou les seins. Elle permet d'obtenir une image à l'aide de rayons X. Les organes y apparaissent noirs ou blancs selon la capacité des rayonnements à les traverser.
- ✚ **L'échographie** : l'utilisation d'ultrasons permet d'obtenir une image à l'aide des ondes sonores, ces derniers sont envoyés à travers la peau en direction de l'organe.
- ✚ **Le scanner** : il utilise des rayons X et souvent demandé pour étudier une anomalie initialement détectée par radiographie ou par échographie.[10]

4.3. Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique a pour but de déterminer toutes les caractéristiques de la tumeur : sa nature exacte, sa composition et son degré d'envahissement. Ce n'est qu'après cet examen que le médecin peut confirmer le caractère malin de la tumeur et son grade. [17]

4.4. Marqueurs biologiques

Ce sont des protéines qui sont produites par le tissu cancéreux ou parfois par le corps en réponse à la croissance du cancer, ils peuvent être détectés dans le sang ou l'urine et les tissus ces marqueurs peuvent être utilisés, avec d'autres tests et procédures (imagerie médicale...), pour aider à diagnostiquer certains types de cancer, à prédire et à surveiller la réponse d'une personne à certains traitements. [18]

De nouveaux types de tests ont été développés pour rechercher des changements dans le matériel génétique chez les patients. Les changements génétiques se sont révélés être associés à certains cancers et peuvent être utilisés comme marqueurs tumoraux pour aider à déterminer le pronostic, guider le traitement ciblé et détecter les cancers le plus tôt possible. [18]

4.5. Récepteurs hormonaux

Ce sont des protéines situées à la surface de la cellule cancéreuse. Ils détectent les œstrogènes ou la progestérone qui passent dans le sang et les captent. La liaison entre les hormones et leurs récepteurs sur les cellules stimule leur croissance.

Les récepteurs hormonaux sont principalement de deux types : les récepteurs d'œstrogènes et les récepteurs de progestérone. [19]

5. Thérapies anticancéreuses

5.1. Principes généraux

Le traitement prend en compte le type de cancer et son emplacement, son stade et ses facteurs génétiques, ainsi que les caractéristiques spécifiques de la personne traitée.

Les décisions thérapeutiques prennent en considération d'autres facteurs en particulier :

- ✚ La probabilité de guérison ou de prolongation de la survie du patient ;
- ✚ L'effet du traitement sur les symptômes de la maladie ;
- ✚ Les effets secondaires du traitement ;
- ✚ Les souhaits du malade.

Les patients soumis à un traitement anticancéreux souhaitent obtenir le meilleur résultat pour vivre le plus longtemps possible et dans les meilleures conditions.

L'objectif essentiel du traitement consiste à enlever la totalité de la tumeur.

Même s'il n'y a pas de remède, les symptômes sont généralement soulagés par un traitement de support (ex : les antalgiques ; les facteurs de croissance ; les antiémétiques ; antidiarrhéiques...). [20]

5.2. Locorégionale :

C'est un traitement qui consiste à agir directement sur une région où elle est située la tumeur, afin d'éliminer les cellules cancéreuses dans la région de la tumeur. Il comporte la chirurgie et la radiothérapie. [21]

5.2.1. Chirurgie

La chirurgie carcinologique a connu un développement remarquable, tant dans son organisation que dans ses indications. Elle a pour but l'exérèse de la masse tumorale et des ganglions locorégionaux, à un stade où la tumeur n'a pas encore métastasé.

Elle est indiquée dans certains cas pour réduire la masse tumorale afin de faciliter l'éradication ultérieure de la tumeur par chimiothérapie et/ou radiothérapie.

Parfois la chirurgie a pour but l'exérèse d'une métastase unique hépatique, pulmonaire ou cérébrale. [22]

5.2.2. Radiothérapie

Elle consiste à délivrer localement des radiations ionisantes ou des rayons X, qui induisent des altérations majeures du matériel génétique des cellules cancéreuses à l'origine du blocage de leur multiplication et destruction tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants. Plus de la moitié des patients cancéreux sont traités par radiothérapie à une étape de leur parcours de soin. [23] [24]

On distingue deux types de radiothérapie : la radiothérapie externe, la plus fréquemment utilisée, et la curiethérapie (radiothérapie interne).

Lors de la curiethérapie, des sources radioactives sont implantées directement à l'intérieur du corps du patient au contact direct de la zone à traiter. [25]

5.3. Systémique :

C'est un traitement qui peut agir sur la tumeur d'origine et sur les éventuelles métastases il comporte la chimiothérapie, les thérapies ciblées, l'hormonothérapie et l'immunothérapie. [26]

5.3.1. Chimiothérapie

Ce sont des médicaments cytotoxiques et cytostatiques administrés par voie systémiques : voies parentérales (perfusion intraveineuse) ou par voie orale ; ils sont destinés à pouvoir agir sur toutes les cellules en division.

Un traitement par chimiothérapie peut être mis en place à différents moments lors de la prise en charge d'un cancer et ceci sera entre autres fonctions du type de cancer et de son stade de gravité.

Le traitement par chimiothérapie permet la réduction de la taille tumorale ; l'éradication des récidives et l'amélioration de la survie. [27]

Les protocoles de chimiothérapie associent des médicaments ayant des modes d'actions différents permettant ainsi d'obtenir une synergie d'action des molécules et de limiter les phénomènes de résistances que peuvent développer les cellules cancéreuses et rendre les traitements moins efficaces. Les associations permettent d'administrer des doses moindres que celles utilisées en monothérapie et offrent un meilleur index thérapeutique. Une

molécule a un faible index thérapeutique si la concentration efficace est proche de la concentration toxique donc cela signifie qu'en augmentant cet index on obtient des concentrations efficaces moins proches que les concentrations toxiques ; par conséquent les effets indésirables potentiels sont diminués. [28]

5.3.2. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées consistent à cibler des molécules exprimées ou surexprimées uniquement par les cellules cancéreuses et impliquées dans la chaîne d'informations indispensables à leur la prolifération. Ces thérapies sont donc basées sur le profil moléculaire de la tumeur et non plus sur son emplacement : une même thérapie peut fonctionner pour des cancers sur des organes différents, s'ils portent une même particularité moléculaire. Pour le savoir, il faut analyser l'ADN de la cellule cancéreuse et partir à la recherche d'anomalies pour lesquelles une thérapie ciblée peut fonctionner. Elles sont souvent prescrites en complément de la chimiothérapie.

Aujourd'hui, il existe plusieurs thérapies ciblées, elles sont réparties en plusieurs familles : les anticorps, qui vont s'attaquer à une cible précise à la surface de la cellule, et les inhibiteurs qui vont plutôt se rendre à l'intérieur de la cellule pour bloquer une étape de la reproduction. [29]

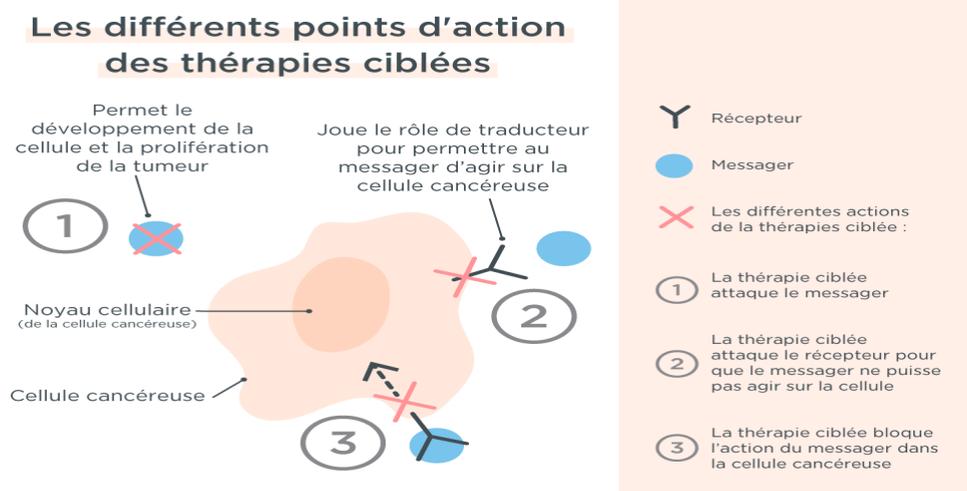


Figure 4: Action des thérapies ciblées. [30]

5.3.3. Immunothérapie

Notre système immunitaire est entraîné à lutter contre les intrus venant de l'extérieur (bactéries, virus...), mais aussi contre les cellules cancéreuses. Pour ce faire, il doit cependant réussir à les distinguer des cellules saines.

Le terme générique « immunothérapie » englobe tous les traitements qui encouragent les défenses immunitaires du patient à attaquer le cancer. Contrairement à la chimiothérapie et à la radiothérapie, l'immunothérapie ne cible donc pas directement les cellules cancéreuses mais collabore avec le système immunitaire afin de les éliminer.

Bien qu'il ait été utilisé pour traiter certains types de cancer, il est encore à l'étude pour de nombreux autres. Par conséquent, nous ne pouvons pas utiliser l'immunothérapie pour tous les cancers. Souvent, ce n'est d'ailleurs pas le seul traitement mis en place.

Il existe plusieurs formes d'immunothérapie et les chercheurs continuent à trouver de nouveaux moyens de renforcer le système immunitaire comme les anticorps monoclonaux et les vaccins anticancéreux thérapeutiques ... [31]

L'immunothérapie consiste soit à l'immunothérapie passive où sont administrés des effecteurs tels que des anticorps monoclonaux spécifiques ou des lymphocytes ; soit à l'immunothérapie active qui repose sur le principe de la vaccination en administrant un antigène pour induire une réponse immunitaire. [32]

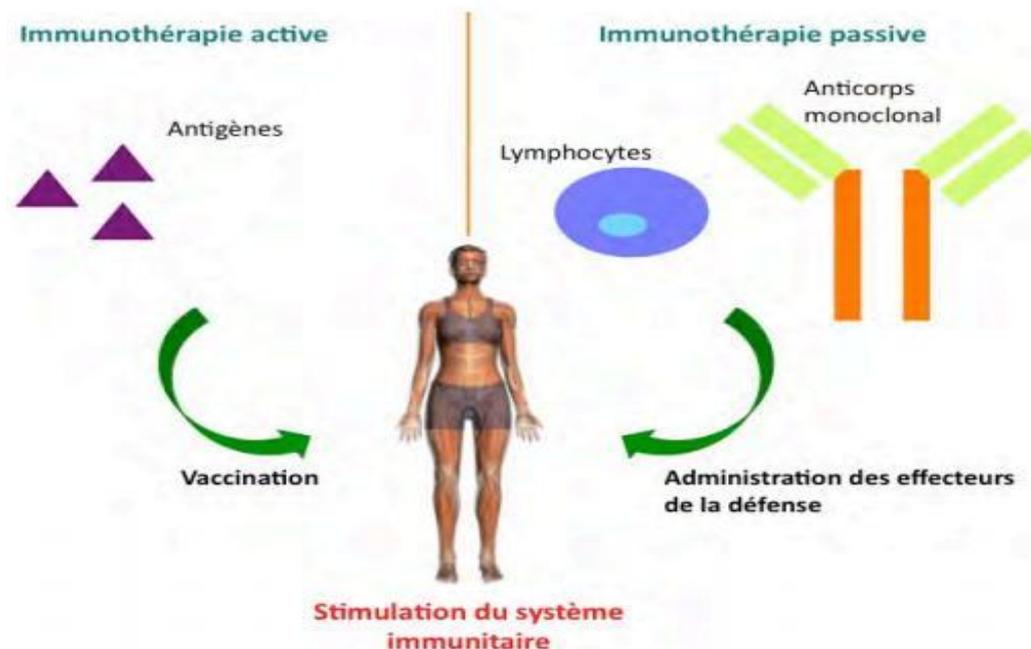


Figure 5: Immunothérapie active et passive. [31]

5.3.4. Hormonothérapie

L'hormonothérapie agit de manière globale dans l'ensemble du corps et fait partie des traitements disponibles au même titre que la chimiothérapie et la radiothérapie.

Cette méthode thérapeutique consiste à bloquer la production ou l'action de certaines hormones naturellement produites par l'organisme, et connues pour favoriser la croissance du cancer. Les deux cancers particulièrement sensibles à l'action des hormones sont les cancers du sein et de la prostate. Cependant, tous les cancers ne répondent pas à l'action d'une hormonothérapie. Pour réagir à une hormonothérapie, celui-ci doit être hormono-sensible, c'est-à-dire que les cellules de la tumeur doivent posséder des récepteurs hormonaux.

L'hormonothérapie consiste en la prise d'un médicament qui va bloquer la production hormonale ou va s'opposer à leur action ; ce qui permet de réduire la croissance des cellules cancéreuses.

Le type de médicament, la dose prescrite et la durée du traitement sont adaptés à chaque situation. [33]

L'hormonothérapie n'est pas un traitement curatif des cancers hormono-dépendants, elle permet cependant de ralentir l'évolution de la maladie. [27]

Chapitre 02 : Biothérapie en oncologie

1. Aperçu général sur des biothérapies

1.1. Définition

Le terme de biothérapies désigne essentiellement les médicaments issus des biotechnologies, donc produits par des bactéries ou des cellules animales ou humaines génétiquement transformées pour produire ces substances. Ce sont par exemple des hormones et facteurs de croissance, des modulateurs de la réaction immunitaire ou des substances destinées à lutter contre les cancers ou des maladies chroniques. [34]

1.2. Historique

L'histoire des biothérapies peut être divisée en trois temps. De la préhistoire à nos jours, leur histoire se déroule en trois actes étalés sur plusieurs siècles rythmés de découvertes majeures :

✚ ***La préhistoire de la biotechnologie***, avec la sédentarisation de l'homme et l'apparition des cultures.

Avec le début de l'agriculture, commencent le croisement et la sélection empirique des espèces végétales et animales pour une productivité améliorée et des qualités optimisées. Viennent aussi le brassage de la bière, la vinification ou la fabrication de fromages qui mettent en jeu des procédés de fermentation et l'utilisation de micro-organismes.

✚ ***Le temps des connaissances et de l'émergence des biotechnologies modernes***

A partir du XVIII^{ème} siècle débutent les premières descriptions de microorganismes et les premières recherches relatives à leurs rôles et leurs utilisations. Le médecin britannique Edward Jenner (1749-1823) pose les bases de la vaccination en pratiquant la première inoculation du vaccin contre la variole. Louis Pasteur s'appuie sur la base de ces travaux pour établir le principe de la vaccination préventive et de l'immunisation et réalise à partir de 1885 les premiers essais du vaccin contre la rage chez l'homme.

✚ ***Les biothérapies modernes sont apparues à la fin des années 1970***

En 1979, la première synthèse d'insuline par ADN recombinant est réalisée, suivie en 1986 du premier vaccin recombinant contre l'hépatite B. Le premier axe de recherche d'Amgen, créé aux Etats-Unis en 1980, sera la production d'une hormone indispensable à la genèse des globules rouges, l'érythropoïétine ou « EPO ». En 1983, le Dr Fu-Kuen Lin réussit à isoler puis à cloner le gène exprimant cette dernière. Le traitement qui en découlera va révolutionner la prise en charge de l'anémie qui affecte des millions d'insuffisants rénaux et de cancéreux. [35]

1.3. Champs d'applications

L'utilisation médicale des biothérapies est vaste et ne cesse de s'élargir, elles sont indiquées pour traiter : certains cancers, les rhumatismes inflammatoires chroniques, le diabète sucré, l'ostéoporose, les maladies génétiques, les transplantations (de cellules ou d'organes), les maladies infectieuses, les régénérations et réparations tissulaires en neurologie, cardiologie, hépatologie ou bien encore pour l'os, les muscles ou la peau. [35]

1.4. Différentes classes de biothérapies

Les biothérapies sont l'ensemble des traitements basés sur l'emploi d'organismes vivants ou de substances prélevées sur des organismes vivants. Elles recouvrent les thérapies cellulaires et les thérapies géniques et les thérapies moléculaires.

1.4.1. Biothérapies cellulaires

La thérapie cellulaire est définie par l'ensemble des techniques permettant la manipulation ou la transformation d'une cellule ou d'un tissu, afin de leur conférer des fonctions nouvelles, en l'occurrence thérapeutiques.

Cette notion de thérapie cellulaire repose donc sur la notion de cellule souche. Les cellules souches ont par définition des capacités d'auto-renouvellement et de différenciation multilignée.

Le concept de thérapie cellulaire vise à remplacer des cellules défectueuses dans un tissu donné grâce à l'apport de cellules souches. Les capacités de différenciation multilignée des cellules souches permettraient la formation de cellules fonctionnelles dans ce tissu, et la capacité d'auto-renouvellement assurerait le maintien d'un stock de cellules et ainsi une régénération maintenue à moyen voire à long terme. [36]

Les sources cellulaires éventuelles pour la thérapie cellulaire sont les cellules souches embryonnaires (qui peuvent être obtenues à des stades très précoces de la différenciation embryonnaire, possèdent la caractéristique de totipotence. Il s'agit du pouvoir de différenciation vers toutes les lignées cellulaires), les cellules souches adultes (possèdent la caractéristique de multipotence, c'est-à-dire le pouvoir de différenciation des progéniteurs vers plusieurs lignées cellulaires du tissu considéré) et depuis plus récemment les cellules souches pluripotentes induites (ce sont des cellules souches adultes auxquelles les chercheurs ont réussi à donner les caractéristiques des cellules embryonnaires.). [37]

1.4.2. Biothérapies géniques

La thérapie génique consiste en un transfert d'ADN dans une cellule et cela dans un but thérapeutique.

Elle utilise les gènes comme solutions thérapeutiques. En clair, la thérapie génique vise à corriger certains de nos gènes lorsque ceux-ci sont altérés soit de naissance soit au cours de la vie. Le cancer est une maladie génétique acquise.

Le pré requis à la thérapie génique est tout d'abord de comprendre les mécanismes de la maladie à tous les niveaux. Pour les maladies génétiques, cela implique de connaître le gène incriminé et le rôle de la protéine pour lequel il code. En effet, quand un gène est défectueux, la protéine qui lui correspond aura une activité anormale. Pour régler ce problème les chercheurs ont donc pensé à fournir aux cellules un plan correct, sans erreur, c'est à dire un gène sain pour que les cellules puissent produire la protéine qui fait défaut.

L'introduction du gène d'intérêt dans le génome des cellules concernées nécessite le recours aux vecteurs ; dont on distingue : les vecteurs chimiques, organiques et biologiques.

La thérapie génique suppose donc de connaître, soit l'anomalie génétique responsable de la maladie, soit la fonction du gène que l'on introduit et que cette fonction résolve le mécanisme pathologique, à l'origine de la maladie. [36][38]

1.4.3. Thérapies moléculaires

Avec l'avènement de la thérapie moléculaire ciblée, il est espéré que le traitement du cancer va être profondément modifié. Au lieu de traiter le cancer en fonction de sa localisation et de son histologie, nous traiterons bientôt le cancer en fonction d'une altération moléculaire précise au niveau des cellules cancéreuses. [39]

La thérapie moléculaire ciblée est un traitement médicamenteux qui a pour effet de ralentir la progression de la maladie en agissant directement sur certains mécanismes de développement des cellules cancéreuses. Selon les caractéristiques de la maladie, ils ont différents modes d'action, ciblant principalement l'arrêter la prolifération des cellules cancéreuses en interférant avec les signaux qui stimulent leur division et s'oppose à la formation de vaisseaux sanguins qui perfusent la tumeur. [40]

2. Biothérapies des cancers

2.1. Définition

Une biothérapie anticancéreuse est un médicament fabriqué par biotechnologie selon le principe suivant : des gènes spécifiques, qui codent pour la molécule souhaitée, sont insérés

dans des cellules. Une fois mises en culture, ces cellules produisent la protéine qui sera ensuite purifiée. C'est l'ensemble des protéines recombinantes utilisées en médecine comme :

- ✚ Les protéines thérapeutiques : facteurs de croissance cellulaire, hormones, cytokines, facteurs plasmatiques, enzymes...
- ✚ Les anticorps monoclonaux thérapeutiques : proviennent d'un clone cellulaire et qui reconnaissent de façon spécifique une cible unique.

Elle ne touche pas les cellules saines, elle cible spécifiquement une molécule située à la surface ou à l'intérieur de la cellule tumorale afin de la détruire. [41]

2.2. Anticorps monoclonaux

Les anticorps sont des protéines produites par les lymphocytes B, permettant de détecter, neutraliser et détruire des agents pathogènes dans l'organisme. On distingue plusieurs types d'anticorps : les IgG, IgM, IgA, IgD ou IgE.

Les anticorps capables de reconnaître des substances étrangères à l'organisme en se combinant à elles via des cibles appelées antigènes et vont alors fixer ces substances et être à l'origine de l'organisation de la défense de l'organisme en activant une réaction immunitaire spécifique. [42]

Les anticorps sont composés de 2 chaînes peptidiques légères (L) et de 2 chaînes lourdes (H) Chaque chaîne légère est reliée à une chaîne lourde par des ponts disulfures (S-S) inter chaînes. Chaque chaîne est composée d'un domaine constant (FC) et d'un domaine variable (FV). Les régions variables (paratope) sont spécifiques à l'anticorps qui interagit avec (l'épitope) de substance étrangère. [43]

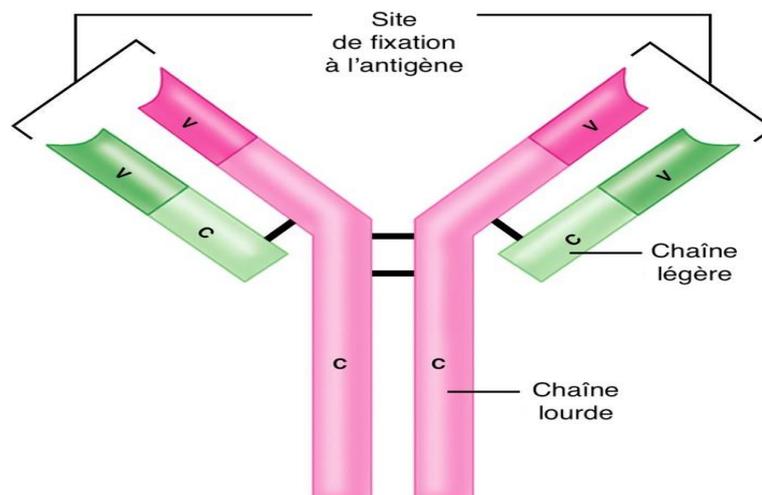


Figure 6: Structure d'un anticorps. [44]

Selon l'institut national français de santé et de recherche médicale (Inserm), les anticorps monoclonaux (ACM) sont des anticorps sélectionnés pour leur efficacité à cibler un intrus spécifique, reproduits en laboratoire en grande quantité pour pouvoir être administrés à ceux qui en ont besoin.

Les ACM permettent le profilage antigénique et la visualisation des surfaces macromoléculaires. De plus, les anticorps monoclonaux sont devenus des composants clés dans une vaste gamme de tests de diagnostic en laboratoire clinique. Leur large application dans la détection et l'identification des analytes sériques, des marqueurs cellulaires et des agents pathogènes découle en grande partie de la spécificité exquise de ces réactifs uniques. [45]

Aujourd'hui les ACM sont largement utilisés pour le traitement de patients atteints de cancer et leur nombre est en constante augmentation. Au cours de ces dix dernières années, de nombreuses études ont montré que l'action anti-tumorale de ces anticorps dépasse largement celle de simples thérapies passives comme cela avait été décrit initialement, avec non seulement le recrutement de cellules immunitaires innées pour favoriser l'activation des étapes précoces de la réponse immunitaire mais aussi avec la génération d'une réponse mémoire anti-tumorale protectrice sur le long-terme.[46]

La région Fc des IgG1 humaines capables d'interagir avec les récepteurs de la région Fc des IgG ou RFc γ . Cette interaction est essentielle à l'initiation d'une réponse immunitaire par les cellules de l'immunité innée qui expriment ces RFc γ (macrophages, cellules dendritiques, cellules NK). Par ailleurs, le système du complément joue également un rôle important dans la mise en place d'une réponse immunitaire dépendante de la région Fc de certains ACM. En effet, c'est sur cette région Fc que se fixe le premier composant de la voie classique du complément, le C1q, lorsque l'anticorps est lui-même fixé à son antigène cible, conduisant non seulement à la lyse de la cellule exprimant cet antigène suite à la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM), mais aussi à la mobilisation et l'activation des cellules immunitaires par le complément. Outre leur rôle dans les mécanismes de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et de cytotoxicité dépendante du complément (CDC), les RFc γ I (CD64) et RFc γ III (CD16) confèrent aux cellules présentatrices d'antigène (CPA) qui les expriment la capacité de phagocyter les cellules cibles opsonines ainsi que les complexes immuns (CI) formés de fragments de cellules tumorales

complexées avec l'ACM thérapeutique, après une lyse cellulaire de type ADCC ou CDC. [46]
(Voir figure n°07)

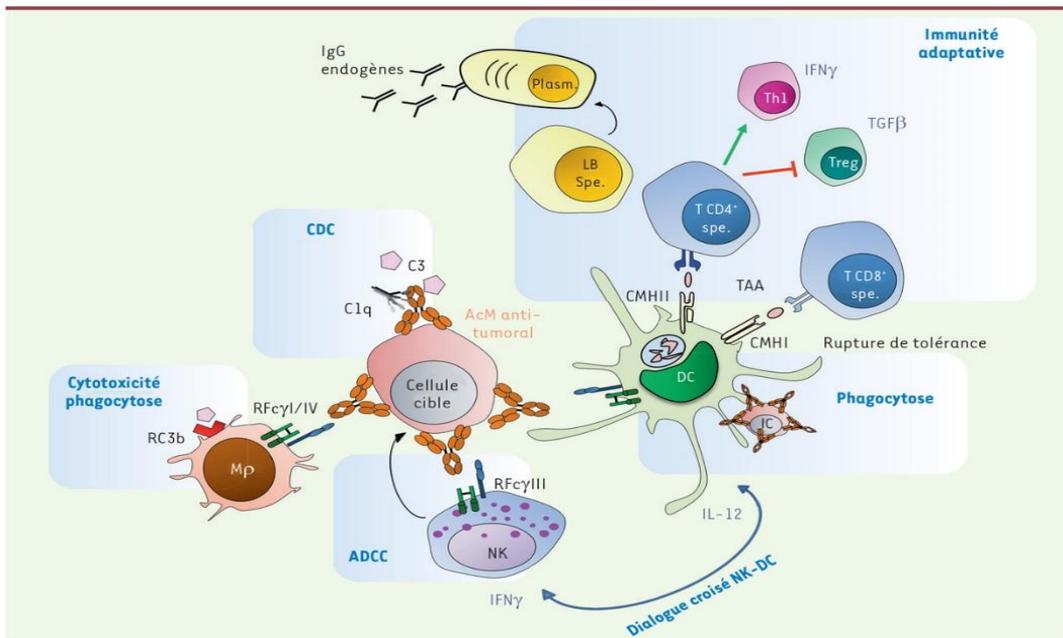


Figure 7: Mécanismes impliqués dans la mise en place d'une réponse immunitaire mémoire par les ACM anti-tumoraux. [46]

Tableau n° 2: Différents ACM anti tumoraux. [46]

Molécule cible	ACM	Cancer traité
CD20	Rituximab	Lymphomes non-hodgkiniens
HER2/neu	Trastuzumab	Cancer du sein HER2 +
CD20	Ofatumumab	Leucémie lymphoïde chronique
CD38	Daratumuma	Leucémie lymphoïde chronique
Anti HER1	Cetuximab	Cancers du côlon et cancers tête et cou
Anti HER1	Panitumumab	Cancers du côlon
Anti VEGF	Bevacizumab	Cancers digestifs ; cancers pulmonaires...etc

2.3. Classification des biothérapies du cancer

2.3.1. Antiangiogéniques

L'angiogenèse est définie comme un ensemble de processus cellulaires et moléculaires conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau existant, elle

nécessite la migration, la multiplication et la différenciation de cellules endothéliales issues de vaisseaux préexistants.

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) permet de soutenir la croissance tumorale, en apportant à cette dernière l'oxygène et les nutriments nécessaires, cela permet également d'éliminer les déchets métaboliques.

Les facteurs angiogéniques (ex Vascular Endothelial Growth Factor=VEGF) sont synthétisés soit directement par les cellules tumorales en réponse à des conditions d'hypoxie, soit par activation médiée par des oncogènes ou indirectement par la stimulation de cellules inflammatoires, s'en suit une pénétration de la membrane basale de la matrice extracellulaire séparant les cellules endothéliales des tissus sous-jacent, puis les cellules endothéliales migrent vers la source du stimulus angiogénique, ces cellules prolifèrent pour former les nouveaux vaisseaux, et pour finir, la membrane basale secrète des composants qui participent au remodelage d'un réseau de capillaires. (Voir figure n°08)

Dans des conditions normales, l'angiogenèse est quasi absente car il existe des mécanismes inhibiteurs de l'angiogenèse tels que la prothrombine-1 (TSP-1). La synthèse de cette glycoprotéine est fortement réduite au niveau des cellules tumorales d'où une angiogenèse accrue.

L'ensemble des intervenants, vus ci-dessus, peuvent constituer des cibles pour les traitements anti cancéreux et le VEGF et ses récepteurs transmembranaires constituent des cibles de choix pour les thérapeutiques. [47][48]

Le premier médicament utilisé en clinique est le Bevacizumab, c'est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le ligand VEGF-A. Une autre stratégie de traitement est de cibler le récepteur du VEGF avec des anti-récepteurs : le Sunitinib et le Sorafenib (ils inhibent l'activité de plusieurs récepteurs). [47][48]

D'autres inhibiteurs sont actuellement en cours d'études cliniques pour le traitement de plusieurs cancers.

Tableau n° 3: Indications des antiangiogéniques. [47][48]

Antiangiogéniques	Nature	Cible	Indications
Bévacizumab	ACM	VEGF-A	Cancer colorectal, du cancer du sein métastatique, du cancer du rein avancé, du cancer colo rectal métastatique et du cancer bronchique non à petites cellules
Sunitinib	Tinib	VEGF-R	Tumeurs stromales gastro intestinales, le cancer du rein métastatique et les tumeurs neuroendocrines du pancréas
Sorafénib	Tinib	VEGF-R	Tumeurs stromales gastro intestinales, le cancer du rein métastatique, les tumeurs neuroendocrines du pancréas et les carcinomes hépatocellulaires

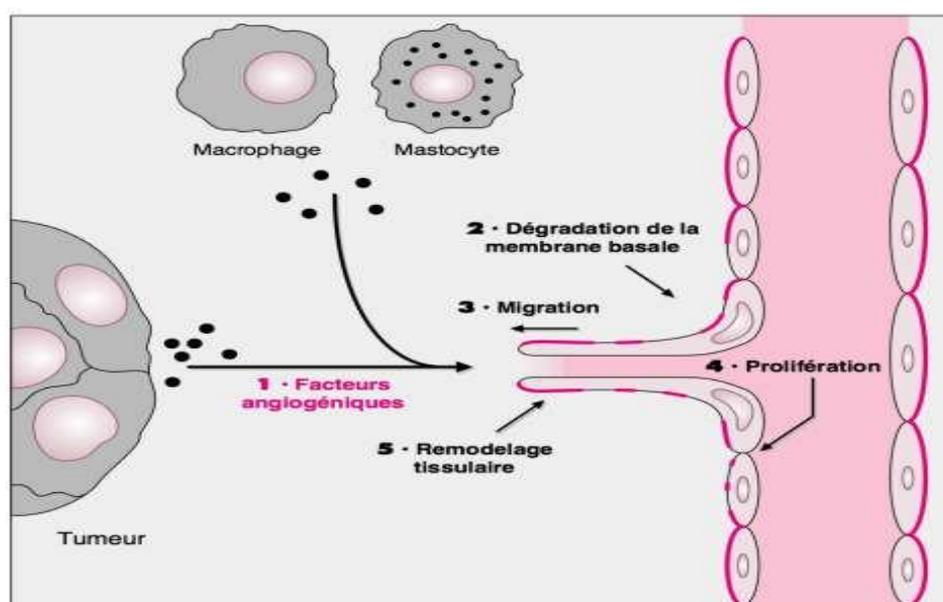


Figure 8: Principales étapes impliquées dans l'activation des cellules endothéliales (angiogenèse).

2.3.2. Inhibiteurs de la tyrosine kinase

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) sont des molécules qui bloquent l'action de la tyrosine kinase, enzyme qui participe au processus de signalisation qui se déroule dans les cellules une fois que les facteurs de croissance se sont fixés aux récepteurs présents sur les cellules. La tyrosine kinase joue un rôle dans la communication, le développement, la division et la croissance des cellules.

C'est un type de traitement par inhibiteur du facteur de croissance. On peut les utiliser pour empêcher la croissance d'une tumeur. [49]

Les différents types d'ITK disponibles sur le marché sont résumés dans le tableau n°04.

Tableau n° 4: Types d'inhibiteurs de tyrosine kinase. [50] [51] [52] [53] [54][55]

Type d'ITK	Cible	Indications	Les molécules
Inhibiteurs de BCR-ABL	Tyrosine kinase BCR-ABL	Leucémies myéloïdes chroniques et leucémie aiguë lymphoblastique (Ph+)	Imatinib ; dasatinib ; nilotinib
Inhibiteurs de HER	Tyrosine kinase HER	Cancers broncho-pulmonaires	Géfétinib
Inhibiteurs de VEGF-R	Tyrosine kinase VEGF-R	Tumeurs stromales gastro intestinales, le cancer du rein métastatique et les tumeurs neuroendocrines du pancréas	Sorafénib ; sunitinib, Regorafénib

Les facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF) favorisent la prolifération, la survie et la migration des cellules, principalement des cellules d'origine mésenchymateuse. Un dysfonctionnement de la signalisation PDGF a été observé dans un large éventail de conditions pathologiques, telles que le cancer. Les anomalies rapportées de la voie PDGF comprennent la surexpression ou l'amplification des récepteurs PDGF (PDGFR), le gain de mutations ponctuelles de fonction ou l'activation des translocations chromosomiques. Le développement actuel des inhibiteurs de PDGF-R vise souvent à produire des composés qui ciblent spécifiquement l'interaction entre les PDGF et leurs récepteurs par l'inhibition de l'activité tyrosine kinase de ces récepteurs. [56]

2.3.3. Inhibiteurs de la voie mTor

Indiqués en oncologie et dans la prévention des rejets de greffe, les inhibiteurs de *mammalian target of rapamycin* (mTOR) constituent une famille prometteuse dans la prise en charge des cancers avec métastases.

La protéine mTOR peut être inhibée en oncologie afin de limiter la prolifération tumorale. Il s'agit d'une sérine/thréonine kinase qui est impliquée dans la régulation du métabolisme, dans la croissance, dans la progression du cycle et dans la survie cellulaire.

La protéine mTOR agit comme un « capteur » intracellulaire et s'adapte à l'état de la cellule pour activer la traduction des protéines ou moduler le fonctionnement du métabolisme cellulaire selon la disponibilité de l'oxygène, de l'énergie et des acides aminés. Une dérégulation de cette protéine est très souvent décrite dans plusieurs tumeurs. Les inhibiteurs de la mTOR présentent des propriétés immunosuppressives et antiprolifératives.

Les principaux inhibiteurs de mTOR sont :

✚ Everolimus : indiqué dans le cancer du sein ainsi que dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas ;

✚ Temsirolimus : indiqué dans le cancer du rein et le lymphome des cellules du manteau.

Du fait des propriétés immunosuppressives des inhibiteurs de mTOR, le risque infectieux a accru notamment le risque de recontracter une hépatite B mortelle. [57][58]

2.3.4. Inhibiteurs de BRAF

La voie de signalisation de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) joue un rôle important dans la médiation des activités physiologiques cellulaires, telles que la prolifération, la différenciation, l'apoptose et la sénescence. Cette voie de signalisation est composée de plusieurs proto-oncogènes majeurs de RAS/RAF/MEK/ERK, parmi lesquels le proto-oncogène BRAF, qui a un taux de mutation attire une grande attention. En ce qui concerne la mutation BRAF, environ 95 % des mutations BRAF appartiennent à la mutation BRAF V600E, qui peut améliorer l'expression de la voie de signalisation MAPK et est donc liée à l'apparition et au développement de diverses tumeurs malignes et a été identifiée avec succès comme cible thérapeutique. [59]

Parmi les inhibiteurs de BRAF : Vémurafénib et Dabrafénib ; leur indication dans la prise en charge de mélanomes malins non résecables ou métastasés avec mutation BRAF V600. [60] [61] [62]

2.3.5. Cytokines

Les cytokines sont des messagers solubles qui assurent les communications entre les cellules du système immunitaire. Il s'agit de glycoprotéines de faible masse moléculaire, et

qui ont une demi-vie très courte. Les cytokines sont des médiateurs, et leur production a lieu en réponse, principalement, à la présence d'un agent infectieux tels qu'un virus ou une bactérie ou un désordre interne comme les cellules tumorales.

La production des cytokines pro-inflammatoire va notamment permettre d'orienter la réponse immunitaire en fonction de la nature du signal détecté. Ces médiateurs que constituent les cytokines peuvent agir de manière synergique ou antagoniste. [63] [64] [65]

Parmi les cytokines commercialisées comme traitement anticancéreux ; on trouve :

Interleukine 2 (IL2)

C'est une cytokine pléiotrope qui présente des activités opposées sur le système immunitaire agissant soit en faveur soit contre la progression du cancer. Elle induit des régressions tumorales dans le mélanome avancé/métastatique et le carcinome à cellules rénales (RCC), par une stimulation du système immunitaire et plus particulièrement des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules NK. [66]

Interférons (INFs)

Sont des cytokines dont la production est induite suite à une infection ou à la présence de cellule tumorales. Ils ont pour action principale d'interférer avec la réplication virale, mais ils ont également une action antibactérienne, antiproliférative et d'activation d'autres cellules immunitaire telles que les cellules NK, les macrophages et les lymphocytes. [67]

L'interféron α a une efficacité prouvée pour les leucémies myéloïdes chroniques et les leucémies à tricholeucocytes. Ce dernier agit en bloquant la prolifération de la cellule maligne et/ou en induisant sa différenciation. L'interféron α a également une AMM dans la prise en charge du cancer du rein et pour le mélanome. [68]

2.3.6. Vaccins anti cancers

Le vaccin constitue, d'un point de vue historique, la première méthode thérapeutique ou préventive d'origine biologique. En effet, testé empiriquement dès le XVIIIe siècle, le principe de la vaccination consiste à stimuler le système immunitaire pour assurer sa protection contre une maladie infectieuse donnée.

Les vaccins peuvent nous aider à nous protéger contre des infections et des maladies qui en découlent, mais ces derniers peuvent également être utilisés pour traiter et prévenir certains types de cancers.

Une nouvelle ère dans l'immunothérapie du cancer a permis de découvrir la façon dont le système immunitaire peut reconnaître et détruire les tumeurs.

Nous savons depuis longtemps que de nombreuses tumeurs sont faiblement immunogènes car elles présentent peu ou pas d'antigènes du non-soi à leur surface. Par conséquent, ces cellules ont une plus forte capacité à échapper à la surveillance du système immunitaire.

Par la suite, il a été démontré que les tumeurs peuvent être modifiées pour augmenter leur immunogénicité.

Les vaccins délivrent de petites quantités de protéines dans le corps. Selon le type de vaccin, les protéines peuvent provenir de virus, de bactérie ou de cellules cancéreuses. Dès lors le système immunitaire reconnaît ses protéines étrangères et met en place une défense. Les globules blancs synthétisent des anticorps qui vont reconnaître les protéines vaccinales et participer à leur élimination. Ensuite, les anticorps restent en mémoire dans le corps humain. Donc si un jour l'organisme est exposé à ces mêmes protéines il peut réagir immédiatement en synthétisant les anticorps spécifiques. [69]

1) Vaccin contre le papillomavirus humain (VPH)

Les infections à HPV font partie des infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes au niveau mondial. [70] Près de 200 types différents de papillomavirus humains ont été identifiés dont une quarantaine infecte l'appareil génital. Parmi eux, 12 ont été définis comme étant à haut risque ou potentiellement oncogènes (HPV 16, 18) et d'autres à bas risque (HPV 6 et 11 par exemple), responsables de verrues génitales ou condylomes. [71] [72]

Tableau n° 5: vaccins contre le VPH. [71] [72]

HPV	Risque	Les cancers	Vaccin
HPV 16	Elevé	Cancer du col de l'utérus ; cancer du pénis et Cancer de l'oropharynx.	Cervarix Gardasil
HPV 18	Elevé	Cancer du col de l'utérus et cancer de l'oropharynx.	Cervarix Gardasil
HPV 6.11	Faible	Verrues génitales bénignes et hyperplasie buccale.	Gardasil
HPV 31.33.45.52.58	Faible	Cancer de l'oropharynx. Carcinome épidermoïde cervical.	Gardasil.9

2) Vaccin contre cancer du poumon

La surexpression de l'EGFR par les cellules tumorales a été rapportée dans plus de la moitié des cas de cancer du poumon, représentant un mécanisme de cancérogenèse. CIMAvax-EGF, un vaccin thérapeutique pour le cancer du poumon non à petites cellules

(NSCLC) développé à Cuba, consiste en un EGF recombinant humain capable d'induire des anticorps contre l'EGF autologue, entraînant un retrait de l'EGF sérique et une interaction EGF-EGFR plus faible.

Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour recommander CIMAvax-EGF comme option de traitement pour le NSCLC de stade avancé. D'autres études, menées dans un contexte de pratique clinique normalisée à l'échelle mondiale, sont nécessaires pour mieux définir si une sous-population de patients peut bénéficier de la vaccination. [73]

2.3.7. Transfert des cellules adoptives

Le transfert adoptif de cellules implique le transfert de cellules dans un hôte afin que ce dernier puisse bénéficier de sa fonction immunitaire. [74]

C'est une forme d'immunothérapie passive et personnalisée, au stade encore expérimental, qui consiste en l'utilisation de lymphocytes T cytotoxiques autologues à des fins thérapeutiques. [75]

L'équipe de Rosenberg a d'abord tenté avec succès des transferts d'adoption dans les années 1980, avec des lymphocytes tumoraux récupérés chez des patients souffrant de mélanome. [76] En 2001, le groupe de Rosenberg a proposé que l'utilisation de clones de lymphocytes T spécifiques d'un épitope tumoral puisse augmenter de manière significative l'activité des lymphocytes T récupérés. [77] [78] [79]

Un prélèvement par biopsie réalisé sur le site tumoral permettra de recueillir un échantillon contenant des cellules tumorales et des cellules immunitaires. Les lymphocytes T du patient sont récupérés, en particulier des lymphocytes T CD8+ avec une récupération par tri magnétique. Ces lymphocytes forment une sous-population de choix en raison de leurs puissantes activités cytolytiques, associées à des capacités de reconnaissance et de ciblage précis de populations cellulaires tumorales, qui sont disposés sur des milieux de culture enrichis en IL-2, L'IL-2 permet de stimuler leur expansion clonale. [80] [81] [82] [83][84][85]

Ce type de traitement a trouvé des résultats positifs dans le traitement de leucémies ou de lymphomes à cellules B en ciblant l'antigène CD19 exprimé par les lymphocytes B et les cellules tumorales.

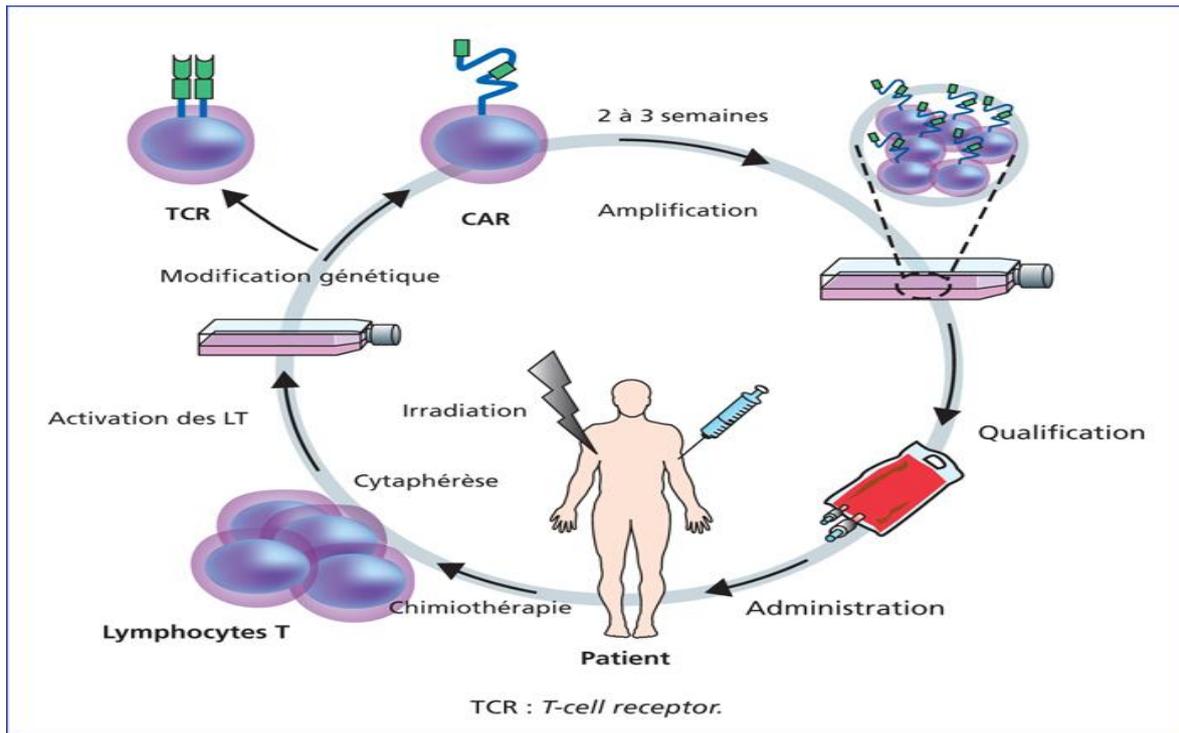


Figure 9: Transfert des cellules adoptives.

2.4. Effets indésirables (EI) des biothérapies anticancéreuses

Le traitement des cancers par biothérapie a trouvé le succès dans la lutte contre la maladie, mais elle a des EI comme les autres types de traitement. Ces EI sont beaucoup fréquents, ils peuvent être graves ou bénignes. (Voir tableau n°06)

Tableau n° 6: **Effets indésirables des biothérapies anticancéreuses.** [86] [87] [88] [89] [90][91]

Classe	Effets indésirables
Les anticorps monoclonaux	Immédiats et à court terme : fièvre, frissons céphalées, nausées, asthénie, symptômes d'allure allergique. Les syndromes de lyse tumorale (perturbations métaboliques (hyperphosphorémie, hyperuricémie), insuffisance rénale aiguë. A moyen et long terme : les problèmes infectieux, neutropénie, hépatotoxicité.
Antiangiogéniques	Asthénie : doit faire rechercher une anémie ou une carence en folates ou en vitamine B12. Une hyperthyroïdie : les anomalies du bilan thyroïdien sont fréquentes et doivent conduire à une substitution par Levothyroxine. Hypertension artérielle, allongements de l'espace QT.

	<p>Toxicité rénale : La plupart du temps elle se limite à une protéinurie asymptomatique.</p> <p>Sécheresse cutanée, rashes, prurit, érythèmes, anorexie, agueusie et perte de poids sont fréquents.</p>
Inhibiteurs de la tyrosine kinase	<p>Sécheresse et éruptions cutanée, paronychies ou périonyxis.</p> <p>Modification des cheveux peut survenir tardivement, il peut s'agir d'une alopecie avec une chute des cheveux, des mucites et duvet du visage.</p>
Inhibiteurs de la Voie mTor	<p>Fréquente : anémie, insomnie, hypertension artérielle, bouche sèche, brûlure d'estomac, vomissements.</p> <p>Néphrotoxicité, microangiopathies thrombotiques, protéinuries, retards de cicatrisation.</p> <p>Effets secondaires dermatologiques à la fois cutanés (acné, hydrosadénites, folliculites, lymphocèle), muqueux (aphtes, épistaxis, gingivites) et unguéaux.</p>
Inhibiteurs de BRAF	<p>Troubles ophtalmiques.</p> <p>Éruptions cutanées, sécheresse de la peau et prurit, érythèmes solaires (photosensibilité), fissures, syndrome mains-pieds, tumeurs cutanées (bénignes ou malignes).</p> <p>Alopecie ou modification de la texture des cheveux.</p> <p>Des troubles digestifs ; des douleurs articulaires et musculaires (arthralgies et myalgies) ; de la fièvre (notamment sous dabrafénib) ; de la fatigue.</p>
Les vaccins anti-cancer	<p>Très fréquents : maux de tête, douleurs musculaires, réactions au point d'injection (rougeur, douleur, gonflement), fatigue.</p> <p>Fréquents : fièvre, nausées, vomissements, douleur abdominale, démangeaisons, éruption cutanée, urticaire, douleurs articulaires.</p> <p>Atteintes du système nerveux (syndrome de Guillain-Barré).</p> <p>Peu fréquents : vertiges, infections des voies respiratoires.</p> <p>Plus rarement : ganglions, réaction allergique, malaise au moment de l'injection.</p>



Chapitre III : Pharmaco- économie

1. C'est quoi une étude pharmaco-économique ?

Dans l'ensemble c'est l'évaluation des conséquences médico-économiques relatives à l'usage d'un médicament.

Plus précisément l'étude pharmaco-économique est issue de l'économie de la santé. Elle consiste en l'identification, la mesure, la valorisation et la comparaison des coûts (ressources, consommées) et les conséquences (bénéfices, avantages, risques) d'un traitement médicamenteux ou de tout autre moyen de soin appliqué chez les patients (ex méthode de diagnostic, une chirurgie, des analyses biologiques...etc).

Le principe d'une étude pharmaco-économique est de mettre en lien les consommations des soins des médicaments et l'état de santé donc elle impose une démarche méthodologique rigoureuse. [92] [93]

2. Naissance de la pharmaco-économie

Tous les systèmes de santé dans un pays doivent contrôler la gestion et l'évolution de leurs dépenses de santé afin d'améliorer la qualité et l'accessibilité des soins auprès des populations.

Face à des ressources limitées, les études pharmaco-économiques permettent de déterminer la thérapie optimale aux moindres coûts pour chaque pathologie et chez les différentes catégories de patients. [94]

La pharmaco-économie est une branche spécialisée de l'économie qui s'est développée dans les années 60, puis elle s'est développée progressivement dès la fin des années 70. Les outils d'évaluation de la santé et des outcomes ont été créés au cours des années 80. Depuis les vingt dernières années, ces études connaissent un essor important, dû à l'attention portée sur l'efficacité des produits de santé. [95]

3. Intérêts d'une étude pharmaco-économique

La pharmaco-économie est un outil qui permet aux professionnels de santé de décider, évaluer, justifier et expliquer les choix de consommation des biens de santé et de proposer une réponse qui doit être économiquement rationnelle. La réalisation de ces études a pour objectifs :

- ✚ Evaluer et juger les stratégies thérapeutiques.
- ✚ Optimiser et minimiser les coûts en se basant sur « **le plus efficace le moins coûteux** ». [96]

Selon l'Institut National d'Excellence en Santé et Service sociaux (INEAS) les études pharmaco-économique permettent d'évaluer si l'opportunité d'investir des ressources financières publiques est justifiée par les effets de santé supplémentaires qu'ils apportent.

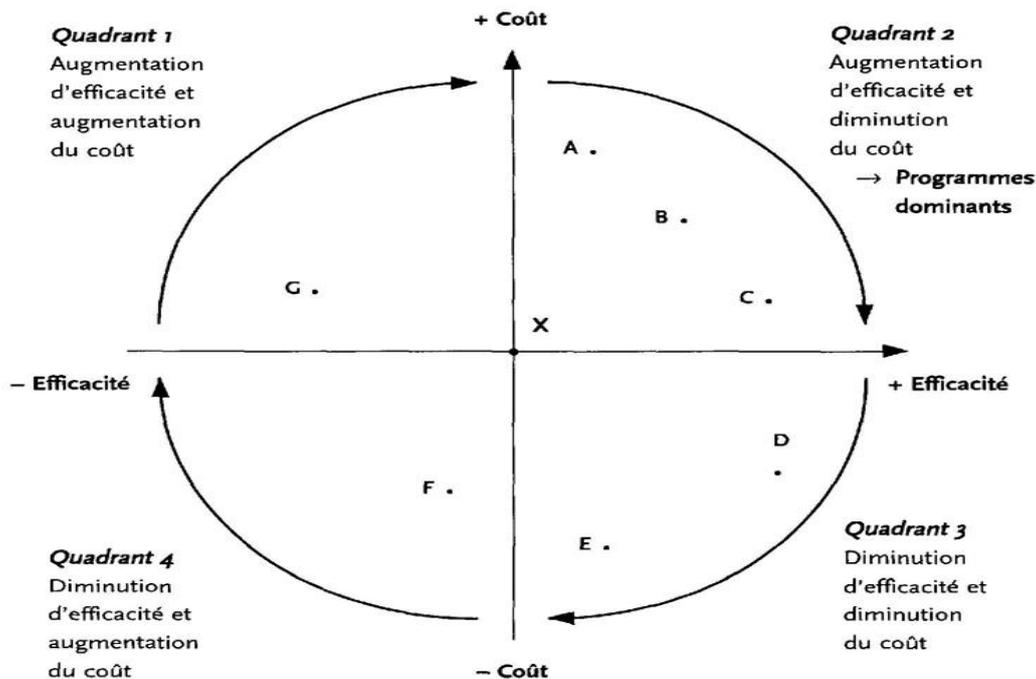


Figure 10: Représentation des stratégies en fonction de leur efficacité et leur cout comparer à un programme de référence x. [99]

4. Limites des études pharmaco-économiques

Une étude pharmaco-économique ne peut être exempte de limites :

- ✚ Les données sont parfois insuffisantes ou trop anciennes pour garantir des résultats fiables : ainsi plusieurs paramètres peuvent influencer la transférabilité des résultats. L'incertitude peut provenir des problèmes d'estimation des paramètres ; la disponibilité des ressources de santé et la variation des pratiques cliniques.
- ✚ Ces études ne peuvent être utilisées de façon routinière car elles requièrent une expertise spécifique.

5. Etudes des coûts

5.1. Types des coûts

En termes de santé les coûts sont définis par l'ensemble des ressources mobilisés autour de traitement (médicament, chirurgie, dispositifs...) ; on distingue trois types :

Coûts directs

Représentent les coûts imputables directement à la pathologie traitée ; ils comportent tous les ressources mobilisées pour la prise en charge de la maladie. Ils incluent les coûts médicaux (ils sont liés aux soins hospitaliers, ambulatoires, tests de diagnostic et de dépistage, frais d'hospitalisation, frais de suivi) et non médicaux (relatifs au patient ex : les frais de déplacement, les soins médicaux à domicile ...). [97][98]

Coûts indirects

Ils représentent les coûts attribués à l'impact de la pathologie sur la production économique du patient ex : un arrêt de travail, une blessure, un décès ou un handicap...

Plusieurs guides recommandent de ne pas inclure ces coûts indirects dans le calcul du coût total ou les calculer et les présenter séparément et indépendamment des coûts directs. [98]

Coûts intangibles

Ils représentent les conséquences sociales et psychologiques induites par la pathologie et son traitement ils correspondent à la modification de la vie du patient et son entourage, par exemple l'incapacité du patient à assurer des tâches quotidiennes. Autrement c'est la perte de bien-être du patient (douleur, souffrance, troubles psychiques), pour ces raisons ces coûts sont souvent énoncés et non valorisés [97][98]

5.2. Evaluation des coûts

5.2.1. Etude des bénéfices

Les bénéfices d'une thérapie sont extra-économiques et économiques.

Bénéfices extra-économiques

Premièrement il s'agit des bénéfices cliniques du traitement sur l'état de santé du patient (c'est l'efficacité de traitement) exemples : guérison, amélioration ou suppression des symptômes.

Deuxièmement les bénéfices relatifs à la satisfaction de patient vis-à-vis du traitement.

Bénéfices économiques

Correspondant aux coûts directs, indirects, intangibles, évalués par comparaison aux autres alternatives thérapeutiques disponibles pour la même pathologie. [98]

6. Différentes approches en pharmaco-économie

6.1. Minimisation des coûts

Implique la détermination de la thérapie la moins coûteuse, ceci en se basant sur la comparaison des coûts respectifs des différentes stratégies compatible à la prise en charge de la pathologie identifiée. L'analyse de minimisation des coûts (AMC) ne permet de répondre qu'à une seule question, à efficacité équivalente, quelle est la stratégie la moins chère ? Cette approche n'est donc appropriée que lorsqu'il est établi que les stratégies examinées ont la même efficacité.

Selon le guide de la pharmaco économie d'Anne Crochard-Lacour Jacques LeLorier : « l'analyse de minimisation des coûts est une méthode d'évaluation économique qui consiste à comparer les coûts de différents médicaments présumés produire des effets de santé semblables (efficacité et innocuité). Lorsque les données cliniques démontrent que le médicament évalué offre des effets semblables à ses comparateurs, l'analyse de minimisation des coûts peut être jugée adéquate ». [97] [98] [99]

6.2. Analyse Coûts-efficacité (ACE)

Elle permet d'établir un ratio entre les coûts d'une thérapeutique ou d'une action de prévention (exprimés en unité monétaire) et ses conséquences (exprimées en nombre de vies sauvées, en nombre d'années de survie, en nombre de cas de maladies guéries ou évitées, en fréquence ou durée réduite de maladie, en paramètres cliniques ou psychosocial). [97][98]

Ce taux est représenté par l'Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) qui est calculé par la formule suivante : $ICER = (C_x - C_y) / (E_x - E_y)$,

Où : C_x est le coût de la stratégie X, E_x est l'efficacité de la stratégie X ;

C_y est le coût de la stratégie Y et E_y est l'efficacité de la stratégie Y. [100]

6.3. Analyse coûts-utilités

L'analyse coût-utilité (ACU) est une méthode d'évaluation économique qui est une forme particulière de l'analyse coût-efficacité. Elle consiste à intégrer l'utilité dans la mesure de l'effet de santé et permet de comparer de manière plus homogène différentes actions de

santé entre elles même avec des conséquences différentes, dans la mesure où ce ne sont plus les résultats cliniques qui sont pris en compte, mais leur impact sur la durée et la qualité de vie. [101]

Les résultats de l'ACU sont exprimés en ratio, au même titre que l'ACE. La différence réside donc dans l'expression de l'effet clinique au dénominateur, ici retrouvé sous forme de QALY

Le concept des QALY (Quality Adjusted Life Years) : Consiste en une mesure unique et complète 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). Pratiquement, la combinaison des deux dimensions est obtenue en pondérant la durée de vie par un coefficient compris entre 0 et 1 qui traduit la qualité de vie. La valeur 1 correspond à la bonne santé, la valeur 0 correspond à un état de santé ressenti comme le pire. [102]

6.4. Analyse coût-conséquence

L'analyse coût-conséquences est une méthode d'évaluation économique dans laquelle les composantes de coûts et d'effets de santé sont présentées de manière désagrégée. Il n'y a donc aucune agrégation des effets de santé telle qu'effectuée dans les analyses coût-efficacité et coût-utilité. Il revient aux décideurs de poser un jugement sur le compromis acceptable entre les coûts et les effets de santé des différentes alternatives évaluées.[103]

Il est nécessaire de valoriser l'ensemble des coûts exposés en termes de mobilisation des ressources, qu'elles soient financières, matérielles ou humaines. Les coûts réels supportés par la société sont élargis à l'ensemble des coûts induits. Ils incluent par exemple l'arrêt de travail du salarié. Il y a aussi des coûts en lien avec la gestion des effets indésirables y compris des tests biologiques ou radiologiques additionnels, un traitement supplémentaire ou une prolongation de la durée d'hospitalisation. [100]

6.5. Analyse Coûts-bénéfice

Selon l'Haute Autorité de Santé (HAS) « l'analyse coût-bénéfice (ACB) est l'approche la plus adaptée pour évaluer l'allocation des ressources collectives, dans la mesure où elle permet d'apprécier la valeur ajoutée sociale d'une dépense publique ». [97]

Les études coût-bénéfice ou coût-avantage sont destinées à relier les coûts d'une action à plusieurs effets différents exprimés en unités monétaires. Elles représentent la différence entre les coûts de la mise en œuvre de la procédure préventive ou thérapeutique étudiée et les coûts évités.

Les résultats sont interprétés en comparants les ratios : Bénéfice (A)/ Coût (A) vs Bénéfice (B) /Coût (B)

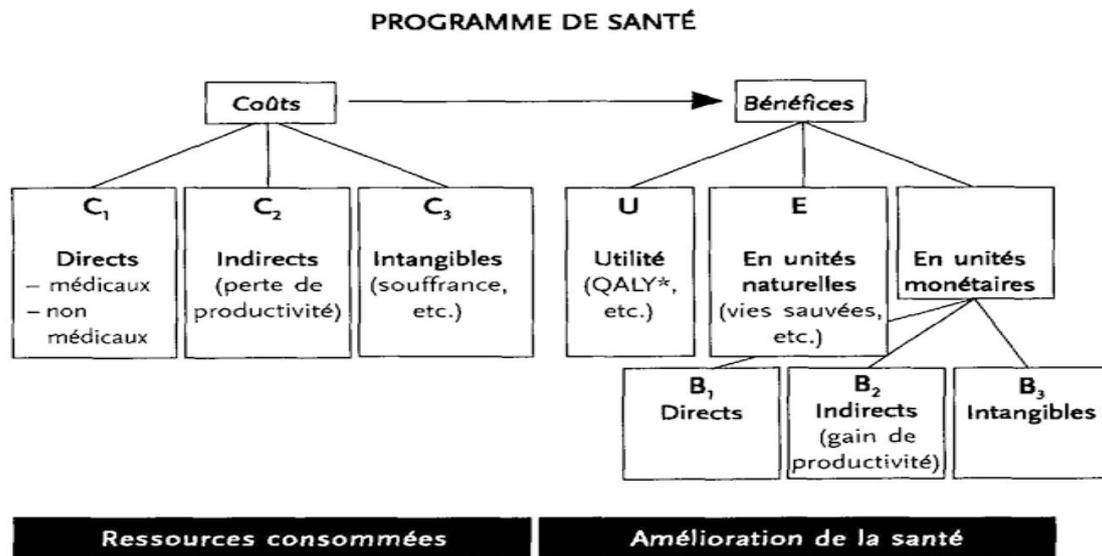


Figure 11: Synthèse des composants d'une évaluation pharmaco économique.[103]

7. Eléments essentiels de méthodologie d'une étude pharmaco-économique

7.1. Identification des stratégies

C'est l'étape initiale de l'évaluation médico-économique. L'objectif est de décrire de manière précise chacune des interventions et de déterminer les comparateurs selon le contexte.

7.2. Point de vue adopté

La perspective d'une étude est le point de vue adopté dans l'analyse ; c'est par rapport à ce regard que les stratégies seront évaluées. Ce choix est fondamental car de lui dépend la conclusion de l'analyse. L'impact économique sera différent selon le point de vue. Une intervention peut être coût-efficace pour l'hôpital mais ne pas l'être pour le tiers payant, par exemple. La perspective détermine ce qui doit être considéré comme un coût ou comme un bénéfice. Les quatre perspectives majeures sont :

- ✚ La société (l'ensemble de ses membres actuels et à venir) ;
- ✚ le tiers payant (le gouvernement et les compagnies d'assurance-santé) ;
- ✚ les dispensateurs de soins (hôpitaux, professionnels de la santé, etc.) ;
- ✚ les patients et leur famille. [98][99]

7.3. Choix de comparateur

Le choix du « bon » comparateur est déjà un élément délicat, les comparateurs sont l'ensemble des alternatives de traitement qui constituent une référence thérapeutique pour la prise en charge de la pathologie.

Par principe, l'étude pharmaco-économique met en relation deux interventions de santé ou plus, à savoir le médicament à l'étude ainsi que le comparateur qu'il est susceptible de remplacer. Ainsi, les comparateurs retenus doivent également être parmi les alternatives présentées dans la prise en charge de la pathologie. Dans tous les cas, une justification est requise. Toutes les interventions sont identifiées, l'exclusion d'une intervention est argumentée, afin de conclure que le comparateur représente le standard thérapeutique.

Un comparateur peut :

- Différer du médicament à l'étude du point de vue de son mécanisme d'action.
- Etre une intervention non médicamenteuse (dispositif, procédure médicale).
- Etre constitué d'un ensemble ou d'une séquence de traitements.
- Se définir par l'absence de traitement actif (surveillance active, meilleurs soins de soutien).
- Ne pas être inclus dans le panier de soins (régime de base) ou peut être utilisé hors autorisation de mise sur le marché. [98]

7.4. Mesure des effets sur la santé

Le résultat relatif aux différentes stratégies comparées est mesuré en termes de bénéfice clinique direct : années de vie gagnées, nombre de décès ou de cas évités. [104]

7.5. Présentations des résultats

Le but ultime d'une évaluation médico-économique est de pouvoir déterminer les coûts additionnés par rapport aux plans de santé ou aux stratégies de traitement, comprendre les conséquences ou les effets cliniques. Cela se traduit par un ratio coût-efficacité, ratio coût-utilité incremental (analyse coût-utilité), ratio coût-efficacité incremental (analyse coût-efficacité) le bénéfice net (BN) exprimé en unité monétaire (BMN, bénéfice monétaire net) ou en unité de santé (BSN, bénéfice sanitaire net). [97]

La présentation des résultats doit aussi être effectuée de manière désagrégée, sous forme de tableau selon les recommandations des experts en pharmaco-économie. [99]

7.6. Plan cout efficacité

Il s'agit d'une représentation visuelle de la différence sur les effets et les coûts entre les options évaluées. L'axe des abscisses ou des x représente la différence d'effet de santé et l'axe des ordonnées ou des y représente la différence de coût. La pratique usuelle est que le comparateur est généralement considéré comme étant situé à l'origine du plan. Les coordonnées x, y du point de rencontre de l'abscisse et de l'ordonnée sur le plan correspondent donc à l'effet incrémental et au coût incrémental du médicament à l'étude. Le plan coût-efficacité est divisé en quatre quadrants. La position du point du médicament dans l'un ou l'autre de ces quadrants permet d'interpréter le résultat de l'analyse :

- ✚ Dans le quadrant supérieur-droit : la stratégie thérapeutique étudiée est plus efficace et plus coûteuse que la stratégie thérapeutique de référence ;
- ✚ Dans le quadrant supérieur-gauche, la stratégie thérapeutique étudiée est moins efficace et plus coûteuse que celle de référence, elle sera donc refusée, est dit « traitement dominé » ;
- ✚ Dans le quadrant inférieur -gauche, la stratégie thérapeutique étudiée est moins efficace et moins coûteuse que celle de référence, est faiblement « dominée », la probabilité d'adopter la stratégie étudiée est faible ;
- ✚ Dans le quadrant inférieur-droit, la stratégie thérapeutique étudiée est plus efficace et moins coûteuse que le comparateur ; il est « dominante » et doit donc être préféré. [99][105]

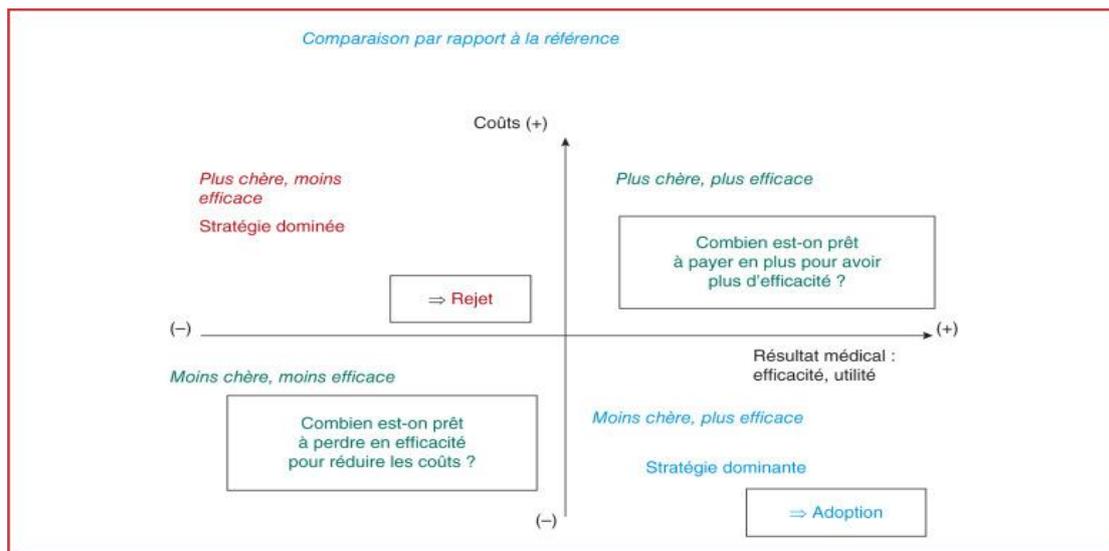


Figure 12: Représentation schématique des résultats d'une analyse coût-efficacité comparant deux stratégies thérapeutiques.

7.7. Plan des résultats désagrégés

Les résultats doivent également être présentés de manière décomposée, en termes d'effets sur la santé et de coûts, des stratégies étudiées et des Comparateurs. [106]

Tableau n° 7: Représentation des résultats d'une étude pharmaco-économique.

Composant	Médicament étudié	Comparateur
Effet de santé		
Hospitalisation		
Année de vie pondérée par la qualité QALY		
Survie sans progression		
Survie avec progression		
Coûts		
Coût des hospitalisations		
Coût protocole		
Coûts liés à la gestion des effets indésirables		
Coût totale		

7.8. Validité des résultats – analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité explore le degré d'imprécision, tant pour la mesure des ressources et leur valorisation que pour les résultats. Elle est l'étape de vérification permettant de conclure à la robustesse des résultats obtenus. Il faut s'assurer de la fiabilité des résultats et tenter de quantifier l'incertitude reliée. [97][107]



**Partie
pratique**

Introduction

Le cancer colorectal est une tumeur maligne courante dans le monde et l'une des causes les plus fréquentes de Mortalité liée au cancer [108]. L'Algérie enregistre près de 6500 nouveaux cas de cancer colorectal dont **3500** Chez les hommes et **3000** chez les femmes selon le registre de cancer de l'institut national de santé public, Donc il constitue un problème de santé public. [109]

Récemment, le taux de mortalité du cancer colorectal métastatique a diminué grâce à l'amélioration de la Détection précoce et aux progrès du traitement, en particulier l'adjonction des anticorps monoclonaux Ciblés appelées thérapies ciblées le **Cétuximab**, **Bevacizumab**, **Panitumumab**.

Ces nouvelles molécules sont de plus en plus couramment utilisées en oncologie en raison de leurs efficacités Mais sur le plan économique ils génèrent des coûts élevés par rapport à la chimiothérapie classique.

Si les oncologues s'intéressent à l'efficacité de leur choix thérapeutique, le pharmacien en plus de ce paramètre s'intéresse à la gestion et la distribution de ces produits au sein de l'établissement de santé.

Les études pharmaco économiques aujourd'hui font partie des critères de choix thérapeutiques en essayant de diminuer les répercussions des choix thérapeutiques sur l'équilibre financier qui est sous la responsabilité du pharmacien. Ces études permettent de répondre à ces questions :

- ⊗ Quel est le prix réel engagé pour instaurer le traitement pour chaque patient ?
- ⊗ Quel est le traitement à base de thérapie ciblée le plus efficace le moins coûteux ?
- ⊗ Quel est le traitement le plus toxique ? Le moins toxique ? Le coût de la correction des effets indésirables engendrés par le traitement ?
- ⊗ Est-ce que l'utilisation d'un tel traitement perturbe l'équilibre financier de notre établissement ?

1. Objectifs de l'étude

- ∅ Evaluer les couts / efficacité de : cétuximab vs bevacizumab et cétuximab vs panitumumab ;
- ∅ Etude des conséquences d'utilisation de panitumumab ; bevacizumab et cétuximab dans la prise en charge des cancers colorectaux ;
- ∅ Détermination de la thérapie la moins coûteuse.

2. Matériels

+ Outils informatiques :

- ∅ Le logiciel EpiPharm : support de gestion informatique ;
- ∅ Microsoft Excel 2010 ;
- ∅ Fiche de stock des produits au niveau de la pharmacie centrale du CHU de Tizi-Ouzou

+ Base de données et essais :

- ∅ Essais cliniques panitumumab vs cétuximab menés par les laboratoires AMGEN ;
- ∅ Essais cliniques bevacizumab vs cétuximab menée par les laboratoires ROCHE ;
- ∅ Vidal ;
- ∅ Bases de données : PUBMED et clinical trial.

3. Méthodes

3.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude pharmaco-économique qui s'intéresse à la minimisation des coûts des traitements des cancers colorectaux à base de trois anticorps monoclonaux : bevacizumab (AVASTIN®) ; cétuximab (ERBITUX®) et panitumumab (VECTIBIX®).

3.2. Lieu de déroulement de l'étude

Notre étude s'est déroulée au niveau du service d'oncologie médicale et de la pharmacie centrale du CHU de Tizi-Ouzou.

3.3. Choix du comparateur

Selon l'ordre chronologique des agents clés disponibles pour le traitement du cancer colorectal actuellement approuvés par la Food and Drug Administration (FDA). Le premier traitement à base d'anticorps monoclonal insaturé dans le traitement du CCR était le cétuximab en 2004. [124][125].

C'est une bonne raison de prendre le Cétuximab comme un comparateur dans notre étude.

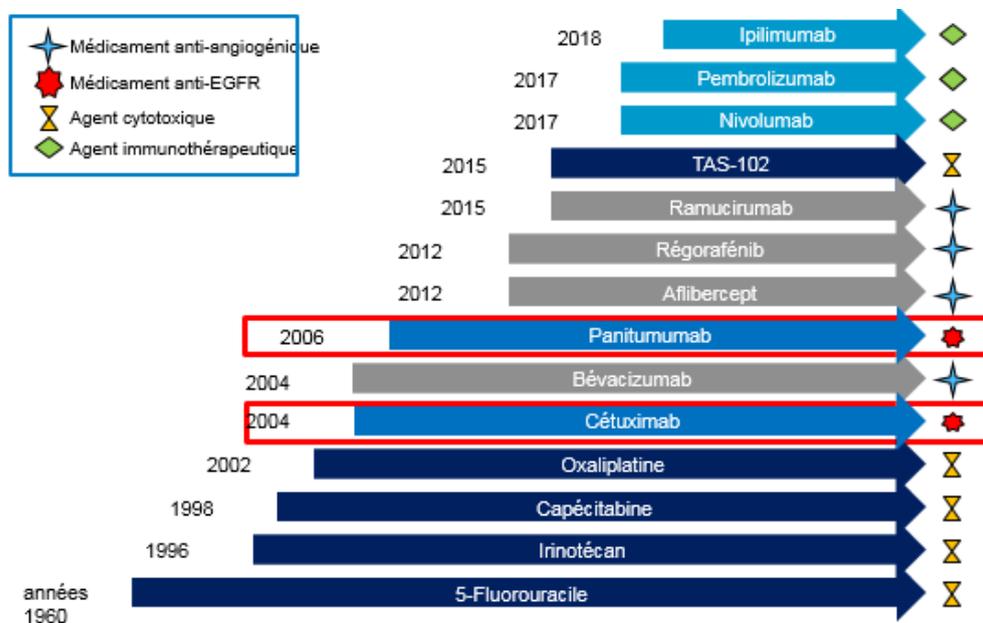


Figure 13 : Représentation des traitements actuellement disponibles pour la prise en charge de CCR.

3.4. Déroulement de l'étude

A. Le bilan préthérapeutique

Les données collectées pour la réalisation de calcul du coût de bilan pré thérapeutique ont été effectuées d'une manière prospective, à travers une recherche de prix via trois laboratoires choisis de façon aléatoire au niveau de la wilaya de TIZI-OUZOU.

La collecte des données cliniques de notre bilan préthérapeutique a été effectuée au niveau du service d'oncologie médicale de CHU TIZI-OUZOU.

B. Le calcul des coûts de traitement

Afin de pouvoir calculer les coûts des traitements on a procédé à la collection des données (le prix des flacons et le nombre de cures) à partir des registres de la pharmacie centrale et le service d'oncologie médicale du CHU de Tizi-Ouzou.

C. La prémédication :

Concernant la prémédication des patients sous bévacizumab, cétuximab et panitumumab ; nous avons fait le recueil des données à partir des registres des soins du service d'oncologie médicale du CHU de Tizi-Ouzou.

Le prix unitaire de chaque médicament a été prix à partir du logiciel EPIPHARM de la pharmacie hospitalière du CHU TIZI-OUZOU.

D. Modalités de calcul des différents coûts :

La calcul des coûts a été effectué via Microsoft Excel 2010.

Les différentes équations ayant servies pour les analyses pharmaco-économiques appliquées dans notre étude ont été retirés des guides :

- ✚ Pharmaco-économique Haut Autorité de Santé (HAS)
- ✚ D’Instance Nationale de l’Evaluation et de l’Accréditation en Santé (INEAS)
- ✚ Livre de l’introduction à la pharmaco-économie de Anne CROCHARD-LACOEUR.

4. Résultats et discussion

4.1. Présentation des trois anticorps monoclonaux. (Voir tableau n°23)

Tableau n° 8 : Résumés des caractéristiques des ACM du CCRm.

	ERBITUX	AVASTIN	VECTIBIX
DCI	Cétuximab.	Bévacizumab.	Panitumumab.
Classe thérapeutique.	Antinéoplasique, anticorps monoclonaux IgG1 chimérique anti-EGFR.	Antinéoplasiques - Anticorps monoclonaux : AcM anti-VEGF.	Antinéoplasiques, anticorps monoclonaux IgG2 humain anti-EGFR.
Forme pharmaceutique.	Solution à diluer pour perfusion à 5mg/ml, Flacons de 100 mg et de 500 mg.	Solution à diluer pour perfusion à 25 mg/ml, flacon de 16 ml contient 400 mg.	Solution à diluer pour perfusion à 20 mg/ml, Flacons de 100 mg et de 400 mg.
Mécanisme d’action.	Il se lie à l'EGFR avec une très grande affinité, il agit comme un antagoniste compétitif qui inhibe la fixation des ligands EGF (facteur de croissance épidermoïde) aboutissant à l'inhibition de la fonction du récepteur.	Il se lie au VEGF, inhibant de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux.	Il se fixe au domaine de liaison du ligand de l'EGFR et inhibe l'autophosphorylation du récepteur induite par tous les ligands connus de l'EGFR.

Voie d'administration.	Intraveineuse	Intraveineuse	Intraveineuse
Posologie.	Dose initiale 400 mg /m ² Puis 250 mg/m ² 1*/ semaine.	Soit 5 mg/kg ou 10 mg/kg 1*/ 2 semaines Soit 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg 1*/ 3 semaines.	6 mg/kg 1*/2 semaine.
Conservation.	Avant dilution : 4 ans, entre 2 °C - 8 °C. Après dilution : S'il n'est pas utilisé immédiatement, ne doit pas dépasser 24 h entre 2 °C et 8 °C.	Avant dilution : 2 ans, entre 2°C et 8°C, à l'abri de la lumière. Après dilution : S'il n'est pas utilisé immédiatement, ne doit pas dépasser 24 h entre 2 °C et 8 °C.	Avant dilution : 3 ans, entre 2 °C - 8 °C à l'abri de la lumière. Après dilution : S'il n'est pas utilisé immédiatement, ne doit pas dépasser 24 h entre 2 °C et 8 °C.

4.2. Bilan pré-thérapeutique et coûts engagés

Tous les patients ayant un cancer colorectal métastatique (CCRm) admis aux services d'oncologie pour une prise en charge auront un examen initial avant d'instaurer le traitement par une thérapie ciblée à base de cétuximab, bevacizumab ou panitumumab associées ou non à une chimiothérapie ; il comporte :

- ✚ Un examen clinique : un interrogatoire, état général, poids, taille et IMC.
- ✚ Un examen anatomopathologique ;
- ✚ Une détermination de statut RAS, statut BRAF est obligatoire ;
- ✚ Des examens radiologiques, bilan biologique complet.

Le tableau n° 24 représente les examens réalisés avant chaque initiation d'une thérapie ciblée et les coûts totaux pour chaque traitement pour un patient. [126] [127]

Tableau n° 9 : Coûts des bilans prétraitements du cétuximab, bevacizumab et panitumumab.

	ERBITUX	AVASTIN	VECTIBIX	Coûts
EXAMEN BIOLOGIQUE				
Bilan inflammatoire				
CRP	Oui	oui	Oui	600,00 DZD
VS	Oui	oui	Oui	200,00 DZD
Bilan lipidique				
LDL	Non	oui	Non	250,00 DZD
HDL	Non	oui	Non	250,00 DZD
Cholestérolémie	Non	oui	non	200,00 DZD
Triglyciride	Non	oui	non	200,00 DZD
BILAN HEMATOLOGIQUE				
FNS	Oui	oui	oui	300,00 DZD
HEMOSTASE (TP, TCK)	Oui	oui	oui	450,00 DZD
Ferretinémie	Non	non	oui	100,00 DZD
BILAN HEPATIQUE				
ASAT/ALAT	Oui	oui	oui	400,00 DZD
PAL	oui	oui	oui	250,00 DZD
GGT	oui	oui	oui	400,00 DZD
BILI D /T	oui	oui	oui	500,00 DZD
BILAN RENALE				
UREE de sang / urinaire	oui	oui	oui	350,00 DZD
CREATNEMIE	oui	oui	oui	250,00 DZD
IONOGRAMME S/U	oui	oui	oui	700,00 DZD
Clairance	oui	oui	oui	250,00 DZD
BILAN IMMUNOLOGIQUE				
DETERMINATION DE STATU RAS	oui	non	oui	Non définit
DETERMINATION DE STATU BRAF	non	oui	non	Non définit
SEROLOGIE HIV	oui	oui	oui	1 000,00 DZD
SEROLOGIE HBV	oui	oui	oui	1 200,00 DZD
SEROLOGIE HCV	oui	oui	oui	1 100,00 DZD
AUTRES ANALYSES				
PROTINURIE	oui	oui	oui	700,00 DZD
ALBUMINEMIE	oui	oui	oui	300,00 DZD
EXAMEN RADIOLOGIQUE				
TLT	oui	non	oui	1 000,00 DZD
TDM Thoracique	oui	non	oui	10 000,00 DZD
AUTRES EXAMENS				
MESURE DE LA GLYCEMIE	oui	oui	oui	150,00 DZD
EXAMEN CARDIO	oui	oui	oui	Non définit
ECG	oui	oui	oui	1 500,00 DZD

MESURE DE LA TENSION ARTERIELLE	oui	oui	oui	50,00 DZD
TEST DE GROSSESSE (BETA-HGC)	oui	oui	oui	100,00 DZD
Coût Total	21 750,00 DZD	11 650,00 DZD	21 350,00 DZD	

A. Interprétation

Le coût du bilan pré-thérapeutique est de **21 750,00 DZD** pour le cétuximab, **11 650,00 DZD** pour le bevacizumab et **21 350,00 DZD** pour le panitumumab.

Ainsi le bilan prétraitement du bevacizumab est moins cher que celui du panitumumab et cétuximab.

4.3. Evaluation du coût de traitement

Tous les calculs ont été faits sur les mêmes données du poids et de surface corporelle, Un poids moyen de 70 Kg, SC = 1.84 m² vue que les patients admis au service d'oncologie digestive sont pas obèses et les surfaces corporelles situées entre 1.68 m² et de 2 m².

Nous allons calculer les acquisitions des différentes molécules par cure pour un patient pour une durée de 12 mois, les coûts d'acquisitions des trois molécules sont illustrés dans les tableaux n°25/26/27.

Tableau n° 10: Coûts engagés pour le traitement du cancer colorectal par Cétuximab.

Protocole	Cétuximab	
Forme existante de médicament	Flacon de 20 ml contient 100 mg de cétuximab Flacon de 100 ml contient 500 mg de cétuximab	
Posologie	Dose initiale 400 mg /m ² Puis 250 mg/m ² 1*/ semaine	
Durée de traitement	12 mois	
Surface moyenne des patients	1,84 m ²	
Flacons consommés par cure	Pour une dose initiale de 736 mg le Nombre des Flacons égale à 1 Flacon de 500 mg et 3 Flacons de 100 mg Pour les doses hebdomadaires de 460 mg le Nombre de Flacon égale à 1 Flacon de 500 mg	
Nombre des cures	48 cures	
Nombre de Flacon Totale	48 Flacon de 500 mg 3 Flacon de 100 mg	
Prix des Flacons	Flacon de 500 mg	140 084 ,08 DZD
	Flacon de 100 mg	27 561 ,48 DZD
Prix de Totale des cures	Pour les flacons de 500 mg	6 724 035,84 DZD
	Pour les flacons de 100 mg	82 684,44 DZD
Coûts total	6 806 720,28 DZD	

Tableau n° 11 : Coûts engagés pour le traitement du cancer colorectal par Bevacizumab.

Protocole	Bevacizumab
Forme existante de médicament	Flacon de 16 ml contient 400 mg d'avastin
Posologie	La dose est de 5 mg/kg tous les 15 jours
Durée de traitement	12 mois
Poids moyen des patients	70 Kg
Flacons consommés par cure	Une dose de 350 mg pour 70 kg équivalent à 1 Flacon
Nombre des cures	24 cures
Nombre de Flacons Totals	24 Flacons
Prix d'un Flacon	Flacon de 400 mg d'avastin 82 300,79 DZD
Prix totaux des cures	1 975 218 ,96 DZD
Coûts totale	1 975 218 ,96 DZD

Tableau n° 12 : Coûts engagés pour le traitement du cancer colorectal par panitumumab.

Protocole	Panitumumab
Forme existante de médicament	Flacon de 5 ml contient 100 mg de panitumumab Flacon de 20 ml contient 400 mg de panitumumab
Posologie	La dose est de 6 mg/kg 1*/ 15 jours
Durée de traitement	12 mois
Poids moyen des patients	70 Kg
Flacons consommés par cure	Une dose de 420 mg pour 70 kg le équivalent à 1 Flacon de 400 mg et 1 Flacon de 100 mg
Nombre des cures	24 cures
Nombre de Flacon Totale	24 Flacons de 400 mg 24 Flacons de 100 mg
Prix des Flacons	Flacon de 400 mg = 209845,14 DZD Flacon de 100 mg = 52461,29 DZD
Prix de Totale des cures	5 036 283,36 DZD 1 259 070,96 DZD
Coût total de traitement	6 295 354,32 DZD

Interprétation :

Pour un patient avec une surface moyenne 1.84m² et un poids moyen de 70 kg les coûts totaux engagés pour le traitement par les thérapies ciblées pendant une année est de **1 975 218 ,96 DZD** pour le bevacizumab, **6 806 720,28 DZD** pour le cétuximab et **6 295 354,32 DZD** pour le panitumumab.

4.4. Estimation des coûts de prémédication durant une année

Selon l'Agence National de Santé et des Médicaments, FDA et Vidal, la prémédication recommandée pour les thérapies ciblées permettant la minimisation des effets indésirable du bevacizumab, panitumumab et cétuximab consiste à l'injection d'un antiémétique à base d'Ondansetron, antihistaminique et un corticoïde à forte dose pour diminuer le risque de

réactions indésirables cutanées, aussi pour éviter le risque d'initiations des réactions anaphylactiques au court de la perfusion.

Pour les patients sous panitumumab selon le PTGM (Programme de gestion de thérapeutique de médicament) en Québec la prémédication est non recommandée en raison de la nature du produit qui est un anticorps entièrement humanisé contrairement au cétuximab qui est un anticorps murin chimérique. [128]

Pour le bevacizumab le risque de développer une hypertension artérielle conduit à éviter le méthylprédnisolone à 120 mg.

Tableau n° 13 : Coûts de prémédication recommandée pour les trois ACM.

	Cétuximab	Bévacizumab	Panitumumab
Prémédication recommandée	Prométhazine 25 mg (promé) INJ ou méthylprednisolone 120 mg INJ Ondansétron 8 mg INJ	Prométhazine 25 mg INJ	Prémédication non recommandée
Nombre de cures	48	24	24
Nombre de flacons consommés par cure	48 flacons de : Prométhazine 25 mg INJ la 1 ère INJ 48 flacons de Méthyl prédnisolone 120 mg INJ 48 flacons d'Ondansétron 8 mg INJ	24 Flacons d'Ondansétron 8 mg INJ 24 Flacons Prométhazine	Prémédication non recommandée
Coûts de chaque prémédication	Prométhazine 25 mg INJ 35077.39DZD Méthylprednisolone 120 mg INJ 26143.68DZD Ondansétron 8 mg INJ 61221.12DZD	17538.69DZD 00 DZD 30610.56DZD	00 DZD 00 DZD 00 DZD
Coûts totaux de la prémédication de l'ensemble des cures	122442.19 DZD	48149.25DZD	00 DZD

Interprétation :

On constate que le coût de la prémédication sous cétuximab (122442.19 DZD) est plus élevé que celui du bevacizumab (48149.25 DZD) et du panitumumab (00 DZD).

4.5. Etude de l'efficacité des traitements

En oncologie les critères d'efficacité d'un traitement sont représentés par la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP).

Survie globale

La survie globale (SG) est un terme souvent utilisé en référence aux traitements contre le cancer. Elle désigne le temps qui commence au moment du diagnostic (ou au début du traitement) et qui se termine au moment du décès. Il est généralement utilisé comme indicateur de l'efficacité d'un traitement. [129]

Survie Sans Progression

La survie sans progression (SSP) désigne les chances de rester sans progression de la maladie pour un groupe d'individus souffrant d'un cancer après un traitement particulier. Il s'agit du pourcentage d'individus dans le groupe dont la maladie est susceptible de rester stable (et de ne pas montrer de signes de progression) après une durée déterminée. Le taux de survie sans progression est une indication de l'efficacité d'un traitement particulier.

La survie sans progression est souvent calculée pour le traitement de maladies à croissance lente et difficiles à guérir, comme les cancers colorectaux. Ce terme est également utilisé lorsque des traitements de sauvetage sont proposés dans des situations où l'intention n'est pas de guérir mais de contrôler la maladie. [130]

Dans cette étude ; notre comparateur est le cétuximab, nous allons comparer l'efficacité de bevacizumab et de panitumumab à celle de cétuximab.

4.5.1. Efficacité de Panitumumab vs Cétuximab

Un essai de phase III ASPECCT randomisée qui a comparée l'efficacité et l'innocuité de panitumumab au cétuximab chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) KRAS de type sauvage.[131]

Les résultats de l'analyse sont représentés dans le tableau n°29.

Tableau n° 14 : survie globale et la survie sans progression de CETUXIMAB VS PANITUMUMAB.

	CETUXIMAB	PANITUMUMAB
SG	9.9 mois	10.2 mois
SSP	4,4 mois	4,1 mois

Interprétation

La durée médiane de la SG était de 10,2 mois avec le panitumumab et de 9,9 mois avec le cétuximab (HR, 0,94 ; IC à 95 %, 0,82–1,07 ; P = 0,0002).

La durée médiane de SSP était de 4,1 mois avec le panitumumab et de 4,4 mois avec le cétuximab (HR, 0,98 ; IC à 95 %, 0,87–1,12).

4.5.2. Efficacité de Cétuximab vs Bevacizumab

Un essai clinique de phase III CALGB/SWOG 80405 compare le Bevacizumab au Cétuximab en association avec une chimiothérapie FOLFOX ou FOLFIRI chez les patients atteints d'un CCRm. [132]

Les résultats de l'essai sont résumés dans le tableau n°30.

Tableau n° 15: Survie globale et survie sans progression de CETUXIMAB et de BEVACIZUMAB en association avec une chimiothérapie FOLFIRI/FOLFOX.

	CETUXIMAB+FOLFIRI/FOLFOX	BEVACIZUMAB+FOLFIRI/FOLFOX
SG	32 mois	31,2 mois
SSP	11,4 mois	11,3 mois

La durée médiane de la SG était de 31.2 mois avec le bevacizumab et de 32 mois avec le cétuximab (HR, 0,9 ; IC à 95 %, 0,7–1,1).

La durée médiane de SSP était de 11.3 mois avec le bevacizumab et de 11.4 mois avec le cétuximab (HR, 1.1 ; IC à 95 %, 0,9–1,3).

4.5.3. Analyse Coût/ Efficacité

A. Bevacizumab vs Cétuximab

ICER = Différentiel des coûts / Différentiel d'Efficacités.

L'**ICER** est calculé de la façon suivante : **ICER = CA – CB / EA – EB.**

Dont le traitement **A** est le **Bevacizumab** et le traitement **B** est le cétuximab.

ICER = Coût de BEVA – Coût de CETUX / Efficacité de BEVA – Efficacité de CETUX.

Le calcul des coûts des deux traitements est déjà établi, le coût de bevacizumab est de **1 975 218 ,96 DZD**, le coût de cétuximab est de **6 806 720,28 DZD**. (Voir tableau n°25/n°26)

L'efficacité des deux traitements correspond à la médiane de la survie globale d'un essai de référence qui est l'essai de **CALGB/SWOG 80405** converti en années de vie gagnées. La médiane de la SG de Bevacizumab était de **31,2 mois** équivalent à **2.56 années de vie gagnée** et la médiane de la survie globale de Cétuximab était de **32 mois** équivalent à **2.66 années de vie gagnée**.

La conversion en années de vie gagnées se fait comme suit : 32 mois de gain de survie = 960 Jours = 2.63 années de vie gagnée.

1 Mois \longrightarrow 30 Jours

32 Mois \longrightarrow Y

$$Y = 32 * 30 / 1 = 960 \text{ Jours.}$$

1 Année \longrightarrow 365 Jours

X Année \longleftarrow 960 Jours

$$X = 960 * 1 / 365 = 2.63 \text{ années de vie gagnée.}$$

Le différentiel des coûts est de **1 975 218 ,96 DZD - 6 806 720,28 DZD = -4831501,32 DZD**

Le différentiel d'efficacité est de **2.56 – 2.63 = -0.07 année de vie gagnée.**

Le tableau suivant résume le rapport coût efficacité des deux traitements.

Interprétation

Pour l'analyse cout/efficacité bevacizumab vs cétuximab :

En termes de survie globale et de survie sans progression il n'y a pas de différence significative entre les deux traitements. Donc on ne peut dire que le bevacizumab est plus efficace que cétuximab.

Tableau n° 16 : Résultats de l'analyse cout/Efficacité bevacizumab vs cétuximab.

Traitement	Cétuximab	Bevacizumab
Coût en DZD	6 806 720,28 DZD	1 975 218 ,96 DZD
Efficacité en année de vie gagnée	32 mois = 2,63 années de vie gagnée	31,2 mois = 2,56 années de vie gagnée
Rapport coût / efficacité	6 806 720,28 DZD / 2.63 années de vie gagnée	1 975 218 ,96 DZD / 2,56 années de vie gagnée
ICER	-4831501,32 DZD / -0,07 année de vie gagnée	

B. Panitumumab vs Cétuximab

Comme on l'a vu en théorie l'analyse coût-efficacité correspond au calcul de l'**ICER** (Ratio de coût Efficacité incrémental), calculé de la manière suivante :

$$\text{ICER} = \text{Différentiel des Coûts} / \text{Différentiel d'Efficacités}$$

$$\text{ICER} = \text{CA} - \text{CB} / \text{EA} - \text{EB}$$

Le traitement **A** correspond au **Panitumumab** et le traitement **B** correspond au comparateur qui est le **Cétuximab**.

$$\text{ICER} = \text{Coût de PMAB} - \text{Coût de CETUX} / \text{Efficacité de PMAB} - \text{Efficacité de CETUX}.$$

Les coûts des deux traitements ont été déjà calculés précédemment, le coût de panitumumab est de **6 295 354,32 DZD**, le cout de cétuximab est de **6 806 720,28 DZD**.
(Voir tableau n°25/27)

Comme nous l'avons dit l'efficacité des deux traitements correspond à la médiane de la survie globale d'une étude de référence qui est l'essai d'ASPECCT converti en années de vie gagnés.

La médiane de la SG de panitumumab était de **10.2 mois** équivalent à **0.83 année de vie gagnée**, tandis que la médiane de la SG de cétuximab était de **9.9 mois** équivalent à **0.81 année de vie gagnée**.

Le différentiel des coûts est de **6 295 354,32 DZD - 6 806 720,28 DZD = -511365,96 DZD**.

Le différentiel d'efficacité est de **0.83 - 0.81 = 0.02 année de vie gagnée**.

Tableau n° 17 : Résultats de l'analyse cout/efficacité panitumumab vs cétuximab.

Traitement	Cétuximab	Panitumumab
Coût en DZD	6 806 720,28 DZD	6 295 354,32 DZD
Efficacité en année de vie gagnée	9,9 mois = 0.81 année de vie gagnée	10.2 mois = 0.83 année de vie gagnée
Rapport coût / efficacité	6 806 720,28 DZD / 0,81 année de vie gagnée	6 295 354,32 DZD / 0,83 année de vie gagnée
ICER	-511365,96 DZD / 0,02 année de vie gagnée	

✚ Interprétation

Pour l'analyse cout/efficacité panitumumab vs cétuximab :

En termes de survie globale et de survie sans progression il n'y a pas de différence significative entre les deux traitements. Donc on ne peut dire que le cétuximab est moins efficace que panitumumab.

4.5.4. Analyse coût / bénéfices

A. Bevacizumab vs Cétuximab

L'analyse coût/ bénéfice consiste à préférer le traitement dont le quotient bénéfice sur le coût est le plus grand.

Le calcul de coût bénéfice se fait comme suit :

$$\text{Bénéfice A} / \text{Coût A} \text{ vs } \text{Bénéfice B} / \text{Coût B.}$$

Le traitement **A** correspond au **Bevacizumab** et le traitement **B** correspond au **Cétuximab**.

✚ Bénéfices liés au bilan pré thérapeutique :

Selon l'agence nationale des médicaments (ANSM) et les données des monographies des trois anticorps ; une détermination du statut **RAS** est obligatoire avant de commencer le traitement par le cétuximab, constitue un bénéfice pour le bevacizumab (non recommandé de définir le statut RAS). Une détermination du statut **BRAF** avant d'instaurer le Bevacizumab constitue un bénéfice pour le Cétuximab (non demandé pour cétuximab).

Plusieurs examens sont en commun entre les deux traitements, donc ils sont inévitables pour les deux ; la différence réside dans l'évaluation du risque athérogène et de la fonction pulmonaire.

Le traitement par Bevacizumab nécessite un bilan lipidique pour l'évaluation de risque athérogène comporte le dosage de LDL, HDL, Cholestérolémie et Triglycérides.

Le traitement par Cétuximab nécessite une évaluation pulmonaire par un examen radiologique TDM Thoracique.

✚ Autres bénéfices liés à la prémédication :

La prémédication du Bevacizumab consiste à l'utilisation de l'ondansétron et à éviter des corticoïdes ; ceci constitue un bénéfice pour le Bevacizumab.

✚ Bénéfices liés aux surveillance et examens demandés avant chaque perfusion :

Un bilan sanguin, rénal est demandé avant chaque cure pour les deux traitements, la différence est remarquable dans la surveillance du risque thromboembolique, du déséquilibre hydroélectrique et de la toxicité pulmonaire-rénale.

Les principaux paramètres de notre comparaison sont :

Le traitement par le bevacizumab nécessite d'explorer l'hémostase (TP, TCK), pratiquer des bilans urinaires et surveiller la protéinurie.

Le traitement par le cétuximab nécessite de pratiquer une radiologie de thorax, un dosage de la calcémie, magnésémie avant chaque cure et 8 semaines après l'arrêt de traitement. [133][134] (Voir tableau n°34)

Calcul de rapport coût-bénéfice :

$$(A) : 76\,143,00 / 1\,975\,218,96 = 0.0385 \quad (B) : 18\,900,00 / 6\,806\,720,28 = 0.0027$$

Le tableau suivant résume l'analyse coût bénéfice bevacizumab vs cétuximab.

Tableau n° 18 : Analyse coût /bénéfice bevacizumab vs cétuximab.

Traitement	Bevacizumab	Cétuximab
Coût de traitement	1 975 218,96 DZD	6 806 720,28 DZD
Bénéfices de traitement	76 143,68 DZD	18 900,00 DZD
Rapport Coût -bénéfice	0.0385	0.0027

Tableau n° 19: Bénéfices et coûts du traitement bevacizumab vs cétuximab.

Bénéfices à éviter par le traitement	Bevacizumab	Cétuximab
Bénéfices des bilans pré thérapeutiques	Eviter les coûts de détermination de statut RAS Eviter les coûts du examens radiologiques de thorax 11 000,00 DZD	Eviter les coûts de détermination de statut BRAF Eviter les coûts des examens biologiques de bilan lipidique 900,00 DZD
Bénéfices de prémédication	Eviter les coûts de méthyl prédnisolone (en raison de la surcharge induite par la rétention hydro sodée) 26143.68 DZD	00 DZD
Bénéfices de surveillance et des Bilans demandés avant chaque perfusion	Eviter les coûts de la radiologie du thorax pratiquée avant chaque perfusion 24 000,00 DZD	Eviter les coûts d'exploration de l'hémostase (TP, TCK, INR) 10 800,00 DZD
	Eviter les coûts du dosage de la Magnésémie 7 500,00 DZD	Eviter les coûts de pratiquer des BU 1 200,00 DZD
	Eviter les coûts du dosage de la Calcémie 7 500,00 DZD	Eviter les coûts du dosage de protéines urinaires 6 000,00 DZD
Bénéfices totale	76 143,68 DZD	18 900,00 DZD

B. Analyse coût bénéfice de panitumumab vs cétuximab

Selon les recommandations consensuelles pour l'utilisation des thérapies **Anti-EGFR** dans le cancer colorectal métastatique du **C. Cripps et Coll** ; l'utilisation de prémédication avec le panitumumab est non recommandée face à une prémédication obligatoire avec le Cétuximab constitue alors un bénéfice pour le panitumumab. [135]

La dose de charge fait la différence entre les deux anti EGFR ; selon les données des monographies des produits le traitement par le Cétuximab doit être commencé par une dose de charge de 400 mg/m², tandis qu'avec le panitumumab la dose de charge est non recommandée, ce qui crée un bénéfice pour le panitumumab.

Tableau n° 20: Analyse coût bénéfice panitumumab vs cétuximab.

Traitement	Cétuximab	Panitumumab
Prémédication	Prémédication recommandée : Prométhazine 25 mg INJ, Ondansetron 8 mg INJ, méthyl prédnisolone 120 mg INJ 122442.19 DZD	Prémédication non recommandée
Dose de charge	Dose de charge de 400 mg / m ²	Pas de dose de charge
Bénéfices	Aucuns bénéfices	Eviter les couts de prémédication 122442.19 DZD Eviter les couts de la dose de charge 140 084,08 DZD
Coût de traitement	6 806 720,28 DZD	6 295 354,32 DZD

Rapport coût bénéfices	= 0 / 6806720,28	= (262526.027) / 6295354,32
---------------------------	------------------	--------------------------------

Un bénéfice indirect apporté par le Panitumumab : la durée d'administration de Cétuximab est de 60-120 min et celle de Panitumumab est de 30-60 min. La différence entre la durée des soins crée un avantage indirect, par exemple si un lit est occupé pendant huit heures reçoit huit patients avec le Panitumumab, il ne recevra que quatre patients avec le Cétuximab.

4.5.5. Analyse coût conséquence

A. Analyse coût conséquence bevacizumab/cétuximab

Les effets indésirables de ces biothérapies comportent un coût, soit par les mesures de correction qu'ils imposent y compris des tests biologique, radiologique ou un traitement supplémentaire, les principaux effets indésirables lié à l'utilisation de **Bevacizumab** sont :

- ✚ La cardiotoxicité, la néphrotoxicité, le risque thromboembolique et les troubles gastro-intestinaux sont les effets indésirables les plus fréquents et les plus graves.
- ✚ Des réactions cutanées, retard de cicatrisations des plaies, des pneumopathies médicamenteuses sont fréquents mais moins grave.

Tableau n° 21: cout de la prise en charge de toxicité pulmonaire du bevacizumab.

Toxicité pulmonaire :		
Pneumopathie médicamenteuse : Toux, dyspnée, douleurs thoraciques, fièvre	Surveillance de fonction pulmonaire	
	Scanner Thoracique	10 000,00 DZD
	Antitussif	523,90 DZD
	Antalgique soit Paracétamol 1g en cas de douleur	96,05 DZD
	1 Flc de paracétamol au niveau de service	361,00 DZD
Coût / 12 mois		26 103,40 DZD

Tableau n° 22: Coûts de la prise en charge de la toxicité digestive sous bevacizumab.

Toxicité Digestive :		
Troubles digestifs +++	Consultation gastro chaque 3 mois	1 500,00 DZD
	Lopéramide 2 mg 3*/j si diarrhée	128,00 DZD
Diarrhées, vomissements, nausées, déshydratation	DOMPERIDONE cp	195,30 DZD
	Solution de réhydrations en domicile EX : REHYDRAX	1 350,00 DZD
Douleurs épigastriques	LOMAC gel 20 mg 1*/j	209,00 DZD
Ulcère, Perforation intestinale	Endoscopie	3 000,00 DZD
Fistules digestive	Programmer une chirurgie	13 000,00 DZD
Coût / 12 mois		64 063,60 DZD

Tableau n° 23: Coûts de prise en charge de la toxicité cutanée du bevacizumab.

Toxicité Cutanée		
Non marqués souvent que des troubles de cicatrisation des plaies	Nettoyage des plaies	
	Un antiseptique local DERMOBACTER 2*/j pdt 7 jours en cas de plaie	345,00 DZD
	Crème cicatrisante MEBO 0,25% pommade	1 180,00 DZD
Eczéma	Bétasone crème	120,00 DZD
Coût / 12 mois		1 645,00DZD

Tableau n° 24: Coûts de prise en charge des toxicités spécifiques du bevacizumab.

Toxicité spécifique du bevacizumab		
Toxicité rénale possible nécessite un avis néphrologique pour poursuivre le traitement	Consultation Néphrologique chaque les 3 mois	1 500,00 DZD
	Toxicités hématologiques : risque de saignement et d'hémorragies	
Surveillance et Bilan à demander avant chaque perfusion :		
	FNS	300,00 DZD
	Urée	200,00 DZD
	Créatinémie	200,00 DZD
	Ionogramme	

	500,00 DZD
Exploration de l'hémostase :	
TP, TCK, INR	450,00 DZD
Bandelettes Urinaires	50,00 DZD
Protéinurie de 24 H si BU > 2	450,00 DZD
Coût / 12 mois	41 250,00 DZD
Coût Totale	253 178,60 DZD

Les principaux effets indésirables liés à l'administration Cétuximab sont :

- ✚ Les réactions cutanées : des réactions d'hypersensibilités sévères sont très fréquentes, des éruptions cutanées associées au prurit, à une sécheresse de la peau, des mucites, rash acnéiformes (nécessité de mettre les patients sous antibiotiques ATB) et fissure des doigts et des pieds.
- ✚ Un déséquilibre hydro-électrique marqué par une hypomagnésémie et une hypocalcémie est fréquent d'où la nécessité de faire un dosage de la calcémie et magnésémie avant chaque perfusion.
- ✚ Des réactions pulmonaires chez les patients ayant des antécédents de maladie interstitielle pulmonaire.
- ✚ Des troubles digestives et cardiologiques se produisent mais sont légères. [133]
[136]

Tableau n° 25: Cout de prise en charge des effets indésirables cardiovasculaire sous cétuximab

Effet indésirable	Prise en charge	Cout
Toxicité Cardio vasculaire :		
Troubles cardiaque marqué avec les cardiopathies > 65 ans souvent en association avec autres chimiothérapies non en monothérapie	ECG	3 000,00 DZD
	Mesure de l HTA au service	50,00 DZD
Coût / 12 mois		146 400,00 DZD

Tableau n° 26: Cout de prise en charge des effets indésirables pulmonaires sous cétuximab.

Toxicité pulmonaire :		
Troubles respiratoires avec les patients ayant des antécédents des maladies pulmonaires interstitielles	Arrêt de traitement si aggravation de maladie	
	TDM Thoracique 1*/6 mois selon l'état de patient	19 000,00 DZD
Bronchospasmes peuvent être survenues au moment de perfusion	La prémédication et la surveillance permet de lutter contre ces effets	
Coût / 12 mois		38 000,00 DZD

Tableau n° 27: Cout de prise en charge de la toxicité digestive de cétuximab.

Toxicité Digestive :		
Diarrhées, vomissement, nausées, déshydratation	Lopéramide 2 mg 3*/j si diarrhée	128,00 DZD
	Un anti vomitif EX : DOMPERIDONE 10 mg Cp	195,30 DZD
	Solution de réhydratation en domicile EX : REHYDRAX	1 350,00 DZD
Coût / 12 mois		37 047,60 DZD

Tableau n° 28: Cout de prise en charge de la toxicité cutanée du cétuximab.

Toxicité Cutanée :		
Dermato toxicité marquée +++ : Eruption cutanées modéré à sévère apparaitront le premier mois	Dermocorticoïde EX : BETHASONE CREME	120,00 DZD
Prurit	Anti H1 de 2 ème G EX : DESLORATADINE 5 mg CP 1*/j	180,00 DZD
Sécheresse de la peau	Crème Hydratante EX : DEXERYL pommade	445,00 DZD
Rash Acnéiforme	ATB a base de doxycycline 100 mg /j débiter dès la première perfusion Pdt 2 mois, à réévaluer en fonction de toxicité EX : DOTUR 100 mg Associé un photo protecteur EX : PHOTODERM	186,00 DZD 1 100,00 DZD
Fissures douloureuses des doigts et des pieds	Crème cicatrisante EX : CICAPLAST	2 650,00 DZD
Mucite	Bain de bouche EX : SENSODYN bain de bouche	950,00 DZD
Coût / 12 mois		31 506,00 DZD

Tableau n° 29: Cout de prise en charge de la toxicité spécifique au cétuximab.

Toxicité spécifique de produit :		
Toxicité oculaire :		
Un examen ophtalmologique 1*/3 mois demander à la recherche d'atteinte oculaire (conjonctivites, kératites)	Consultation ophtalmologique 1*/3 mois	1500,00 DZD
Le risque accru de toxicité dermatologique nécessite un avis de dermatologue pour déterminer le grade des effets indésirable	Consultation dermatologique	1500,00 DZD
Hypomagnésémie	Supplémentation en Mg soit Mg 300 mg	699,00 DZD
Surveillance et Bilan à demander avant chaque perfusion :		
	FNS	300,00 DZD
	Ionogramme	500,00 DZD
	Radiologie de Thorax	500,00 DZD
	Calcémie	300,00 DZD
	Magnésémie	300,00 DZD
	Dosée chaque les 15 jours, puis 8 semaines après l'arrêt de traitement	
Coût / 12 mois		77400,00 DZD
Coût Totale		330353,60 DZD

B. Analyse Coûts Conséquences panitumumab vs cétuximab

Une méta-analyse a été engagée pour évaluer la différence des toxicités entre le cétuximab et le panitumumab, elle a démontré qu'une biothérapie à base de Cétuximab et Panitumumab ont des profils de toxicité différents en termes de taux d'événements indésirables sévères. [137]

Le panitumumab a été associé à un risque accru d'hypomagnésémie, des effets indésirables cutanés et de troubles gastro-intestinaux.

Les effets indésirables de cétuximab ont été déjà décrits, la prévalence des réactions infusionnelles est élevée.

Ces réactions seraient causées par le développement d'anticorps au galactose-alpha-1,3 présents dans les cellules murines utilisées pour la production du cétuximab. Contrairement au panitumumab qui est un anticorps monoclonal entièrement humanisé et ne contient pas de galactose-alpha-1,3. [128]

Tableau n° 45 : Récapitulatif des coûts des traitements

DCI	Cétuximab	Bevacizumab	Panitumumab
Forme Galénique	Flacon de 20 ml Flacon de 100 ml	Flacon de 16 ml	Flacon de 5 ml Flacon de 20 ml
Dosage	Flacon de 100 mg Flacon de 500 mg	Flacon de 400 mg	Flacon de 100 mg Flacon de 400 mg
Totale des cures	48	24	24
Nombre Totale de flacons	3 Flacons de 100 mg 48 Flacons de 500 mg	24 Flacons	24 Flacons de 100 mg 24 Flacons de 400 mg
Prix des flacons	Flacon de 500 mg = 140084,08 DZD Flacon de 100 mg = 27561,48 DZD	Flacon de 400 mg = 82300,79 DZD	Flacon de 400 mg = 209845,14 DZD Flacon de 100 mg = 52461,29 DZD
Prix totaux des cures	6 806 720,28 DZD	1 975 218,96 DZD	6 295 354,32 DZD
Prix de Prémédication	122442.19 DZD	48149.25 DZD	00 DZD
Prix de bilan pré thérapeutique	21 750,00 DZD	11 650,00 DZD	21 350,00 DZD
Prix totaux de traitement	6 950 912, 47 DZD	2 035 018, 21DZD	6 316 704,32 DZD



Conclusion

Conclusion

Récemment, le taux de mortalité du cancer colorectal métastatique a diminué grâce au dépistage précoce et aux progrès du traitement, en particulier l'adjonction des anticorps monoclonaux appelés thérapies ciblées le **Cétuximab**, le **Bevacizumab** et le **Panitumumab**.

Notre étude pharmaco-économique est menée dans le but de choisir la thérapie la plus efficace et la moins coûteuse des trois anticorps monoclonaux dédiée au traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm).

Notre comparateur pour l'ensemble des analyses effectuées est le cétuximab ; premier anticorps monoclonal utilisé dans les CCRm.

Le calcul des coûts directs de chaque traitement comprenant le bilan pré thérapeutique ; la prémédication et paramètre de surveillance ainsi que les coûts de l'ensemble des cures sont revenus respectivement de (voir tableau n°45) :

- ✚ 6 950 912, 47 DZD pour le cétuximab ;
- ✚ 2 035 018, 21DZD pour le bevacizumab ;
- ✚ 6 316 704,32 DZD pour le panitumumab.

D'après ce calcul l'utilisation du bevacizumab revient moins chère que le cétuximab et le panitumumab ; ceci s'explique par la différence du nombre total des cures pour chaque anticorps mais aussi la différence du prix unitaire et de la posologie recommandée.

L'analyse cout/efficacité bevacizumab vs cétuximab n'a pas démontré une différence significative entre les deux anticorps en termes de survie globale et de survie sans progression.

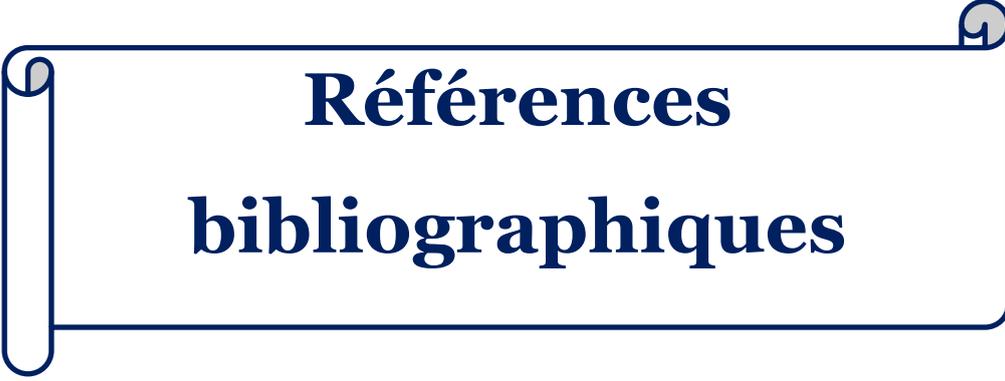
Une même analyse est effectuée pour comparer cout/efficacité du panitumumab au cétuximab ; les résultats n'ont démontré aucune différence significative en matière de SG et SSP.

L'étude cout bénéfice du bevacizumab vs cétuximab est en faveur du bevacizumab ; en effet les coûts évités sous bevacizumab sont de 76 143.68 DZD contre 18 900.00 DZD sous cétuximab.

Quant aux bénéfices du panitumumab par rapport au cétuximab, en valeur monétaire ; le panitumumab permet d'éviter une dépense de 140 084,08 DZD par rapport au cétuximab par conséquent le bénéfice est avec le panitumumab.

Les résultats de l'analyse cout/conséquence du bevacizumab vs cétuximab et panitumumab vs cétuximab ; ont démontré moins de dépenses avec bevacizumab et panitumumab. Ces conséquences sont relatives aux profils d'innocuité de chaque traitement.

Pour conclure ; le choix du bevacizumab et du panitumumab permet de minimiser les couts avec une bonne efficacité que notre comparateur le cétuximab. Cependant une étude approfondie et élargie à d'autres paramètres pharmaco-économiques avec accès à plus de données cliniques permettra de raffiner les résultats de notre étude.



**Références
bibliographiques**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, cancer, OMS, 2 fev 2022.
2. Belamri S, institut national de santé publique, cause de décès en algérie, 31 jan 2021
3. Valentin T, Bonnet D, Guimbaud R, thérapeutiques ciblées, mai 2011.
4. Institut national du cancer : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/T/tumeur>
5. Organisation Mondiale de la Santé : (<https://www.who.int/topics>).
6. Dernières données mondiales sur le cancer, OMS, 12 sep 2018, disponible sur : https://www.iarc.who.int › 2018/09 › pr263_F
7. Service épidémiologie, registre des tumeurs en Algérie, Tizi Ouzou, année 2019.
8. Institut National de Santé Public, Registre des tumeurs en Algérie, Edition 2018, (www.insp.dz).
9. Mourad R , Khadidja T , Lydia B, Fatima A, Abdellah L, Zoubir A.F, *Épidémiologie des cancers en Algérie 1996–2019 Univ Oran, CHU Oran, Juin 2022.*
10. Nicolas P, cancer, Fondation pour la recherche sur le cancer, 23 fév 2022, Disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/cancer/facteurs-risque-cancer>
11. Latruffe N, Comment une cellule devient cancéreuse, 20 avr 2020, disponible sur : <http://www.ligue-cancer21.info/actualites/comment-une-cellule-devient-elle-cancereuse>
12. Gale r p, Développement et propagation du cancer, sep 2020, disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/cancer/pr%C3%A9sentation-des-cancers/d%C3%A9veloppement-et-propagation-du-cancer>
13. Caroline M, Roxane P, Charlotte B, Ebticem N, Geoffrey R et Alain P Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Inserm 1052, aut 2016. Disponible sur : <https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/abs/2016/08/medsci2016328-9p725/medsci2016328-9p725.html>
14. Institut national du cancer : Comité mixte américain sur le cancer. *Manuel de stadification du cancer de l'AJCC . 7e éd.* New York, NY : Springer ; 2010. Disponible sur : <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/prognosis/tumor-grade-fact-sheet>
15. Anne S, Glover B, Classification TNM des tumeurs, avr 2022.

16. American Society of Clinical Oncology. Stages of Cancer. 2015:
<http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/diagnosing-cancer/stages-cancer>
17. Les cancers, Institut national du cancer : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Tumeurs-du-cerveau/Diagnostic/Examen-anatomopathologique>
18. Marqueurs tumoraux, LAB testes online, 28 jan 2020 disponible sur :
<http://www.labtestsonline.fr/tests/TumorMarkers.html>
19. L'hormonothérapie en pratique, roche, fév 2021, disponible sur :
<https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/hormonotherapie-cancer.html>
20. Gale R P, Principes du traitement du cancer, sep 2020, disponible sur :
<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/cancer/pr%C3%A9vention-et-traitement-du-cancer/principes-du-traitement-du-cancer>
21. Traitement locorégional, institut national du cancer, disponible sur :
<https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/>
22. La chirurgie des cancers, institut national du cancer, 24 mai 2018 disponible sur :
<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chirurgie>
23. La radiothérapie, institut national du cancer disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie>
24. Vollerin J, la radiothérapie, institut curie, 5 juin 2019, disponible sur :
<https://curie.fr/dossier-pedagogique/la-radiotherapie-comment-ca-marche#:~:text=La%20radioth%C3%A9rapie%20consiste%20%C3%A0%20d%C3%A9livrer,se%20multiplier%20et%20Fou%20meurent>
25. La radiothérapie en pratique-traitement contre le cancer- Roche, juil 2020, disponible sur : <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/radiotherapie-cancer.html>
26. Différents types des traitements de cancer-Fondation contre le cancer Disponible sur : <https://www.cancer.be/>
27. UE BTC. Médicaments anti cancéreux. Power point presented at; 2012; Institut Claudius Regaud.
28. Vidal-La chimiothérapie, première arme médicamenteuse contre les cancers déc 2021 Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/28364-la-chimiotherapie-premiere-arme-medicamenteuse-contre-les-cancers.html>

29. Mathilde R, les thérapies ciblées, Institut curie, 24 mar 2017 disponible sur : <https://curie.fr/page/les-therapies-ciblees-des-traitements-contre-le-cancer-institut-curie>
30. Tout ce qu'il faut savoir sur les thérapies ciblées, Lucile de MÊME, 21 août 2019, Disponible sur : <https://www.memecosmetics.fr/blog/tout-ce-quil-faut-savoir-sur-les-therapies-ciblees/>
31. Goyvaerts C, L'immunothérapie antitumorale, fondation contre le cancer disponible sur : <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/immunotherapie>
32. J. Alexandre, immunothérapie antitumorale, 13 mai 2022, Pharmacomédicale.org disponible sur : [https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunotherapie-anti-tumorale-et-immunomodulateurs#:~:text=L'immunoth%C3%A9rapie%20exploite%20les%20m%C3%A9canismes,ou%20passive%20\(anticorps%20monoclonaux%20ex](https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunotherapie-anti-tumorale-et-immunomodulateurs#:~:text=L'immunoth%C3%A9rapie%20exploite%20les%20m%C3%A9canismes,ou%20passive%20(anticorps%20monoclonaux%20ex)
33. L'hormonothérapie en pratique-traitement contre le cancer-roche, fév 2021, disponible sur : <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/hormonotherapie-cancer.html>
34. Les biothérapies, vidal, 19 juil 2021, disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/biotherapies.html>
35. Interview du Dr Marine Diviné, Amgen France, 8 novembre 2010 - Watson, J.D. & Crick, F.H.C. (1953) A structure for desoxyribose nucleic acid. Nature 171, 737-738 – René Trégouët, Fondateur du Groupe de Prospective du Sénat, mise à jour du 19 novembre 2010.
36. Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale : département de Génétique Médicale - Hôpital Timone Enfants, AP-HM, Et INSERM UMR910 - Faculté de Médecine, Aix-Marseille Université Marseille.
37. Institut Des Biothérapies, biothérapies, disponible sur : <http://www.institut-biotherapies.fr/biotherapies>
38. Bernard J, LEEM. Biomédicaments en France état des lieux 2014 [Internet]. 2014 [cité 11 oct 2015]. Disponible sur : <http://www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments-etat-des-lieux2014.pdf>

39. Mir O, Les thérapies moléculaires ciblées, net cancer, 2 fév 2016, disponible sur : <https://netcancer.net/actualites/les-therapies-moune-lecon-de-vie/>
40. Centre hospitalier universitaire vaudois : <https://www.chuv.ch/fr/oncologie/onc-home/patients-et-familles/la-maladie-et-ses-traitements/traitements/therapies-moleculaires-ciblees#:~:text=Les%20th%C3%A9rapies%20mol%C3%A9culaires%20cibl%C3%A9es%20sont,de%20d%C3%A9veloppement%20des%20cellules%20canc%C3%A9reuses>
41. Les biothérapies, traitements contre le cancer, Roche, jan 2021, disponible sur : <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/biotherapie-cancer.html#:~:text=Elle%20agit%20par%20voie%20g%C3%A9n%C3%A9rale,tumorale%20afin%20de%20la%20d%C3%A9truire>
42. Pierre Masquelier, Thèse de pharmacie : Les anticorps monoclonaux et l'immunothérapie : nouvel espoir pour les patients et nouveaux enjeux pour l'industrie pharmaceutique, 2019.
43. Structure d'un immunoglobuline-Service d'immunologie. Faculté de Pharmacie de Lille. Disponible sur : https://acthera.univ-lille.fr/co/01_structure.html#tools
44. Les anticorps monoclonaux, Inserm, 7 mai 2021. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/series-illimites-c-est-quoi-anticorps-monoclonaux-%F0%9F%8F%AD%F0%9F%87%BE%F0%9F%87%BE%F0%9F%87%BE%F0%9F%87%BE/>
45. PN Nelson. GM Reynolds. EE Waldron. Quartier E., K Giannopoulos., PG Murray. Mol Pathol. juin 2000
46. Claire D, Laurent G, Med Sci (Paris)- Anticorps monoclonaux en thérapeutique 12 déc 2019 ; 35: 982–989.
47. Linassier C, Centre Kaplan. La néoangiogenèse tumorale, 29 dec 2015. Disponible sur : <https://www.yumpu.com/en/document/view/53610678/la-neoangiogenese-tumorale>
48. Ravaud A. The mechanism of tumor angiogenesis. Prog En Urol J Assoc Fr Urol. Société Fr Urol. fév 2007;17(1 Suppl 1):144-7
49. Fondation contre le cancer, inhibiteur de la tyrosine kinase.

50. LAB Tests online, BCR-ABL, 15 jan 2016.
51. Thérapies ciblées anti-cancéreuses, les inhibiteurs de BCR-ABL, disponible sur :
https://moodle.univ-angers.fr/pluginfile.php/639436/mod_resource/content/1/co/module_therapies_cibles_13.html
52. Yarden Y, Ullrich A. Growth factor receptor tyrosine kinases. *Annu Rev Biochem* 1988; 57 : 443–78.
53. Baselga J, Hammond L, HER-targeted tyrosine-kinase inhibitors, national library of medicine
54. Loriot, Y., Massard, C. & Armand, JP. Inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le VEGFR. *Oncologie* 8, 815–820 (2006). Disponible sur :
<https://doi.org/10.1007/s10269-006-0521-0>
55. Vidal, substance active sunitinib, 16 jan 2013, Disponible sur :
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/sunitinib-22814.html>
56. National library of medicine : Papadopoulos L, Lennartsson J, La voie PDGF/PDGFR comme cible médicamenteuse, 15 nov 2015.
57. Hantraye B, Clere N. Les inhibiteurs de mTOR. *Actual Pharm.* 2015.
58. Melka A, Makhoul R, Devoize L, Collangettes D, Bessard A, Deschaumes C. Lésions buccales induites par les thérapies ciblées inhibitrices de mTOR, cité le 23 mai 2016, Disponible sur :
<http://www.sfcocongres.org/articles/sfmbcb/pdf/2015/01/sfco-63-03001.pdf>
59. National library of medicine : Haotien L, Nahar N, Chafat H, Xinyue L, Jilong Y, Mutation BRAF et ses inhibiteurs dans le traitement des sarcomes, 31 mai 2020.
60. thérapies ciblées anti-cancéreuse, inhibiteurs de BRAF. disponible sur :
https://moodle.univ-angers.fr/pluginfile.php/639436/mod_resource/content/1/co/module_therapies_cibles_16.html
61. Substance actif vémurafénib, vidal, 9 fév 2015, disponible sur :
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/vemurafenib-23404.html>
62. Substance actif dabrafénib, vidal, 30 mai 2017, disponible sur :
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dabrafenib-23860.html>
63. BOURAHILA A, Cytokines : quel rôle dans la communication des cellules, passeport santé, 10 mai 2021. Disponible sur :

- <https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=cytokines-role-dans-communication-cellules#:~:text=Les%20cytokines%20sont%20des%20messagers,adh%C3%A9sion%20soit%20par%20des%20mol%C3%A9cules.>
64. Jacob E Lee, Ziwen Zhu , Qian Bai , Tucker J Brady , Huaping Xiao , al, Pathol Oncol Res, Le rôle de l'interleukine-9 dans le cancer, 2020 oct;26(4):2017-2022.
65. Jin Tae Hong , Dong Ju Son , Chong Kil Lee , Do-Young Yoon , Dong Hun Lee, Pharmacol Ther, Interleukine 32, inflammation et cancer, 2017 juin;174:127-137.
66. Jamal Majidpoor , Keywan Mortezae, Int Immunopharmacol, 2021 septembre, Thérapie par l'interleukine-2 des perspectives cliniques du cancer, Publication en ligne le 1er juillet 2021.
67. Matthieu SIMON, les cytokines, immunologie, cour pharmacie, CHU de Montpellier CARTIGEN / IRMB, 7 sep 2009. Disponible sur : [https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cytokines.html#:~:text=17%20\(LTH17\).-4\)%20Les%20interf%C3%A9rons,nucl%C3%A9ique%20%C3%A9tranger%20%C3%A0%20l'organisme.](https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cytokines.html#:~:text=17%20(LTH17).-4)%20Les%20interf%C3%A9rons,nucl%C3%A9ique%20%C3%A9tranger%20%C3%A0%20l'organisme.)
68. Substance active interféron alpha, vidal, 3 juin 2014. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/interferon-alfa-10737.html#:~:text=Interf%C3%A9ron%20alfa%20%3A%20M%C3%A9canisme%20d'action,diff%C3%A9rents%20inducteurs%20synth%C3%A9tiques%20et%20biologiques>
69. Morse M, Clay T, Lyerly H. Handbook of cancer vaccines. Totowa, N.J. : Humana Press; 2004.
70. Moscicki A-B, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine. 31 août 2006 ; 24 Suppl 3:S3/42-51.
71. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi FE, et al. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. Lancet Oncol. 1 avr 2009;10(4):321-
72. CIRC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; v. 100B. 2012.
73. Tagliamento, Marco ; Rijavec, Erika ; Barletta, Giulia ; Biello, Federica ; Rossi, Giovanni ; Grossi, Francesco ; Genova, Carlo CIMAvax-EGF, a therapeutic non-small cell lung cancer vaccine. Bibliothèque d'université paris : https://uspc-upde.primo.exlibrisgroup.com/discovery/fulldisplay?docid=cdi_informaworld_tayl

[orfrancis 310 1080 14712598 2018 1492539&context=PC&vid=33USPC_UPDE:UPDE&lang=fr&search_scope=Everything&adaptor=Primo%20Central&tab=Tout&query=any%2Ccontains%2Ccimavax%20&facet=citedby%2Cexact%2Ccdi_FETCH-LOGICAL-c357t-3ca1c473e70f9e2c7aa9c6158aba3d521ad2606482231304c339144e1a840cc33&offset=0](https://orfrancis.310.1080.14712598.2018.1492539&context=PC&vid=33USPC_UPDE:UPDE&lang=fr&search_scope=Everything&adaptor=Primo%20Central&tab=Tout&query=any%2Ccontains%2Ccimavax%20&facet=citedby%2Cexact%2Ccdi_FETCH-LOGICAL-c357t-3ca1c473e70f9e2c7aa9c6158aba3d521ad2606482231304c339144e1a840cc33&offset=0)

74. Olivier Michielin, Serge Leyvraz, Julien Laurent, Jean-Philippe Cerottini, David Guggisberg, Nathalie Rufer, Daniel Speiser et Pedro Romero, « *Nouveautés dans l'immunothérapie du cancer* », *Revue médicale suisse*, vol. 4, n° 158, 21 mai 2008, p. 1248-51.
75. Fridman Wh, pages F, sautes-Fridman c, Galon J. the immune contexture in human tumours : Impact on clinical outcome. *nat rev cancer* 2012;12:298-306.
76. Rosenberg, Steven A.; Restifo, Nicholas P. (April 3, 2015). "Adoptive cell transfer as personalize immunotherapy for human cancer". *Science*. 348 (6230): 62–68. doi:10.1126/science.aaa4967.
77. Virginie Vignard, Brigitte Lemercier, Annick Lim et Marie-Christine Pandolfino, « Adoptive transfer of tumor-reactive Melan-A-specific CTL clones in melanoma patients is followed by increased frequencies of additional Melan-A-specific T cells », *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950), vol. 175, no 7, 1er octobre 2005, p. 4797–4805.
78. Mathilde Bobinet, Virginie Vignard, Anne Rogel et Amir Khammari, « MELOE-1 antigen contains multiple HLA class II T cell epitopes recognized by Th1 CD4+ T cells from melanoma patients », *PloS One*, vol. 7, no 12, 1er janvier 2012.
79. Thérapie cellulaire par transfert de lymphocytes T. CHU Vaudois département d'oncologie. Dernière mise à jour le 11 jui 2022 – [internet] Disponible sur : <https://www.chuv.ch/fr/oncologie/onc-home/patients-et-familles/la-maladie-et-ses-traitements/traitements/therapie-cellulaire-par-transfert-de-lymphocytes-t>
80. Filipe Martins Angela Orcurto Olivier Michielin George Coukos. *Revue médicale suisse-Principes de la thérapie cellulaire par transfert adoptif à base de Tumor Infiltrating Lymphocytes*. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-519/principes-de-la-therapie-cellulaire-par-transfert-adoptif-a-base-de-tumor-infiltrating-lymphocytes#tab=tab-toc>

81. CAR Récepteur antigénique chimérique | collectis , version du 27 février 2015, sur www.collectis.com
82. M. Pule, H. Finney et A. Lawson, « Artificial T-cell receptors », *Cytotherapy*, vol. 5, no 3, 1er janvier 2003, p. 211–226.
83. Stephanie L. Goff, Mark E. Dudley, Deborah E. Citrin et Robert P. Somerville, « Randomized, Prospective Evaluation Comparing Intensity of Lymphodepletion Before Adoptive Transfer of Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma », *Journal of Clinical Oncology*, vol. 34, no 20, 10 juillet 2016, p. 2389–2397.
84. David L. Porter, Wei-Ting Hwang, Noelle V. Frey et Simon F. Lacey, « Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia », *Science translational medicine*, vol. 7, no 303, 2 septembre 2015, p. 303ra139
85. Barbara Savoldo, Carlos Almeida Ramos, Enli Liu et Martha P. Mims, « CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor–modified T cells in lymphoma patients », *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 121, no 5, 2 mai 2011, p. 1822–1826
86. Eric Jourdan, Delphine Topart, Bruno Richard, Jacques Jourdan, Effets secondaires des traitements par anticorps monoclonaux en hématologie, 2478 *Hémato-immunologie*, 14 avl 2004. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2004/revue-medicale-suisse-2478/effets-secondaires-des-traitements-par-anticorps-monoclonaux-en-hematologie#tab=tab-toc>
87. Oudard S, Médioni J, Ayllon J et al, Surveillance d'un traitement anti-angiogénique. *Rev Prat Med Gen* 2009; 23:685-7.
88. Inhibiteurs de la tyrosine kinase : info-cancer, 23 sep 2021. Disponible sur : <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/th-rapies-cibl-es-bioth-rapies/les-inhibiteurs-des-facteurs-de-croissance/de-la-proteine-her.html/>
89. Nicolas Pallet, Philippe Beaune , Eric Thervet , Christophe Legendre, Dany Anglicheau .Inhibiteurs de la voie mTor :, *Med Sci (Paris)*, 15 nov 2006 ; 22 : 947–952. Disponible sur : <https://doi.org/10.1051/medsci/20062211947>
90. LES THÉRAPIES CIBLÉES, inhibiteurs de BRAF, 8 juil 2022, disponible sur : <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-types-de->

[cancers/melanome/traitements/les-therapies-ciblees.html/#:~:text=Les%20effets%20ind%C3%A9sirables%20des%20m%C3%A9dicaments%20ciblant%20le%20BRAF&text=Des%20troubles%20digestifs%20%3B%20des%20douleurs,dabraf%C3%A9nib\)%20%3B%20de%20la%20fatigue](#)

91. Vaccins anti-cancer : Vaccin contre les papillomavirus, vidal, 15 avr 2022.
92. CROCHARD-LACOUR, A., LELORIER, J. Introduction à la Pharmacéconomie. Les Presses de l'Université de Montréal p 9-14
93. A Beresniak, F Taboulet, S Cros-Friedmann – 1996 Comprendre la pharmacéconomie chapitre-01
94. Dev Priya, Suresh Purohit, B.L.Pande , Prabhat Upadhyay A Brief Description of Pharmacoeconomics. Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University.
95. . FAGNONI, P. Dossier : La Pharmacéconomie. Le Moniteur Hospitalier, mai 2012, n°246, p.17-28.
96. Vergnenègre A. - Que nous apporte la pharmacéconomie en oncologie thoracique _ (2009) [Revue des Maladies Respiratoires Actualités 2009-jun vol. 1]
97. . HAS, Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Guide méthodologique, (2011, octobre).83 P
98. . Introduction à la Pharmacéconomie. Les Presses de l'Université de Montréal p 21-41
99. INEAS. CHOIX METHODOLOGIQUES POUR LES ETUDES PHARMACO-ECONOMIQUES A L'INEAS. Décembre 2020
100. Dr. Benbachir H. - Dr. Belahcene S. - Dr. Bentaouef H. - Dr. Ouddane I. - Dr. Bouguedra H. al , Pharmacie Clinique & Pharmacéconomie dans le COVID, univ oran, avril 2020.
101. CHOIX METHODOLOGIQUES POUR LES ETUDES PHARMACO-ECONOMIQUES A L'INEAS P 23
102. Philippe Tessier / Valéry-Pierre Riche Fiche d'économie de la santé N°3 CHU NANTES.
103. CHOIX METHODOLOGIQUES POUR LES ETUDES PHARMACO-ECONOMIQUES A L'INEAS P 24
104. Vergnenègre, A. - Que nous apporte la pharmacéconomie en oncologie thoracique _ [Revue des Maladies Respiratoires Actualités 2009-jun vol. 1]

105. Woronoff-Lemsi M-C, Limat S, Husson M-C. Approche pharmaco-économique: évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie. Pharmaco-économie, 2000
106. Dr BELKACEMI REDHA , Implémentation de la Pharmaco-économie en Algérie. Journées Internationales Implémentation de la Pharmaco-économie en Algérie , 19-20 MARS 2022
107. Limwattananon S. J Med Assoc Thai. Sensitivity analysis for handling uncertainty in an economic evaluation. 2014 May
108. Mohamed S.B, Sinaa M, A.Kaoukabi, H.Krimou, M.Menfaa, F.Sakit, A.Choho. Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal.
109. Cancer Colorectal en Algérie. Disponible sur : [https://www.aps.dz/sante-science-technologie/119842-cancer-colorectal-pres-de-6500-nouveaux-cas-enregistres-annuellement-en-algerie#:~:text=Cancer%20colorectal%3A%20pr%C3%A8s%20de%206500%20nouveaux%20cas%20enregistr%C3%A9s%20annuellement%20en%20Alg%C3%A9rie,-Publi%C3%A9%20le%20%3A%20lundi&text=ALGER%20%2D%20L'Alg%C3%A9rie%20enregistre%20pr%C3%A8s,de%20sant%C3%A9%20publique%20\(INSP\)](https://www.aps.dz/sante-science-technologie/119842-cancer-colorectal-pres-de-6500-nouveaux-cas-enregistres-annuellement-en-algerie#:~:text=Cancer%20colorectal%3A%20pr%C3%A8s%20de%206500%20nouveaux%20cas%20enregistr%C3%A9s%20annuellement%20en%20Alg%C3%A9rie,-Publi%C3%A9%20le%20%3A%20lundi&text=ALGER%20%2D%20L'Alg%C3%A9rie%20enregistre%20pr%C3%A8s,de%20sant%C3%A9%20publique%20(INSP))
110. Fondation pour la recherche sur le cancer, cancer colorectal, disponible sur : <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-colorectal#:~:text=de%20la%20recherche-.Qu'est%2Dce%20qu'un%20cancer%20colorectal%20%3F,maligne%20d'un%20polype%20intestinal>.
111. Algérie presse service, cancer colorectal, 29 Mar 2021, disponible sur : <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/119842-cancer-colorectal-pres-de-6500-nouveaux-cas-enregistres-annuellement-en-algerie>
112. Vidal - Monographie ERBITUX 5mg/ml sol perf Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/erbitux-5-mg-ml-sol-p-perf-79024.html>
113. Fiche infos – ERBITUX 5mg/ml sol per – Base de données publique Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66843357>

114. OMEDIT Ile de France -ERBITUX – Recommandation d’utilisation d’ERBITUX

Disponible sur :

<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/recoerbitux122020.pdf&ved=2ahUKEwjloYGU2N35AhVDy6QKHSSDDREQFnoECB8QAQ&usg=AOvVaw3gv9xOPm4aXMGDayKuMmyS>

115. MONOGRAPHIR DE PR ERBITUX – ELI Lilly- Disponible sur :

<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://pi.lilly.com/ca/fr/erbitux-ca-pm-fr.pdf&ved=2ahUKEwim1-PJ2d35AhVOwoUKHci-BIQQFnoECAYQAQ&usg=AOvVaw0CWagc5tgiHf1M2C89zmL4>

116. Vidal, Avastin, 21 juin 2022, disponible sur :

<https://www.vidal.fr/medicaments/avastin-25-mg-ml-sol-diluer-p-perf-67861.html>

117. Vidal, substance actif bevacizumab, 4 oct. 2019, disponible sur :

<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bevacizumab-22676.html>

118. Anti-VEGF-Bevacizumab (AVASTIN®)-Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique, Disponible sur :

https://acthera.univ-lille.fr/co/Bevacizumab_AVASTINJ.html

119. Haute Autorité de santé, Avastin, 4 mars 2009, disponible sur :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_766045/avastin-ct6250#:~:text=%C2%AB%20Cancer%20colorectal%20m%C3%A9tastatique%3A,semaines%2C%20en%20perfusion%20intraveineuse.%20%C2%BB

120. Santé magazine, Avastin, 7 juin 2021, disponible sur :

<https://www.santemagazine.fr/medicament/avastin-25mg-ml-perf-fl-4ml-1-204910#dureeprecautions>

121. Vidal, Vectibix, 17 sep 2021, disponible sur :

<https://www.vidal.fr/medicaments/vectibix-20-mg-ml-sol-diluer-p-perf-84224.html>

122. AntiEGFR-Panitumumab-Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique-Université de Lille, Disponible sur :

https://acthera.univ-lille.fr/co/Panitumumab_VECTIBIXJ.html

123. Vidal, substance active panitumumab, 17 mars 2015, disponible sur :

<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/panitumumab-22944.html>

124. US Food & Drug Administration (FDA). Approved Drugs ; 2018. Disponible sur : <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/default.htm>
125. Cancer Research Institute. Timeline of Progress in Immunotherapy: Treatment Approval; 2019. Disponible sur : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
126. PATRICK. F Jan 2017 Club de Réflexion des Cabinets et des Groupes d'Hépatogastroentérologie.
127. Archives Post-U2009 30-46 -paris pré-requis avant la mise en route d'une chimiothérapie pour cancer colorectal. Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2009-paris/pre-requis-avant-la-mise-en-route-dune-chimiotherapie-pour-cancer-colorectal-2/>
128. Panitumumab pour le traitement de cancer colorectal métastatique, Programme de Gestion Thérapeutique des Médicaments Québec.
129. Sante vip, survie sans progression, 10 jan 2019, disponible sur : <https://sante.vip/ce-que-le-taux-de-survie-signifie-reellement-avec-le-cancer/>
130. Sante vip, survie sans progression, disponible sur : <https://sante.vip/ce-que-signifie-la-survie-sans-progression-apres-un-cancer/>
131. Price T, Kim TW, Li J, et al. Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPECCT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cétximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2016;68:51-59.
132. Volker Heinemann, Fernando Rivera, Bert H. O'Neil, Sebastian Stintzing, Reija Koukakis, Jan-Henrik Terwey, Jean-Yves Douillard ; A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 67 (2016) 11e20
133. Thecitox prise en charge des effets indésirable des thérapies ciblées. Oncopole. Disponible sur : https://www.iuct-oncopole.fr/documents/20049/1904385/thecitox.pdf/275a821f-5e6d-4637-b8f4-0623b56cc3ce&ved=2ahUKEwjMivbx2Mf6AhVM3aOKHSVoA_0QFnoECA4QAO&usg=AOvVaw2o4PRgCkmyo-fMGLtLNUL-

134. Archives Post-U2009 30-46 -paris pré-requis avant la mise en route d'une chimiothérapie pour cancer colorectal. Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2009-paris/pre-requis-avant-la-mise-en-route-dune-chimiotherapie-pour-cancer-colorectal-2/>
135. Cripps C, Gill S et al. Consensus recommendations for the use of anti-EGFR therapies in metastatic colorectal cancer. *Current oncol* 2010 ; PubMed.
136. OncoNormale, Fiche conseil patient Erbitux. Disponible sur : <https://onconormandie.fr/wp-content/uploads/2018/02/fiche-conseils-patients-erbitux-vf-25872.pdf&ved=2ahUKEwiKr-3t3sf6AhWQjaQKHT9nBDYQFnoECAkQAO&usg=AOvVaw1MFEfPpt70E32QJDqR1EdJ>
137. Petrelli F, Ardito R, Ghidini A, et al. Different Toxicity of Cétuximab and Panitumumab in Metastatic Colorectal Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncology*. 2018;94(4):191-199.

ANNEXES

Annexe 01 : Classification CCRm selon la taille et la profondeur de la tumeur

T	Tumeur primitive
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signes de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculature
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques et péri-rectaux non péritonéalisés
T4	T4a : tumeur perforant le péritoine viscéral T4b : tumeur envahissant directement les autres organes ou structures

Annexe 02 : Classification du CCRm selon l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques

N	Adénopathies régionales
Nx	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N0	Pas de métastase ganglionnaire régional
N1	N1a : métastase dans 1 ganglion lymphatique régional N1b : métastase dans 2 ganglion lymphatique régionaux N1c : nodule(s) tumoraux, c-à-d stellite(s) dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non péritonéaux péri-coliques ou péri-rectaux sans métastase ganglionnaire
N2	N2a : métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux N2b : métastase dans 7 ou plus ganglions lymphatique régionaux

Annexe 03 : Classification du CCM selon la présence ou non de métastases

M	Métastase à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	M1a : métastase localisée à un seul organe : foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s), autre que régional M1b : métastase dans plusieurs organes ou péritonéales

Annexe 04 : Description des médicaments étudiés

Cétuximab (Erbix®) :

Tableau n° 30: Présentation du cétuximab.

Classe thérapeutique	Antinéoplasique, anticorps monoclonaux IgG1 chimérique anti-EGFR.
DCI	Cétuximab.
Excipients	Chlorure de sodium, glycine, acide citrique monohydrate.
Formes et présentations	Solution à diluer pour perfusion à 5mg/ml, Flacons de 100 mg et de 500 mg
Indication	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté en association avec un protocole FOLFOX ou FOLFIRI.
Conservation avant dilution	4 ans, entre 2 °C - 8 °C.
Conservation après dilution	S'il n'est pas utilisé immédiatement, ne doit pas dépasser 24 h entre 2 °C et 8 °C.

NB :

FOLFOX : protocole de chimiothérapie à base 5fluorouracil ; folinate de calcium et oxaliplatine.

FOLFIRI : protocole de chimiothérapie à base 5fluorouracil ; folinate de calcium et Irinotecan

RAS : gène codant pour la protéine EGFR.

Tableau n° 31: Posologie, mécanisme d'action et préparation et mode d'administration de cétuximab.

Posologie	Dose initiale 400 mg /m² Puis 250 mg/m² 1*/ semaine.
Mécanisme d'action	Il se lie à l'EGFR avec une très grande affinité, il agit comme un antagoniste compétitif qui inhibe la fixation des ligands EGF (facteur de croissance épidermoïde) aboutissant à l'inhibition de la fonction du récepteur.
Préparation	Avant la perfusion, Erbitux doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
Administration	Administré par voie IV, La dose initiale doit être administrée lentement et la vitesse de la perfusion ne doit pas dépasser 5mg/min. La durée de perfusion recommandée est de 120 min. Pour les doses hebdomadaires ultérieures la durée est de 60 min et la vitesse ne doit pas dépasser 10 mg/min.

Tableau n° 32 : Effets indésirables du cétuximab.

Oculaires	Conjonctivite, Kératite, Kératite ulcéreuse, Inflammation oculaire, Larmoiement, Sensibilité à la lumière, Vision trouble, Douleur oculaire.
Cutanées	Réactions cutanées : prurit, de sécheresse cutanée, de desquamation, d'hypertrichose ou d'anomalies unguéales.
Digestives	Diarrhées, nausées, vomissements.
Troubles hydro électrolytiques	Hypomagnésémie, Déshydratation, hypocalcémie.
Pulmonaires	Embolie pulmonaire ; maladie interstitielle pulmonaire.
Affections hépatobiliaires	Élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PA).
Affections du système nerveux	Maux de tête, Méningite aseptique.

Tableau n° 33: précautions et mise en garde sous cétuximab.

Détermination du statut RAS	L'évaluation du statut mutationnel du gène RAS est obligatoire
Réactions liées à la perfusion	De grade 1 et 2 : poursuivre la perfusion lentement sous étroite surveillance. De grades 3 et 4 : arrêter la perfusion immédiatement.
Troubles cardiovasculaires	Une fréquence accrue des événements cardiovasculaires est sévère et parfois fatals. Il est obligé de prendre en compte le statu cardiovasculaire.
Affections respiratoires	En cas d'apparition soudaine de symptômes pulmonaires ou d'aggravation de tels symptômes, il faut arrêter le traitement par ERBITUX et en évaluer la cause rapidement. S'il y a confirmation de pneumopathie interstitielle, il faut abandonner le traitement.
Déséquilibre électriques	Un dosage des électrolytes sanguins recommandé avant et au cours de traitement.
Affections cutanées	Risque des infections secondaires principalement bactériennes. L'utilisation des tétracyclines par voie orale, crèmes hydratantes et des dermocorticoïdes à envisager. Interrompre le traitement si les affections cutanées sont intolérables ou sévères.
Affections oculaires	Précaution chez les patients ayant des antécédents de kératite, kératite ulcéreuse. Orienter les patients vers un ophtalmologue si signes de kératite.

Tableau n° 34 : Contre-indications du cétuximab.

Contre-indication de cétuximab
Tumeur colorectale avec mutation du gène RAS.
Antécédents connus de réactions d'hypersensibilité sévères (grade 3 ou 4).
Absence de contraception féminine efficace.
Grossesse et Allaitement.
Erbitux avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec gène RAS muté.

Ref : [112] [113] [114] [115]

Bevacizumab (Avastin®)

Tableau n° 35 : Description du bevacizumab.

Classe thérapeutique	Antinéoplasiques - Anticorps monoclonaux : ACM anti-VEGF
DCI	Bévacizumab.
Excipients	Tréhalose dihydrate, phosphate de sodium, polysorbate 20, eau ppi
Formes et présentations	Solution à diluer pour perfusion à 25 mg/ml, flacon de 16 ml contient 400 mg.
Indication	Cancers colorectaux métastatiques, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.
Conservation avant dilution	2 ans, entre 2°C et 8°C, à l'abri de la lumière.
Conservation après dilution	S'il n'est pas utilisé immédiatement, ne doit pas dépasser 24 h entre 2 °C et 8 °C.

Tableau n° 36 : Posologie, mécanisme d'action, préparation et mode d'administration du bevacizumab.

Posologie	Soit 5 mg/kg ou 10 mg/kg 1*/ 2 semaines Soit 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg 1*/ 3 semaines.
Mécanisme d'action	Il se lie au VEGF, inhibant de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux.
Préparation	Avant la perfusion, avastin doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
Administration	En VI pendant 90 min environ, Si la première perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si la perfusion administrée en 60 minutes est bien tolérée, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes.

Tableau n° 37 : Effets indésirables du bevacizumab.

Cardio vasculaire	HTA, Pics hypertensives, thrombose.
Pulmonaire	Toux, dyspnée, douleurs thoraciques, fièvre.
Digestive	Diarrhées, nausées, vomissements, déshydratation, Douleurs épigastriques, ulcère, Perforation intestinale, fistules digestive.
Cutanée	Troubles de cicatrisation des plaies, eczéma.
Toxicité spécifique de produit	Toxicité rénale possible, risque de saignements et des hémorragies.

Tableau n° 38 : Précautions d'emploi et contre-indications du bevacizumab.

Précaution d'emploi	Contre-indication
Indications limitées à l'adulte de plus de 18 ans, Patient de plus de 65 ans, Femme en âge de procréer, Diabète, Antécédent de radiothérapie, Réaction inflammatoire intra-abdominale, Antécédent thromboembolique artériel, Insuffisant rénal, Insuffisant hépatique, Intervention chirurgicale récente.	Hémorragie pulmonaire, Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients Absence de contraception féminine efficace, Grossesse, Allaitement.

Réf : [116] [117] [118] [119] [120]

Panitumumab (Vectibix®)

Tableau n° 39 : Description de panitumumab (Vectibix®).

Classe thérapeutique	Antinéoplasiques, anticorps monoclonaux IgG2 humain anti-EGFR.
DCI	Panitumumab.
Excipients	Sodium chlorure, sodium acétate trihydrate, acide acétique, eau PPI.
Formes et présentations	Solution à diluer pour perfusion à 20 mg/ml, Flacons de 100 mg et de 400 mg.
Indication	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté en association avec un protocole FOLFOX ou FOLFIRI.
Conservation avant dilution	3 ans, entre 2 °C - 8 °C à l'abri de la lumière.
Conservation après dilution	S'il n'est pas utilisé immédiatement, ne doit pas dépasser 24 h entre 2 °C et 8 °C.

Tableau n° 40 : Posologie, mécanisme d'action, préparation et mode d'administration du panitumumab.

Posologie	6 mg/kg 1*/2 semaine.
Mécanisme d'action	Il se fixe au domaine de liaison du ligand de l'EGFR et inhibe l'autophosphorylation du récepteur induite par tous les ligands connus de l'EGFR.
Préparation	Avant la perfusion, Vectibix doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
Administration	En VI pendant 60 min environ, si la première perfusion est tolérée, les perfusions suivantes pourront être administrées en 30 à 60 minutes, il peut être nécessaire de réduire le débit de perfusion en cas de réactions liées à la perfusion.

Tableau n° 41 : Effets indésirables du panitumumab.

Oculaires	Conjonctivite, Infection oculaire et de la paupière, Hyperhémie, Sécheresse, Prurit, Irritation, Kératite et Kératite ulcéreuse, Irritation de la paupière.
Cutanées	Folliculite, Dermatite acnéiforme, Rash, Erythème, Prurit cutané, Sécheresse et fissure cutanée, Acné, Ulcère, Exfoliation cutanée, Dermatite.
Digestives	Diarrhée, Nausée, Vomissement, Douleur abdominale, Stomatite, Constipation, Hémorragie rectale, Sécheresse buccale, Stomatite aphteuse, Reflux gastro-œsophagien, Appétit diminué.
Troubles hydro électrolytiques	Déshydratation, Hypocalcémie, Hypomagnésémie, Hypokaliémie.
Pulmonaires	Dyspnée, Toux, Embolie pulmonaire, Maladie pulmonaire interstitielle, Bronchospasme.
Hématologiques	Anémie, Leucopénie.
Autres	Anxiété, Céphalée, Tachycardie, Hyperglycémie, Hypotension, Hypertension.

Tableau n° 42 : Mise en garde et précaution d'emploi sous panitumumab.

Réactions dermatologiques et toxicité des tissus mous	Modification de la dose peut être nécessaire en cas de réactions dermatologiques sévères (grade \geq 3).
Complications pulmonaires	Si une pneumopathie interstitielle diffuse est diagnostiquée, Vectibix devra être arrêté définitivement. Chez les patients ayant des antécédents, les bénéfices d'un traitement par panitumumab doivent être soigneusement considérés au regard du risque de complications pulmonaires.
Troubles électrolytiques	Une supplémentation par le potassium et le magnésium et le calcium est recommandée en cas de troubles électrolytiques.
Réactions liées à la Perfusion	Sévère met en jeu le pronostic vital : le traitement doit être arrêté définitivement. Légère ou modérée : réduire le débit de perfusion. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir plus de 24 h après la perfusion.
Insuffisance rénale aiguë	Observée chez des patients présentant une diarrhée sévère et une déshydratation.
Toxicités oculaires	Si le diagnostic de kératite est confirmé, les bénéfices et les risques liés à la poursuite du traitement doivent être soigneusement pris en compte. Si un diagnostic de kératite ulcéraire est confirmé, le traitement doit être suspendu ou arrêté.
Grossesse	L'IgG humaine traversant la barrière placentaire, le panitumumab peut être transmis de la mère au fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces au cours du traitement par Vectibix et pendant les 2 mois qui suivent la dernière administration. Si Vectibix est utilisé pendant la grossesse ou en cas de grossesse survenant au cours du traitement, la patiente devra être avertie des risques potentiels d'interruption de grossesse ou des risques potentiels pour le fœtus.
Allaitement	Il est recommandé aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement et pendant 2 mois après la dernière dose.

Tableau n° 43 : Contre-indication au panitumumab.

Patients ayant un antécédent d'hypersensibilité sévère ou mettant en jeu le pronostic vital à la substance active ou à l'un des excipients listés dans la section composition.
Patients présentant une pneumopathie interstitielle ou une fibrose pulmonaire.
L'association de Vectibix avec un protocole de chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'un CCRm exprimant RAS muté ou chez lesquels le statut RAS n'a pas été déterminé.
Absence de contraception féminine efficace.
Grossesse.
Voie IV direct ou en bolus.

Tableau n° 44 : Interactions médicamenteuses avec panitumumab.

Vectibix et chimiothérapies de type IFL	Une forte incidence de diarrhées sévères
L'association du panitumumab avec la chimiothérapie et le bevacizumab.	Une augmentation de la toxicité et des cas de décès
L'association de Vectibix avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine	CI chez les patients atteints d'un CCRm présentant une mutation RASE ou statut RAS non déterminé.

[121][122][123].

NB : **IFL**= protocole de chimiothérapie associant l'irinotécan ; folinate de calcium et fluorouracil.

Résumé

Récemment, le taux de mortalité du CCRm a diminué grâce à l'avènement des anticorps monoclonaux (ACM) : le Cétuximab, le Bevacizumab et le Panitumumab.

Notre travail est une étude pharmaco-économique visant à définir la thérapie la plus efficace et la moins coûteuse des trois anticorps monoclonaux dédiés au traitement du CCRm. Dans notre approche le comparateur est le cétuximab.

Le calcul des coûts directs de chaque traitement incluant le bilan pré thérapeutique ; la prémédication et les paramètres de surveillance ainsi que les coûts de l'ensemble des cures montre que l'utilisation du bevacizumab revient moins chère que le cétuximab et le panitumumab ; ceci s'explique par la différence du nombre total des cures pour chaque anticorps mais aussi la différence du prix unitaire et de la posologie recommandée.

Les analyses coût/efficacité bevacizumab vs cétuximab et panitumumab vs cétuximab n'ont pas démontré une différence significative en termes de survie globale et de survie sans progression.

L'étude coût bénéfice a révélé que les coûts évités sous bevacizumab et panitumumab sont respectivement de 50 000.00 DZD et 140 084,08 DZD contre 18 900.00 DZD sous cétuximab.

Les résultats de l'analyse coût/conséquence des trois ACM sont en faveur du panitumumab et du bevacizumab ; ce qui s'explique par leurs profils d'innocuité.

Le choix du bevacizumab et du panitumumab dans la prise en charge du CCRm permet de minimiser les coûts avec une efficacité comparable à celle du cétuximab.

Mots clés: pharmaco-économie; efficacité; bénéfices; coût ; ACM ; CCRm

Abstract

Recently, the mortality rate from mCRC has decreased thanks to the marketing of monoclonal antibodies (MAB): Cetuximab, Bevacizumab and Panitumumab.

Our project is a pharmaco-economic study aimed at defining the most effective and least expensive therapy of the three monoclonal antibodies dedicated to the treatment of mCRC. In our approach, the comparator is cetuximab.

The calculation of the direct costs of each treatment including the pre-therapeutic assessment; the premedication and monitoring parameter as well as the costs of all treatments have returned, respectively, that the use of bevacizumab is less expensive than cetuximab and panitumumab; this is explained by the difference in the total number of cures for each antibody but also the difference in the unit price and the recommended dosage.

The cost-effectiveness analyzes bevacizumab vs cetuximab and panitumumab vs cetuximab did not demonstrate a significant difference in terms of overall survival and progression-free survival.

The cost-benefit study revealed that the costs avoided under bevacizumab and panitumumab are respectively 50,000.00 DZD and 140,084.08 DZD against 18,900.00 DZD under cetuximab.

The results of the cost/consequence analysis of the three MAB are in favor of panitumumab and bevacizumab; which is explained by their safety profiles.

The choice of bevacizumab and panitumumab in the management of mCRC makes it possible to minimize costs with an efficacy comparable to that of cetuximab.

Key words: Pharmaco-economic; efficacy; benefits; cost; ABM; mCRC

