



EVALUATION DU COÛT DU LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B AU SERVICE DE MEDECINE INTERNE ET D'ONCO-HEMATOLOGIE DU CHU DE FES

Présenté par

Docteur KACHCHOUR Boutaina

Née le 03/10/1989

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Médecine Interne

Sous la direction de Professeur BERRADY RHIZLANE

Session 2022

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	3
INTRODUCTION	4
OBJECTIFS DE MEMOIRE	8
MATERIEL ET METHODE	10
A. Cadre de l'étude	11
B. Type et durée de l'étude	11
C. Patients	11
D. Méthodes	13
E. L'analyse statistique	14
RESULTATS	15
A. Etude descriptive	16
1. Données épidémiologiques.....	16
1.1. Age	16
1.2. Sexe	17
1.3. Répartition géographique	18
1.4. Répartition selon la situation de travail	19
1.5. Couverture sanitaire	19
1.6. Antécédents	20
2. Classification d'ANN ARBOR.....	21
3. Score pronostique IPI.....	22
4. Complications	22
5. Etude des coûts médicaux directs	23
5.1. Histologie	24

5.2. Coût des examens radiologiques	24
5.3. Coût des examens endoscopiques	24
5.4. Coût des examens biologiques	24
5.5. Coût des consultations	25
5.6. Coût des hospitalisations	25
5.7. Coût de la chimiothérapie	25
5.8. 5.8 Coût GCSF	26
5.9. Coût transfusions	26
5.10. Coût des autres médicaments	27
5.11. Coût global	27
6. Statut du patient à la fin de la période de suivi	29
B. Etude analytique	30
DISCUSSION	32
A. Caractéristiques socio-démographiques	34
B. Analyse de coûts de la prise en charge	34
LIMITES METHODOLOGIQUES	40
CONCLUSION	41
RESUME	43
ANNEXE	45
REFERENCES	53

ABREVIATIONS

AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AMO	: Assurance maladie obligatoire
CTAP	: Cervico-thoraco-abdomino-pelvien
DLBCL	: Lymphome non-Hodgkinien diffus à grandes cellules B
EI	: Effets Indésirables
EME	: Evaluation médico-économique
ESMO	: Société européenne d'oncologie médicale
GCSF	: facteurs de croissance granulocytaire
HDJ	: Hôpital De Jour
IPI	: Index Pronostique International
LNH	: Lymphome non hodgkinien
LB	: lymphome de Burkitt
LF	: Lymphome folliculaire
OH	: Onco Hématologie
RAMED	: Régime d'aide médicale
RCHOP	: Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, et Prednisone
RCP	: Réunion Concertation Pluridisciplinaire
SMIOH	: Service de médecine interne et d'onco hématologie
TEP	: Tomographie à Emission de Positons
US	: United States (Etats-Unis)

INTRODUCTION

Le cancer est un véritable problème de santé publique dans le monde et l'une des causes les plus fréquentes de morbidité et de mortalité. Son taux d'incidence au Maroc est estimé à plus de 30000 nouveaux cas par an [1]. Le système de santé marocain est confronté depuis de nombreuses années à de profondes mutations [2]. Les difficultés croissantes de financement des dépenses de santé ont obligé les pouvoirs publics à engager de multiples réformes visant à limiter ces dernières à une part acceptable des ressources nationales [3]. Ces réformes ont eu pour conséquences de soumettre régulièrement les acteurs du système de santé à de nouvelles contraintes budgétaires. Dans ce contexte de ressources limitées, des choix budgétaires s'imposent, rendant plus nécessaire encore la détermination de priorité et de choix stratégiques en termes de santé publique.

L'oncohématologie qui constitue un enjeu national, s'inscrit précisément dans cette problématique. Les prises en charge préventives, diagnostiques, thérapeutiques, et plus largement sociétales des patients atteints d'hémopathies malignes, consomment des moyens de plus en plus importants [4]. Elles gagnent en efficacité mais deviennent également plus onéreuses, et expliciter les choix thérapeutiques retenus devient capital. Les professionnels de santé sont ainsi confrontés à des questions difficiles en matière de choix entre les stratégies de prise en charge. Ces questions portent notamment sur le développement de nouveaux créneaux de soins, sur les possibilités thérapeutiques offertes par des molécules onéreuses, voire très onéreuses, sur l'évaluation des stratégies de prise en charge diagnostiques et thérapeutiques, et plus généralement sur l'établissement des priorités [5]. Une absence d'évaluation des coûts des activités en fonction de leurs résultats peut être préjudiciable au rendement des ressources consommées par les Professionnels de Santé. L'insuffisance des données économiques peut conduire à une distribution

inappropriée de ces ressources, compte tenu de leur rareté [6].

Le cancer est reconnu au Maroc comme une affection de longue durée, bénéficiant ainsi d'une couverture totale. Le régime marocain de protection sociale couvre les salariés du secteur public et ceux du secteur privé. Il s'agit du système d'assurance Maladie Obligatoire (AMO) qui a été institué en 2002 par la loi 65.00 portant code de la couverture médicale obligatoire de base garantissant l'accès universel aux soins de santé. Un deuxième système ; le régime d'aide médicale (RAMED) couvre les sujets les plus démunis. Environ deux tiers de la population est couvert. Les médicaments sont commercialisés après obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) [1].

Par ailleurs, depuis sa création en 2005, la Fondation de lutte contre le cancer a fait de la lutte contre le cancer une priorité de santé publique au Maroc et dans la région. Cette fondation a constitué un levier pour une meilleure prise en charge des patients atteints de cancer à travers la promulgation d'un plan Cancer. Plusieurs actions ont été visées notamment : un meilleur accès aux médicaments innovants pour les plus démunis, la création de centres d'oncologie et de pôles d'excellence, la promotion de la recherche ainsi que les campagnes de dépistage et de prévention. Pour permettre aux patients démunis de bénéficier des médicaments de dernière génération, un protocole d'accord a été signé entre la Fondation et les laboratoires pharmaceutiques permettant d'offrir, à travers les différents centres d'oncologie publics, des médicaments les plus innovants en cancérologie [3].

Notre attention a été attirée sur une pathologie onco-hématologique ; le lymphome non-Hodgkinien diffus à grandes cellules B (Diffuse Large B-Cell Lymphoma = DLBCL), une tumeur maligne lymphoïde caractérisée par la prolifération de cellules B matures, de taille plus grande que la normale [7]. Le DLBCL est la forme

la plus courante de lymphome non hodgkinien (LNH), représentant de 25 % à 40 % de tous les cas de LNH [8]. L'incidence de cette maladie augmente de façon régulière avec l'âge, avec une nette prédominance entre 60 et 70 ans [9]. Elle est plus fréquente chez l'homme que chez la femme (sexe ratio d'environ 2 : 1). Ce cancer regroupe un nombre de plus en plus grand d'entités dont les caractéristiques anatomocliniques diffèrent. Ce sont des lymphomes de haut grade, agressifs car les cellules B sont jeunes et expriment le marqueur de prolifération, Ki67+ [10]. La première ligne de traitement standard consiste en une combinaison de chimiothérapies (CHOP) associées au rituximab, un anticorps monoclonal thérapeutique anti-CD20, et porte le nom de protocole R-CHOP [11]. Bien qu'associé à un bénéfice de survie significatif, l'utilisation de RCHOP a exercé une pression à la hausse sur les budgets des médicaments anti-cancéreux.

OBJECTIFS DE MEMOIRE

Mes objectifs principaux par rapport à ce projet de mémoire sont :

- Estimer le coût médical direct de la prise en charge du lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) au CHU de Fès durant la première année suivant le diagnostic.

Les objectifs secondaires sont de :

- Décrire les dépenses liées à cette pathologie.
- Le rôle des analyses médico-économiques dans le domaine de la santé.
- La littérature spécialisée pour la pathologie considérée du lymphome non-hodgkinien diffus à grandes cellules B.

MATERIEL ET METHODE

A. Cadre de l'étude :

Il s'agit d'une étude qui a consisté en une évaluation des coûts médicaux directs des patients suivis pour un lymphome diffus à grandes cellules B durant la première année suivant le diagnostic initial, réalisée au niveau du service de médecine interne et d'oncohématologie (SMIOH) au sein du CHU Hassan II de Fès.

B. Type et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective et analytique étalée sur 1 an du 01 janvier 2019 au 01 Janvier 2020.

C. Patients :

- Le nombre des cas = 30 patients
- Les données sont recueillies à partir des questionnaires, et saisies sur un fichier Excel, une fiche d'exploitation est établie pour chacun de nos patients (annexe 1)

a. Les critères d'inclusion :

Nous avons retenu tous les cas de DLBCL histologiquement prouvés, recrutés par le SMIOH du CHU Hassan II de Fès quel que soit l'âge et le sexe.

Tous les patients ont reçu un traitement de première ligne par le protocole RCHOP.

b. Les critères d'exclusion :

Patients perdus de vue ou décédé durant la période d'étude.

c. Définitions appliquées :

1. Définition des coûts :

Les coûts représentent la valeur de l'ensemble des ressources consommées pour la mise en œuvre d'un programme ou d'une intervention thérapeutique. L'évaluation des coûts doit être conforme à un certain nombre de règles, même si plusieurs logiques existent [12]. Les différents postes de dépenses doivent tout d'abord être identifiés et listés de façon précise et exhaustive. On peut en distinguer trois types :

1.1. Les coûts directs :

Les coûts directs correspondent à la valeur des ressources directement consommées pour l'action ou le programme analysé. On distingue deux catégories de coûts directs : les coûts directs médicaux et les coûts directs non médicaux.

1.1.1. Les coûts directs médicaux :

Ils sont liés à l'utilisation de ressources du système de soins, ils concernent les soins délivrés par les professionnels dans des cabinets, des établissements de santé ou des officines pharmaceutiques. Il peut s'agir de transport médicalisé, d'examens complémentaires, de temps de soins de personnel, du matériel médical, de médicaments de prévention et de traitement des effets indésirables.

Ces coûts comportent le fonctionnement (horaires, salaire, médicaments) et l'investissement en capital (en bâtiments et équipements médicaux), amorti dans un temps donné.

1.1.2 Les coûts directs non médicaux :

Ils sont souvent à la charge du patient et concernent les frais du transport vers l'établissement de soins, ainsi que ceux liés à l'adaptation du domicile à la maladie, à l'aide domestique et à l'entretien.

1.2. Les coûts indirects :

Ils correspondent à la valeur de la perte de production liée au temps de travail perdu par le malade ou sa famille du fait de la participation à un programme de santé, le coût d'opportunité du temps de soins de malades (qui aurait pu être utilisé ailleurs) et les autres coûts sociaux en dehors des effets médicaux du programme.

1.3 Les coûts intangibles :

L'incapacité, le désavantage social, l'anxiété, la douleur et plus généralement toutes les altérations du bien-être et de la qualité de vie qu'un patient peut connaître du fait d'un problème de santé donné doivent être pris en considération. Ces conséquences sont difficiles à apprécier du fait de leur caractère qualitatif et subjectif, et, de ce fait, les coûts correspondants difficiles à valoriser sont rarement pris en compte par les économistes de la santé.

D. Méthodes :

Dans ce travail, On s'est limité aux coûts médicaux directs du DLBCL qui représentent la valeur de l'ensemble des ressources consommées directement pour faire le diagnostic et traiter la maladie.

Ces coûts intéressent :

- ❖ Les interventions
- ❖ L'étude anatomopathologique
- ❖ Les tests biologiques et radiologiques
- ❖ Les médicaments

- ❖ La chimiothérapie
- ❖ Le traitement des complications et des effets secondaires
- ❖ Les consultations
- ❖ Les hospitalisations
- ❖ Le coût du suivi durant la première année du diagnostic.

E. L'analyse statistique :

L'analyse statistique est réalisée, en collaboration avec le Laboratoire d'épidémiologie, recherche Clinique et de Santé Communautaire de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès.

Recueil des données sur un tableau d'Excel.

Des statistiques descriptives sont utilisées pour caractériser les données démographiques et cliniques de nos patients, ainsi que la moyenne des coûts médicaux directs. Les fréquences sont utilisées pour les variables qualitatives, et les moyennes \pm écarts types pour les variables quantitatives.

L'analyse univariée, par le test du Chi2 et le test de Student, est faite pour chercher les facteurs prédictifs d'augmenter le cout chez les patients DLBCL.

Le seuil pour l'inclusion dans le modèle de régression logistique est fixé à 20%.

La valeur seuil de signification est fixée à 0,05.

Les analyses statistiques sont effectuées en utilisant le logiciel SPSS.

RESULTATS

A. Etude descriptive :

1. Données épidémiologiques

Trente patients sont recensés dans notre étude selon les critères sus-cités, la période d'étude est étalée du premier janvier 2019 au premier janvier 2020.

1.1. Age :

- L'âge moyen de nos patients était de 56,7 ans, avec un écart-type de 14,6 ans.
- Les âges extrêmes sont de 22 ans et 77 ans.
- Plus que la moitié de nos patients appartient à la tranche d'âge 50-79 ans, soit 66,6% des cas. En revanche, la tranche de malades âgés de moins de 30 ans ne constitue que 6,6 % des cas soit 2 malades (figure 1).

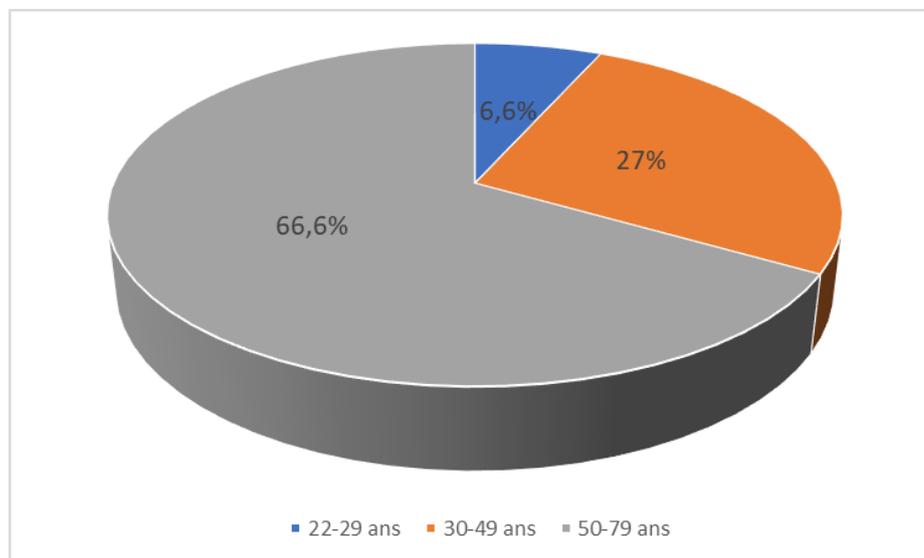


Figure 1 : Répartition de la population d'étude en fonction de l'âge.

1.2. Sexe :

La répartition des malades selon le sexe a montré une prédominance masculine, 17 hommes soit 56,7% et 13 femmes soit 43,3%. Le sexe ratio homme/femme est de 1,3. (Figure 2).

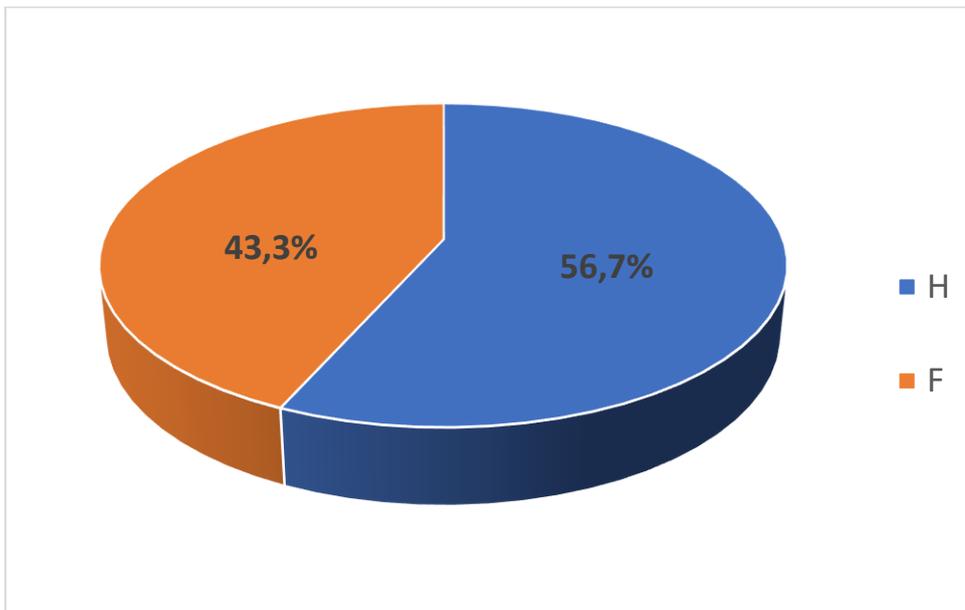


Figure 2 : Répartition de la population d'étude selon le sexe

1.3. Répartition géographique :

La répartition géographique des malades selon leur lieu de résidence a noté l'existence d'un maximum de malades résidents dans la région de Fès-Meknès (18 patients soit une fréquence de 60%), et le reste est réparti entre les différentes régions de l'Est et du Nord-Est du Maroc (figure 3).

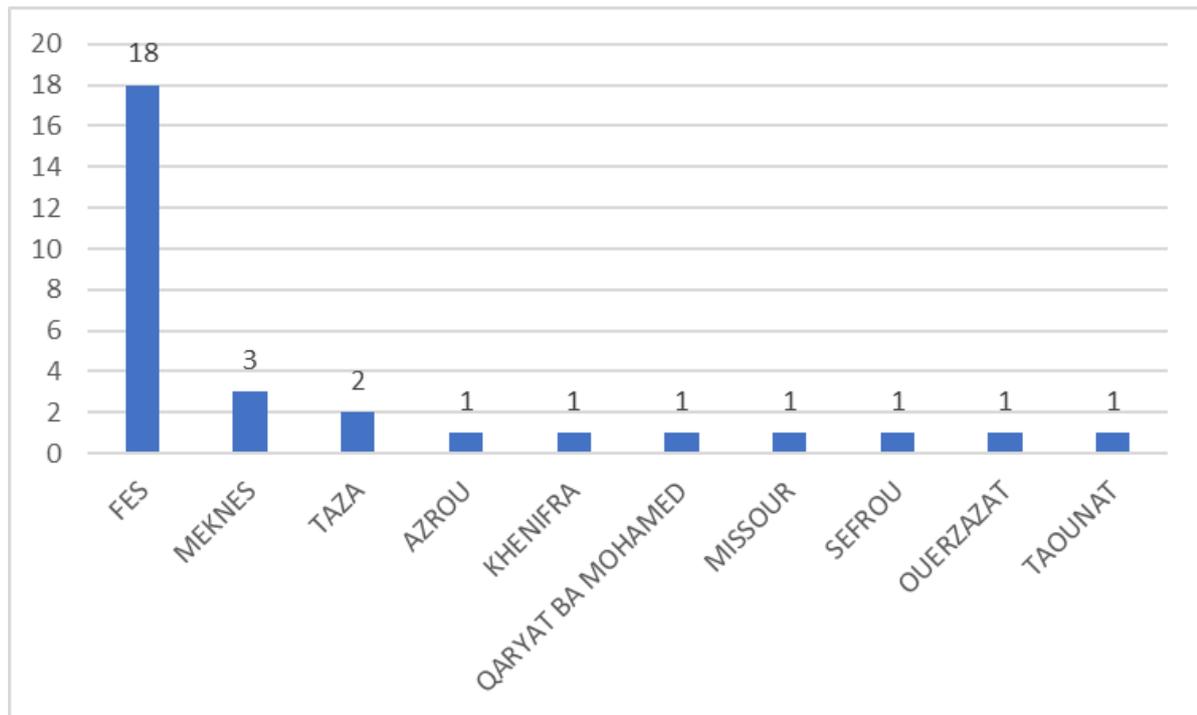


Figure 3 : Répartition des malades selon l'origine géographique.

1.4. Répartition selon la situation de travail :

Cette répartition a objectivé que plus de la moitié de nos patients sont sans profession avec une fréquence de 53,3% (figure 4).

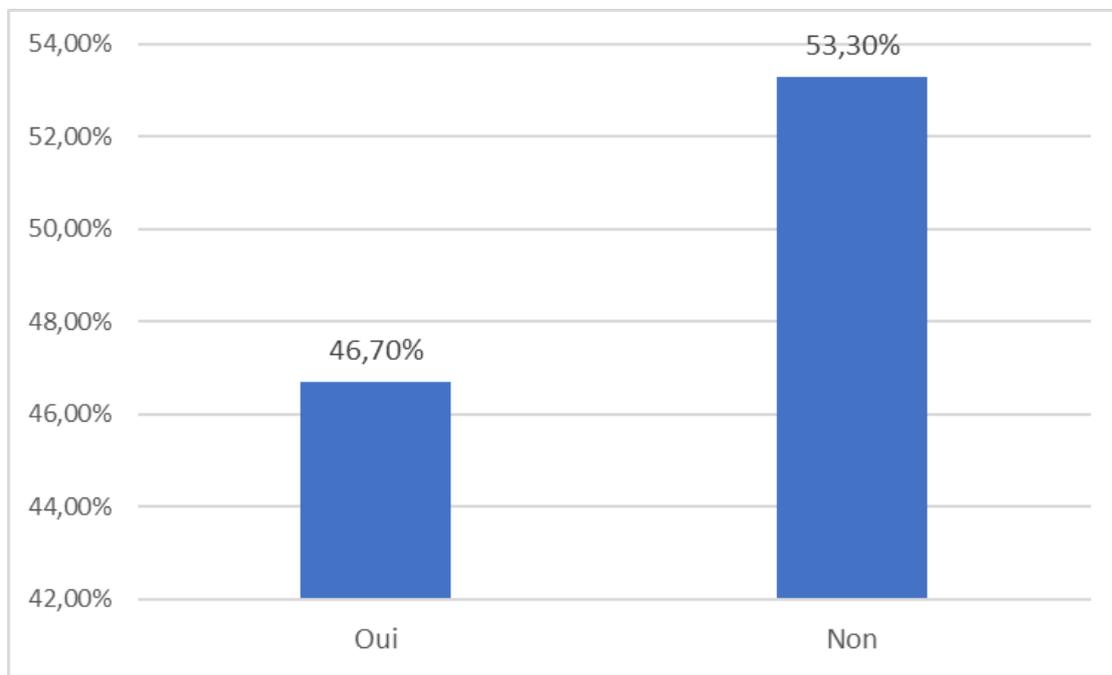


Figure 4 : Répartition des patients selon la situation de travail.

1.5. Couverture sanitaire (tableau 1) :

La couverture par une assurance maladie ne concernait que 9 patients de notre série soit 30%, alors que 70% des patients bénéficiaient du RAMED.

Couverture médicale	Nombre (n)	Pourcentage (%)
RAMED	21	70
CNOPS	5	16,7
CNSS	3	10
FAR	1	3,3

Tableau 1 : répartition des malades en fonction de leurs couverture sanitaire.

1.6. Antécédents (tableau 2) :

❖ Les comorbidités :

- Quatre patients sont suivis pour diabète.
- Quatre patients sont suivis pour une hypertension artérielle.
- Deux patients sont suivis pour une cardiopathie sous traitement.
- Deux patients ont un ATCD de tuberculose pulmonaire traités et déclarés guéris.
- Un patient a une insuffisance rénale, hémodialysé chronique.
- Un patient est suivi pour une polyarthrite rhumatoïde (PR).

❖ Antécédents chirurgicaux : un patient a bénéficié d'une appendicectomie, une patiente est opérée pour une cholécystectomie et une autre pour un cancer de l'endomètre.

Antécédents	Nombre (n)	Pourcentage (%)
Diabète	4	13,3
HTA	4	13,3
Cardiopathie	2	6,6
Tuberculose	2	6,6
Néphropathie	1	3,3
PR	1	3,3
Appendicectomie	1	3,3
Cholécystectomie	1	3,3
Cancer de l'endomètre	1	3,3

Tableau 2 : Répartition des antécédents des patients dans notre échantillon

2. Classification d'ANN ARBOR (figure 5) :

A l'issue du bilan d'extension, ces malades ont pu être stadifiés selon la classification d'ANN ARBOR :

- Le stade I a été retenu pour 5 cas, soit 16,7%.
- Le stade II a été retenu pour 2 cas, soit 6,7%.
- Le stade III a été retenu pour 7 cas, soit 23,3%.
- Le stade IV a été retenu pour 16 cas, soit 53,3%, ainsi 76,6% des malades ont des stades diffus III et IV.

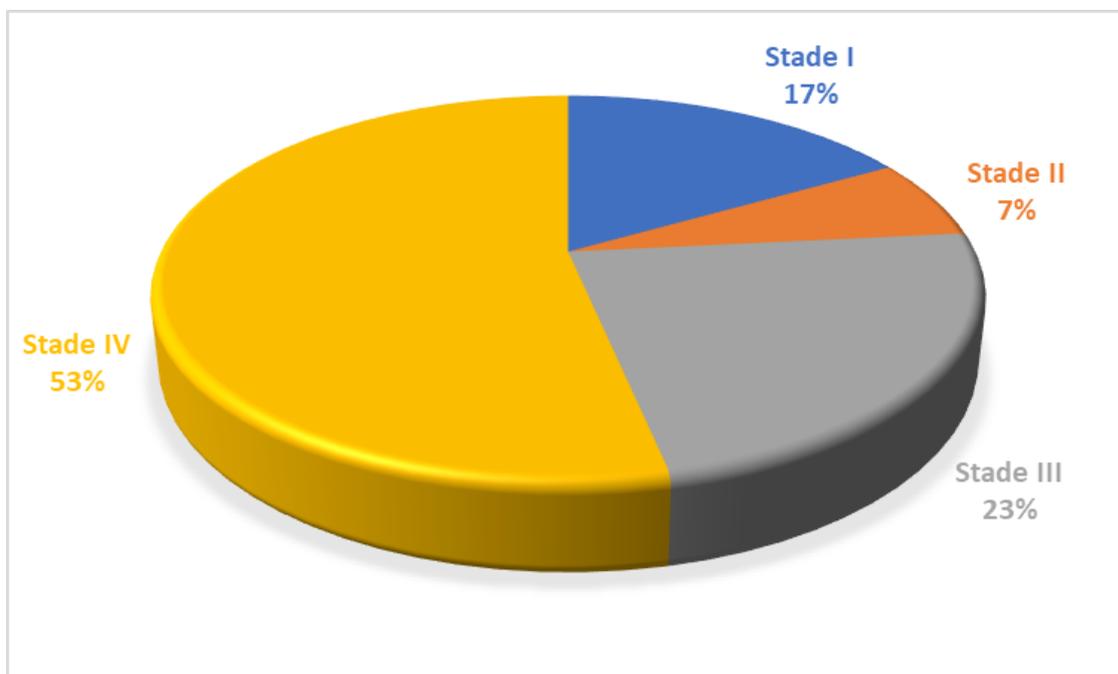


Figure 5 : Répartition des stades cliniques selon la classification d'Ann-Arbor

3. Score pronostique IPI (figure 6) :

L'index IPI était à 3 dans 40% des cas et 13,3% des patients avaient un IPI à 4 au moment du diagnostic.

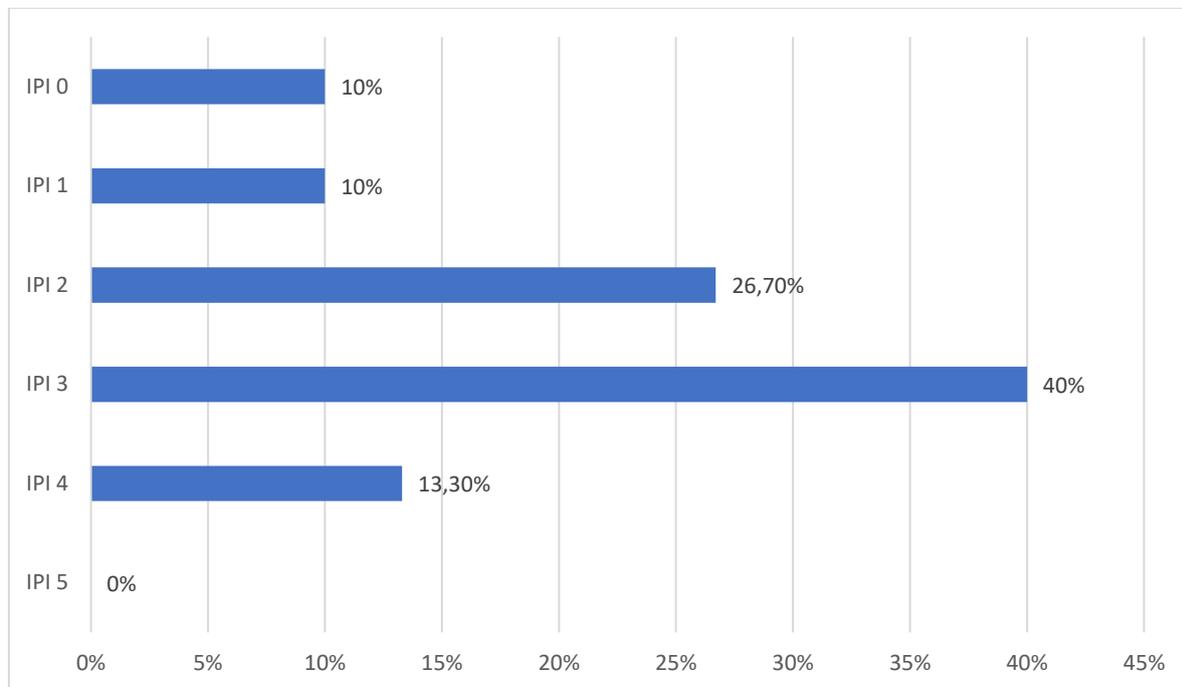


Figure 6 : Répartition du profil IPI des DLBCL.

4. Complications :

Cinq patients ont présenté des complications durant la période du suivi, dont deux cas (6,6%) de syndrome d'activation macrophagique (SAM), deux (6,6%) thromboses veineuses profondes et un cas (3,3%) a présenté un syndrome de lyse tumoral. Aucun patient n'a fait une neutropénie fébrile.

5. Etude des coûts médicaux directs :

Nous avons réparti les coûts en plusieurs volets désignés sous le nom acte afin de déterminer l'acte qui pèse le plus sur le coût médical direct de prise en charge du DLBCL :

- L'acte histologique, qui regroupe les biopsies et les études anatomo-pathologiques qui ont permis de poser le diagnostic positif du DLBCL.
- L'acte radiologique, qui comprend le bilan radiologique d'extension, de réévaluation et l'échographie trans-cardiaque (ETT) pré-thérapeutique.
- L'acte biologique, qui regroupe tous les examens biologiques réalisés dans le cadre de l'hémopathie maligne que ça soit la biologie initiale, le bilan pré-thérapeutique ou le bilan biologique réalisé au cours du suivi.
- L'endoscopie, réalisée dans le cadre du bilan d'extension.
- La chimiothérapie, qui regroupe toutes les molécules anti-cancéreuses utilisées pour traiter le DLBCL.
- Les consultations, qui regroupent les consultations d'onco-hématologie (OH) au centre de diagnostic et les consultations en hôpital de jour (HDJ).
- Les hospitalisations au SMIOH et aux urgences.
- Les transfusions de produits sanguins.
- Les coûts de prise en charge des complications en rapport avec la maladie et des effets indésirables des différents traitements.

5.1. Histologie :

Comme toute pathologie lymphomateuse, le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une biopsie ganglionnaire, d'une biopsie d'une masse extra-ganglionnaire ou d'une biopsie médullaire.

Dans notre étude, tous nos patients ont bénéficié d'au moins une seule biopsie avec une étude anatomo-pathologique confirmant le diagnostic de DLBCL.

- ❖ Le coût moyen de l'histologie était de **649,67 DH** (0,38%), avec un écart type de 546,4 DH.

5.2. Coût des examens radiologiques :

Nous avons calculé l'ensemble des examens radiologiques, comprenant les radiographies standards, les échographies (cervicales, abdominales, parties molles et cardiaques), les scanners cervico-thoraco-abdomino-pelvien (CTAP), les IRM et les TEP-scanners.

- ❖ Le coût moyen des examens radiologiques était de **19634,27 DH**.

5.3. Coût des examens endoscopiques :

Le coût moyen des examens endoscopiques réalisées ; soit pour poser le diagnostic initial, soit dans le cadre du bilan d'extension était de **553 DH**.

5.4. Coût des examens biologiques :

Ce coût regroupe tous les bilans biologiques faits durant la période d'étude, comprenant le bilan standard initiale y compris les sérologies virales, ainsi que l'ensemble des examens biologiques réalisés en pré cures de chimiothérapie et durant le suivi.

- ❖ Le coût moyen de la biologie était de **8846,4 DH**.

5.5. Coût des consultations :

Nous avons calculé séparément les coûts des consultations médicaux d'onco-hématologie (OH) au centre diagnostique et les consultations médicaux en hôpital de jour (HDJ). Ce dernier présentait le cout le plus élevé avec une moyenne de 3850 DH par rapport au cout moyen des consultations OH de 281 DH (tableau 3).

Type de consultation	Cout moyen (DH)
OH	281,00
HDJ	3850,00

Tableau 3 : Répartition des couts moyens des consultations

5.6. Coût des hospitalisations :

Ce coût n'intéresse que les frais des journées d'hospitalisation au CHU et ne comporte pas les actes médicaux et non médicaux pratiqués.

❖ Le coût moyen total d'hospitalisation était de 1571,67 DH.

La fréquence d'hospitalisation au cours de cette phase était de 40%.

5.7. Coût de la chimiothérapie :

Une fois, le diagnostic de DLBCL confirmé, sa prise en charge est définie dans le cadre de Réunion Concertation Pluridisciplinaire (RCP). L'ensemble des décisions est ensuite communiqué et débattu avec le patient. Il est ainsi informé de toutes les options thérapeutiques disponibles dans sa situation, des bénéfices attendus, des risques et des Effets Indésirables (EI) potentiels. Le protocole de référence pour l'immunochimiothérapie associe généralement 6 à 8 cycles du protocole R-CHOP.

Tous nos patients ont reçu le RCHOP en première ligne thérapeutique.

Dix patients ont reçu un COP de désinfiltration, 14 jours avant la première cure RCHOP.

Quatorze patients (46,6%) ont reçu une chimiothérapie intrathécale.

Cependant, seulement 2 patients atteints de DLBCL ont reçu un traitement de deuxième ligne par le RDHAOX (tableau 4).

Type de chimiothérapie	COP	RCHOP	RDHAOX
Nombre de patients	10	30	2

Tableau 4. Distribution des types de chimiothérapies administrées

Les coûts des médicaments du protocole RCHOP, RDHAOX et de chimiothérapie intrathécale avec méthotrexate, cytarabine et hydrocortisone ont été calculés pour chaque patient sur la base des prix des médicaments de 2013 [13].

Pour chaque patient, les doses des médicaments ont été adaptées à la surface corporelle. En conséquence les coûts de médicaments vont présenter certaines variations.

- ❖ Le coût moyen de la chimiothérapie était de **127472,73 DH** avec un écart type de 26801,866 DH.

5.8. 5.8 Coût GCSF :

- ❖ Le coût moyen des facteurs de croissance granulocytaire utilisés d'une manière systématique ou lors des neutropénies post chimiothérapie est de **3010,50 DH** pour une moyenne de 4,5 jours.

5.9. Coût transfusions :

Beaucoup de nos patients ont nécessité des transfusions de produits sanguins (culots globulaire rouges CGR et culots plaquettaires). Le coût moyen des transfusions était de **629 DH** pour une moyenne de transfusion par 1,2 culots (CGR et/ou plaquettaire).

5.10. Coût des autres médicaments :

Ce coût regroupe l'ensemble des médicaments consommés par le patient en dehors de la chimiothérapie, que ça soit les traitements préventifs (Valaciclovir, Sulfaméthoxazole/Triméthoprimine, Lamivudine), l'HBPM préventif ou curatif, les antibiotiques par voie orale ou générale et tout autre médicaments utilisé pour gérer les complications du DLBCL et les effets secondaires de la chimiothérapie (acide zolédronique, rasburicase...).

- ❖ Le coût moyen des traitements médicaux en dehors de la chimiothérapie est de **2011,77 DH** par personne durant notre période d'étude.

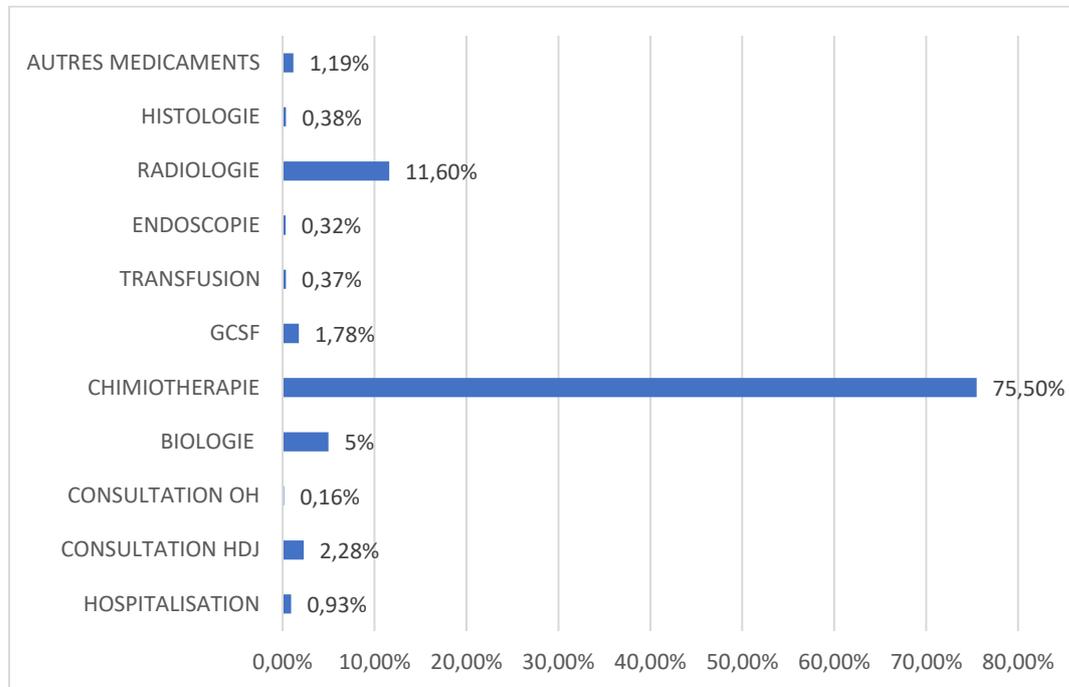
5.11. Coût global :

Le coût moyen global de la prise en charge du DLBCL nouvellement diagnostiqué, impliquant les couts médicaux directs, durant la première année suivant le diagnostic est de **168124 DH** par patient (tableau 5).

Type d'acte	Coût moyen (DH)
Histologie	649,67
Radiologie	19634,27
Endoscopie	553
Biologie	8846,4
Chimiothérapie	127472,73
Consultations OH	281
Consultations HDJ	3850
Hospitalisations	1571,67
GCSF (durée moyenne de 4,5 jours)	3010,50
Transfusion (moyenne de 1,5 culots CGR et/ou plaquettaire)	629
Autres médicaments	2011,77
COUT GLOBAL	168124

Tableau 5. Calcul du cout global moyen de la prise en charge du DLBCL.

Nous avons réparti les différents coûts des différents actes par ordre de fréquence. La chimiothérapie était l'acte qui pèse le plus sur la prise en charge du DLBCL, occupant 75,5% du cout global moyen (figure 7).



La figure 7 nous illustre la place importante qu'occupe la chimiothérapie dans cette prise en charge.

6. Statut du patient à la fin de la période de suivi :

Dans notre étude, l'évolution du DLBCL en fin d'année de suivi, a été marquée par un taux de rémission complète de 80%. Une progression du lymphome était notée chez 3 patients (10%) et le DLBCL était réfractaire dans 10% des cas (figure 8).

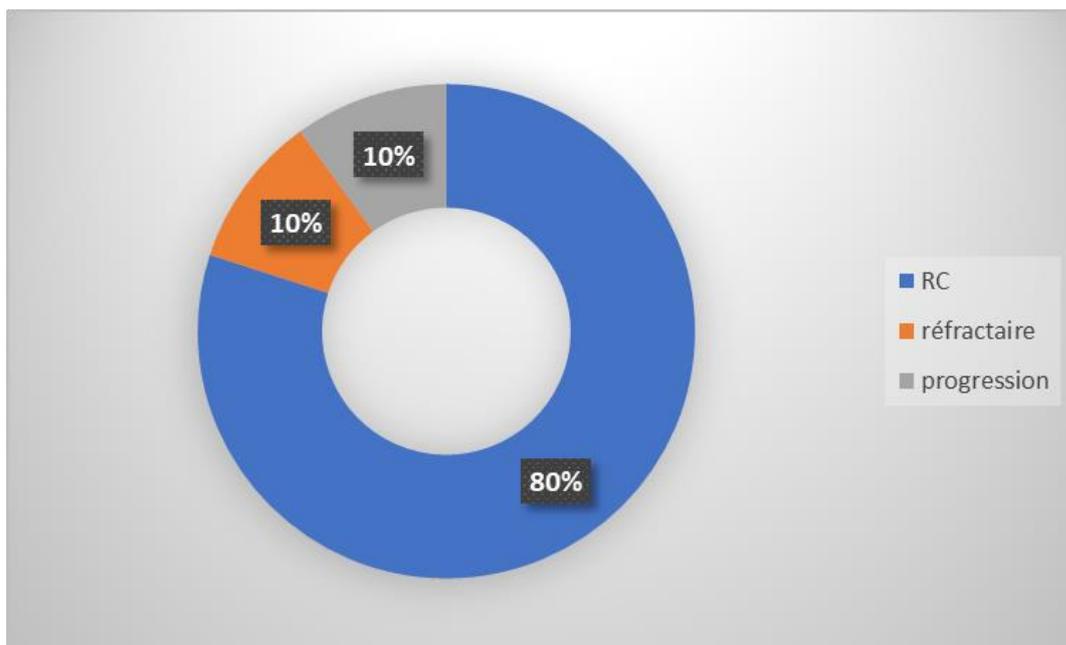


Figure 8 : Répartition de l'évolution du DLBC en fin de période du suivi.

B. Etude analytique :

❖ **Analyse univariée :**

Pour définir les facteurs ayant un impact sur le coût de la prise en charge du DLBCL, nous avons analysé les caractéristiques socio démographiques de nos patients, les scores ANN-ARBOR et pronostique IPI. Au terme de cette analyse, nous n'avons trouvé aucun facteur significativement associé à un coût médical direct plus élevé du DLBCL (tableau 6).

		Coût global	P-value
Sexe	F	178758	0,129
	H	161226	
Age	<50 ans	175232	0,401
	>50 ans	165113	
Situation familiale	Célibataire	161160	0,606
	Marié	170002	
Profession	0	174228	0,319
	1	162646	
Origine	Fès	174269	0,908
	Azrou	177023	
	Séfrou	171751	
	Taza	168823	
	Missour	174418	
	Autre	173409	
Couverture sanitaire	CNOPS	194169	0,121
	CNSS	180876	
	FAR	187413	

Evaluation de coût du lymphome diffus à grandes cellules B au service de médecine interne et d'onco-hématologie du CHU de Fès

	RAMED	160182	
Comorbidités	0	167374	0,526
	1	178245	
Score pronostique IPI	0	156747	0,540
	1	158361	
	2	176948	
	3	175265	
	4	168823	
Stade ANN-ARBOR	1	148353	0,392
	2	157631	
	3	174423	
	4	174169	

TABLEAU 6 recherche de facteurs ayant un impact sur la prise en charge du DLBCL.

DISCUSSION

Les lymphomes sont des hémopathies malignes se plaçant au 6ème rang des cancers les plus fréquents dans le monde [14]. Ils se divisent en deux grands types de lymphomes : les Lymphomes Hodgkiniens (LH) et Non Hodgkiniens (LNH). Les lymphomes constituent une entité vaste de pathologies. Ils sont majoritairement traités par de la chimiothérapie en association ou non avec du rituximab, un anticorps monoclonal onéreux, qui a été introduit dans les années 2000 et intervient dans la plupart des protocoles [15]. Il a profondément modifié la prise en charge du DLBCL en améliorant la survie des patients. La phase active du traitement est caractérisée par une forte toxicité qui entraîne un nombre important d'effets indésirables [16]. Les prises en charge diagnostiques, thérapeutique ainsi que les effets indésirables consomment des moyens conséquents, notamment dans le cadre des soins hospitaliers, générant des coûts importants, qui devraient être évaluées par une étude du coût de la maladie permettant de fournir des informations économiques utiles pour évaluer l'innovation dans la gestion des soins de santé.

La mesure des coûts de prise en charge et des soins prodigués pour une pathologie lourde et complexe comme le lymphome diffus à grandes cellules B pose d'importants défis de collecte et d'organisation des données économique-sanitaires, tant au niveau national qu'international, une difficulté majeure, voire une impossibilité, dans la plupart des pays d'approcher les dépenses de leur système de santé selon une logique horizontale par pathologie étant donné la diversité des sources de données des différents intervenants dans le système des soins et la non intégration des bases de données entre elles. Le coût réel des soins pour la société est encore plus important, puisqu'il comprend également certaines dépenses incombant directement aux patients, ou encore tous les soins prodigués par les proches aux patients. Les pertes de production dues à l'impact de la maladie sur

l'offre de travail sont également importantes.

Toutefois, aucune étude n'a évalué à ce jour au Maroc le coût des lymphomes en population générale. Notre étude est la première à avoir estimé le coût direct médical du lymphome diffus à grandes cellules B.

A. Caractéristiques socio-démographiques :

Les caractéristiques de base de notre échantillon ont montré que 66,6% des patients avaient un âge supérieur à 50 ans, et que 76,6% des patients étaient à un stade avancé de la maladie, ce qui est comparable à une étude réalisée au Malawi comparant le coût de CHOP versus RCHOP [17]. La couverture par une assurance maladie ne concernait que 30% de nos patients, alors que 70% des patients bénéficiaient du RAMED, leur permettant une prise en charge totale de leur hémopathie [3].

B. Analyse de coûts de la prise en charge :

En moyenne le coût direct médical estimé de la prise en charge du DLBCL était de l'ordre de 168124 DH par patient avec un minimum de 75772 DH et un maximum de 248660 DH, pour un suivi d'un an après la découverte de la maladie. Ce qui constitue un fardeau considérable pour notre système de santé qui présente plusieurs défis dans un contexte de transitions socio-économique, démographique et épidémiologique.

En effet, la variabilité des méthodes utilisées par les différentes études internationales menées à ce sujet, la diversité des modes d'évaluation économique selon les pays et la différence des prix rendent la comparaison des coûts de prise en charge de cette maladie difficile. En France, quelques études ont évalué le coût des lymphomes. Ces études se sont focalisées sur les LNH. La première étude de Best et

al, a évalué le coût de la prise en charge des patients atteints de DLBCL sur un horizon temporel de 15 ans, selon s'ils étaient traités par CHOP ou par R-CHOP [18]. Les coûts considérés étaient les coûts directs médicaux limités aux coûts des séjours hospitaliers relatifs à l'administration des traitements, aux coûts des traitements, à la prise en charge des effets indésirables associés, à la surveillance, aux récurrences, aux transplantations et aux soins palliatifs. Le coût moyen associé à la prise en charge d'un patient atteint de DLBCL et traité par R-CHOP a ainsi été évalué à 41 952 € (445153,15 DH) sur 15 ans. La seconde étude de Deconick & al, a évalué le coût de la prise en charge des LF en rémission complète ou partielle à la suite du traitement d'induction, selon s'ils recevaient un traitement d'entretien par rituximab ou s'ils étaient surveillés [19]. Les coûts considérés étaient limités aux coûts directs médicaux. Le coût de la prise en charge des LF à partir du traitement d'entretien par rituximab sur l'horizon de la vie entière a été estimé à 71 314 € (756713,67 DH). Les coûts associés au traitement d'induction n'ont pas été considérés, ainsi que les coûts directs non médicaux et les coûts indirects. Ces études sont des études d'efficience dans lesquelles le coût a été évalué afin de l'associer à un critère d'efficacité. Elles n'évaluent pas le coût réel de la pathologie.

Aux États-Unis, une analyse rétrospective de cohorte a été effectuée de 1999 à 2000 pour évaluer les coûts médicaux associés au lymphome non hodgkinien (LNH) agressif et indolent ; montrer les changements entre les différentes phases de traitement du LNH agressif ; et le coût de l'échec du traitement dans le LNH agressif. Les coûts mensuels moyens pour les patients atteints d'un LNH agressif et indolent étaient significativement plus élevés que ceux des témoins. Dans le cas du LNH agressif, les coûts mensuels moyens de la phase initiale du traitement et les coûts des soins palliatifs étaient plus élevés que les coûts engagés pendant la phase secondaire.

Le coût moyen de l'échec du traitement dans le LNH agressif était de 14 174 \$ US (131570,15 DH) par mois et de 85 934 \$ US (797682,35 DH) au cours de la période d'étude. Cette étude a quantifié le fardeau économique élevé du LNH agressif et indolent, ainsi que les coûts de l'échec du traitement du LNH agressif. Il a également montré que les coûts encourus pendant les phases initiales de traitement et de soins palliatifs étaient les plus élevés [20]. Cette tendance observée a également été rapportée par une autre étude de V. Morrison qui a évalué les coûts des soins de santé des patients traités pour un lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) et du lymphome folliculaire (LF) nouvellement diagnostiqués entre le 1er janvier 2008 et le 31 octobre 2015. Le coût moyen par patient et par mois pendant le suivi était de 11 890 \$ US (110368,92 DH) pour le DLBCL et de 10 460 \$ US (97094,95 DH) pour le LF. Les coûts et l'utilisation des soins de santé ont diminué entre la première et la deuxième année suivant le diagnostic, en raison d'une diminution des services de chimiothérapie, des admissions de patients hospitalisés et d'autres services ambulatoires [21].

Au Royaume-Uni, le coût moyen par patient traité pour DLBCL était d'environ 18 000 \$ (167085,00 DH). Ce chiffre était cohérent quel que soit l'horizon temporel choisi (18 096 \$, 18 396 \$, 18 396 \$ pour 5 ans, 15 ans et à vie, respectivement), cela reflète que pour la plupart des patients atteints de DLBCL, le traitement est terminé dans les 5 ans [22]. Une étude utilisant des techniques de micro-coût menée au Canada a estimé un coût moyen de 40 191 \$ (294223,99 DH) pour le traitement de première intention du DLBCL, 5 294 \$ (38755,49 DH) pour l'évaluation de la maladie et 3 905 \$ (28587,11 DH) pour les coûts de suivi sur une durée moyenne de 450 jours (tous les coûts en dollars canadiens) [23].

Il est difficile d'interpréter les résultats de ces études par rapport à la présente

car : elles n'ont pas été menées dans un système de soins de santé marocain, elles ont utilisé de multiples sources de données agrégées, extrapolées et/ou basées sur la littérature (par opposition des données locales et cohérentes des soins intégrés qui ont été vérifiées à l'aide des dossiers des patients) et la plupart des études ont évalué l'ensemble du parcours de soins.

Les caractéristiques des patients peuvent également différer entre les études. Par exemple, des études avec une proportion plus élevée de patients subissant des procédures coûteuses telles que l'autogreffe des cellules souches pourraient déclarer des coûts d'hospitalisation plus élevés. En outre, les différences dans les méthodes d'établissement des coûts, les délais d'analyse (pré diagnostic, par exemple), les approches analytiques et les coûts unitaires (coût hospitalier par cas, par exemple) rendent également difficile l'assurance de la similitude pour les comparaisons de coûts [24].

Notre observation reflète que La chimiothérapie représentait le plus grand facteur de coût au cours de la première année après le diagnostic avec une fréquence de 75,5%. Les dépenses correspondantes sont principalement liées au Rituximab, ce qui est similaires avec plusieurs études [18-22]. Ce coût peut être largement réduit à l'avenir par la disponibilité de biosimilaires. Selon la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), les médicaments biosimilaires représentent une opportunité nécessaire et opportune pour les médecins, les patients et les systèmes de santé [25]. Ces médicaments pourraient permettre de réaliser d'importantes économies, mais cela dépend naturellement de l'ampleur de l'adoption [26] des biosimilaires. Les médecins et les patients expriment des réserves quant à l'efficacité, la sécurité et la réduction des coûts des médicaments biosimilaires [27].

La chimiothérapie est toxique et les complications qui en résultent sont fréquentes au cours d'un cycle de chimiothérapie. Néanmoins, elles sont prises en charge lors de l'admission suivante pour administration de chimiothérapie, ce qui explique nos résultats et justifie le faible coût lié aux seules complications. Cela souligne la nécessité de prévenir les complications évitables.

Le deuxième facteur de coût du DLBCL était la radiologie, qui correspondait à 11,6% du coût global, intéressant essentiellement les scanners CTAP et les TEP scanners, ce qui est expliqué par le rôle important de l'imagerie médicale dans le bilan d'extension, de réévaluation et de suivi.

Quant à l'efficacité, la plupart de nos patients (80 %) étaient en rémission à la période de fin de suivi, des résultats comparables aux résultats d'autres études [18-21-22].

Nos résultats peuvent être sous-estimés. Le protocole de l'étude a permis de valoriser uniquement les consommations de soins mentionnées dans les dossiers médicaux. Il est possible aussi que certains actes aient été réalisés sans être consignés dans le dossier. L'estimation du coût de prise en charge à l'échelle nationale ne constitue qu'une approximation du poids de prise en charge du DLBCL au Maroc. En effet, les tarifs unitaires utilisés dans le secteur public sont nettement inférieurs à ceux pratiqués dans le secteur de libre pratique. Ce secteur connaît actuellement un développement assez important.

Notre étude n'a pas évalué les coûts séparément pour les patients qui ont progressé par rapport à ceux qui n'ont pas progressé ; ces coûts ont été pris en compte dans le coût global des lymphomes. D'autres études ont montré que les patients atteints d'un LNH indolent qui progressaient encouraient plus de coûts que ceux qui n'avaient pas progressé [28].

En analyse univarié, nous avons étudié les différents facteurs épidémiologiques, la stadification d'ANN ARBOR et les facteurs pronostique. Aucune différence de coût significative n'a été trouvé. Cela s'explique par la non-inclusion des différents coûts directs non médicaux et des coûts indirects et par la prise en charge totale des traitements anti cancéreux par les différents régimes du système de santé marocain.

Le lymphome, comme la majorité des cancers, impacte grandement la vie des malades et celle de leur entourage. Le diagnostic, les traitements et les EI associés peuvent provoquer des vulnérabilités physiques et psychologiques importantes et ainsi induire de l'anxiété, des dépressions ou d'autres morbidités psychiatriques [29]. Ces pathologies peuvent également entraîner des modifications négatives dans la vie professionnelle des patients, telles que des démissions ou des retraites anticipées. Tous ces phénomènes participent à l'isolement des patients et impactent directement leur qualité de vie [30]. L'entourage peut ainsi jouer un rôle fort dans la vie du patient et fournir un temps d'aide non négligeable, tant pendant la période active de traitement que durant l'après cancer. Dans ce cadre, le lymphome induit un fardeau économique d'autant plus important si l'on se place du point de vue de la société. A titre d'exemple, une étude américaine a évalué le coût de l'aide informelle pour les patients survivants atteints de LNH, valorisée selon le salaire médian national, pendant les deux ans suivant le diagnostic à 59 613 \$ [31].

LIMITES METHODOLOGIQUES

Comme pour toute analyse secondaire de données administratives, notre étude présente des limites :

- La première concerne que certaines explorations ne soient pas prises en compte dans notre étude, ce qui pourrait sous-estimer le coût de prise en charge du DLBCL puisque la collecte des données a été faite de façon rétrospective à partir des dossiers des malades.
- La consommation de soins de ville ainsi que les coûts directs non médicaux et les couts indirects qui n'ont pas été pris en compte.
- Notre population est limitée, à 30 patients ce qui en diminue la robustesse des résultats.
- Une autre limite concerne le caractère monocentrique de l'étude.

Perspectives : il serait souhaitable de réaliser une étude à plus large échelle et multicentriques pour pouvoir affirmer ou infirmer certaines tendances non statistiquement significatives au niveau des coûts hospitaliers totaux, et il est recommandé aux organisations impliquées dans la prise en charge du cancer de coordonner la collecte des données et d'intégrer les bases de données afin de faciliter une étude plus précise et exacte.

Malgré ses limites, ce travail a eu le mérite de fournir des données objectives sur le coût direct de la prise en charge du lymphome diffus à grandes cellules B. Fournir des coûts moyens au fil du temps pour le DLBCL sera utile pour la planification du système de santé, en particulier, compte tenu des effets potentiels que les traitements ciblés peuvent avoir sur la prise en charge des DLBCL. Ces approches peuvent être utiles pour de futures recherches impliquant la modélisation des coûts.

CONCLUSION

Les médicaments innovant en oncologie constituent un espoir d'une meilleur survie et qualité de vie pour les patients. Le fardeau économique du DLBCL est considérable, en particulier au cours de la première année de diagnostic, qui est la période où la majorité des patients ont reçu un traitement. Les coûts d'administration d'immunochimiothérapie contribuent largement aux coûts globaux de chaque cohorte. Si la prise en compte des coûts directs médicaux dans les études d'évaluation médico-économique est habituelle, celle des coûts directs non médicaux doit également être envisagée, lorsque celle-ci apparaît pertinente pour l'étude. Alors que le traitement du DLBCL continue d'évoluer, l'impact économique et l'utilisation des soins de santé doivent être étudiés plus avant dans cette population de patients. En Afrique, l'inaccessibilité à ces traitements est une perte de chance pour des millions de patients. L'implication des gouvernements ainsi que de la société civile est primordiale pour garantir une prise en charge optimale.

RESUME

Introduction Le lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) représente 30 à 40 % de tous les lymphomes non hodgkiniens. Environ 60% des patients sont guéris avec un traitement standard. Des traitements ciblés sont à l'étude et pourraient améliorer les résultats de la maladie ; cependant, leur effet sur les budgets des médicaments anticancéreux sera important. Pour la présente étude, nous avons effectué une analyse des coûts médicaux directs pour les patients traités pour DLBCL, utiles pour la planification du système de santé.

Méthodes étude rétrospective des patients diagnostiqués avec DLBCL au service de médecine interne et d'onco-hématologie au CHU Hassan II de Fès au cours de l'année 2019. Nous avons évalué les coûts directs médicaux de la prise en charge du DLBCL nouvellement diagnostiqué durant la première année de suivi.

Résultats Nous avons inclus 30 patients. En moyenne le coût direct médical de la prise en charge par patient durant la première année suivant le diagnostic est de l'ordre de 168124 DH. Ce coût est considéré comme élevé pour notre système de santé qui présente plusieurs défis dans un contexte de transitions socio-économique, démographique et épidémiologique. Nous avons réparti les couts en plusieurs volets désignés sous le nom acte afin de déterminer l'acte qui pèse le plus sur le coût médical direct de prise en charge du DLBCL (histologie, radiologie, biologie, chimiothérapie, consultations médicales et hospitalisations, ainsi que les différents actes médicaux et paramédicaux). La chimiothérapie représentait le plus grand facteur de coût au cours de la première année après le diagnostic avec une fréquence de 75,7%. Par ailleurs, la plupart des patients (80 %) étaient en rémission à la période de fin de suivi.

Conclusion Le fardeau économique du DLBCL est considérable, en particulier au cours de la première année de diagnostic, qui est la période où la majorité des patients

ont reçu un traitement. L'étude des coûts directs non médicaux et des couts indirects doit également être envisagée pour une étude plus précise et exacte.

Evaluation de coût du lymphome diffus à grandes cellules B au service de médecine interne et d'onco-hématologie du CHU de Fès

- Neutropénie febrile: Oui Non
- Syndrome de lyse : Oui Non
- Autres:

Etude des coûts :

➤ **Biopsies et examens anatomo-pathologiques:**

Type de biopsie	Prix (DH)	Nombre effectué	Coût (DH)	Prix histologie (DH)	Coût histologie (DH)
Biopsie à ciel ouvert	500			90	
Ganglionnaire	200			90	
Scanno-guidée	1200			90	
Ostéo-médullaire	180			90	

➤ **Examens radiologiques :**

Examen	Prix (DH)	Nombre effectué	Coût (DH)
TDM:			
• TDM d'un seul étage	840		
• CTAP	2520		
• Angioscanner (un seul étage)	940		
• Fibroscanner	800		
IRM d'un seul étage	2500		
TEP-SCANNER	11000		
Echographie :			
• Cervicale:	300		

Evaluation de coût du lymphome diffus à grandes cellules B au service de médecine interne et d'onco-hématologie du CHU de Fès

• Abdominale:	300		
• Des aires ganglionnaires	300		
• Echo-Doppler des membres inférieurs :	400		
• Echo des parties molles :	300		
• ETT :	500		
Radiographie standard	144		
EMG	300		

➤ **Examens endoscopiques :**

Endoscopie	Prix (DH)	Nbre effectué	Coût (DH)	Prix histologie (DH)	Coût histologie (DH)
FOGD	700			90	
Coloscopie	800			90	
Fibroscopie bronchique	500			90	

➤ **Les examens biologiques :**

Type d'examen biologique	Prix (DH)	Nbre effectué	Coût (DH)
NFS	72		
TP	36		
TCA	36		
Ferritine	225		

Evaluation de coût du lymphome diffus à grandes cellules B au service de médecine interne et d'onco-hématologie du CHU de Fès

CRP	90		
Procalcitonine	360		
VS	27		
LDH	45		
Béta-2 microglobuline	280		
Albumine	54		
Calcium	27		
Phosphore	36		
Acide urique	27		
GOT	45		
GPT	45		
PAL	45		
GGT	45		
BT (BD+BI)	63		
Urée	27		
Créatinine	27		
Ionogramme sanguin	144		
Bilan lipidique	144		
D-dimères	180		
Troponine	225		
Vitamine D	405		
Lipase	90		
Sérologies virales (hépatite B/C, HIV, syphilis)	1152		

Evaluation de coût du lymphome diffus à grandes cellules B au service de médecine interne et d'onco-hématologie du CHU de Fès

Charge virale	540		
Cytobactériologie PL	81		
Chimie PL	60		
Immunophénotypage lymphocytaire	1 800		
3 BK crachats	94		
ECBU	81		

➤ **Coût des consultations :**

Consultations	Prix (DH)	Nbre effectué	Coût (DH)
Au centre diagnostique	75		
Hôpital du jour	195		

➤ **Coût des hospitalisations au CHU :**

	Prix de la nuit (DH)	Nbre de nuits	Coût (DH)
Hospitalisations au CHU (service ou aux urgences)	100		

Evaluation de coût du lymphome diffus à grandes cellules B au service de médecine interne et d'onco-hématologie du CHU de Fès

➤ **Coût de la chimiothérapie et du PAC :**

Molécules	Dose	Prix d'une seule administration (DH)	Nbre d'administration	Coût (DH)
Cyclophosphamide :				
• 500 mg	37			
• 1000 mg	59,10			
Urometexan 400 mg	493			
Vincristine 1 mg	16			
Prednisone :				
Cortancyl 20 mg (boite de 20 cp)	45			
Rituximab IV :				
• 100 mg	4869			
• 500 mg	11858			
Rituximab SC 1400 mg	16457			
Zelva :				
• 100 mg	3921			
• 500 mg	9552			
Doxorubicine :				
• 10 mg	26,5			
• 50 mg	125			

Evaluation de coût du lymphome diffus à grandes cellules B au service de médecine interne et d'onco-hématologie du CHU de Fès

Etoposide :				
• 100 mg	60			
• 200 mg	103			
Dexaméthasone 40 mg (4 cp)	32			
Cytarabine :				
• 100 mg	34			
• 500 mg	145			
• 1000 mg	290			
Oxaliplatine : 100 mg	125			
PL triple	78			

➤ **Coût du PAC : 1200 DH**

➤ **Coût des autres thérapeutiques :**

Mesures thérapeutiques	Prix (DH)	Nbre d'administration	Coût (DH)
G-CSF (1 seringue de 30 mui)	669		
Transfusion en CG (1 poche)	510		
Transfusion en CP (1 poche)	510		
Valaciclovir (boite de 10 cp de 500 mg)	206		
Sulfaméthoxazole/Triméthoprime (boite de 20 cp)	62		
Teffovir 300 mg (traitement d'un	289		

Evaluation de coût du lymphome diffus à grandes cellules B au service de médecine interne et d'onco-hématologie du CHU de Fès

mois)			
Antibiotiques :			
-Amoxicilline-protégée :			
• 1 injection de 1g	40		
• 1 g (boite de 16 sachets)	104		
-Triaxon 2g	149		
-Flagyl :			
• 500 mg (boite de 20 cp)	31		
-Tazocilline 4 g	159,70		
Lovenox :			
• 1 seringue de 0,4 ml	15		
• 1 seringue de 0,6 ml	45		
Fasturtec 1,5 mg	476		
Zyloric :			
• 100mg	29		
• 300 mg	26		
Zometa 4 mg	266		
Hémodialyse (1 séance)	700		
Radiothérapie (20 séances de 40 grays)	19200		

REFERENCES

- [1]. http://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRC__28_mai_2012.pdf. accessed on day/ 01/04/2016.
- [2]. Population et développement au Maroc. Chapitre1_ Bilan de l'expérience marocaine.pdf.
- [3]. CNS-2018.pdf (sante.gov.ma).
- [4]. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route__strategie_decennale_de_lutte_contre_les_cancers.pdf.
- [5]. Comment gérer l'innovation thérapeutique ? le coût des molécules onéreuses en chimiothérapie au Centre hospitalier de Troyes (ehesp.fr).
- [6]. has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf.
- [7]. Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Épidémiologie des hémopathies malignes. Ann Oncol. 2007;18(Suppl 1):i3-i8.
- [8]. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Profils d'incidence des lymphomes selon le sous-type de l'OMS aux États-Unis, 1992-2001. Blood 107(1), 265-276 (2006).
- [9]. National Institute Health: Surveillance, Epidemiology, and End Outcome Program (SEER) base de données. <https://seer.cancer.gov/faststats/selections.php?#Output>. Google Scholar.
- [10]. www.em-consulte.com/article/274367/resume/lymphomes-malins-non-hodg.

- [11]. Wästerlid T, Harrysson S, Andersson TM, et al. Outcome and determinants of failure to complete primary R-CHOP treatment for reasons other than non-response among patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2020; 95 : 740-8.
- [12]. Health Canada. Economic burden of illness in Canada, 1998. Ottawa : Policy Research Division, Strategic policy Directorate, Population and Public Health Branch, 2002.
- [13]. Décret n° 2-13-852 (sante.gov.ma).
- [14]. Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathology*. 2011;58(1):4-14.
- [15]. Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. Référentiel régional. Traitement des LYMPHOMES de l'ADULTES [University Cancer Institute of Toulouse. Regional guidelines. Treatment of ADULT LYMPHOMAS]. [cited 2018 Jan].
- [16]. Kasi PM, Tawbi HA, Oddis CV, et al. Clinical review: serious adverse events associated with the use of rituximab – a critical care perspective. *Crit Care*. 2012;16(4):231.
- [17]. Matthew S Painschab, Racquel Kohler, Stephen Kimani. Comparison of best supportive care, CHOP, or R-CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma in Malawi: a cost-effectiveness analysis,
- [18]. Best JH, Hornberger J, Proctor SJ, Omnes LF, Jost F. Cost-effectiveness analysis of rituximab combined with chop for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Value Health*. 2005 Jul-Aug;8(4):462-70.

- [19]. Deconinck E, Miadi-Fargier H, Pen CL, Brice P. Cost effectiveness of rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma: long-term economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(1):35-46.
- [20]. Kutikova L, Bowman L, Chang S et al. Frais médicaux associés au lymphome non hodgkinien aux États-Unis au cours des deux premières années de traitement. *Leuk. Lymphome* 47(8), 1535-1544 (2006).
- [21]. Economic burden of patients with diffuse large B-cell and follicular lymphoma treated in the USA doi.org/10.2217/fon-2018-0267.
- [22]. Treatment cost and life expectancy of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a discrete event simulation model on a UK population-based observational cohort. DOI 10.1007/s10198-016-0775-4.
- [23]. Lee RC, Zou D, Demetrick DJ, Difrancesco LM, Fassbender K, Stewart D. Costs associated with diffuse large B-cell lymphoma patient treatment in a Canadian integrated cancer care center. *Value Health* 2008;11:221-30.
- [24]. Canadian Institute for Health Information (cihi). Your Health System: Cost of a Standard Hospital Stay [Web page]. Ottawa, ON: cihi; n.d. [Available online at:
<https://yourhealthsystem.cihi.ca/hsp/inbrief?lang=en#!/indicators/015/cost-of-a-standard-hospital-stay/;mapC1;mapLevel2;/>; cited 15 September 2018].
- [25]. Tabernero J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars : a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open*. 2017;1(6):e000142.

- [26]. Ronnebaum S, Atzinger C. Enhancing Biosimilar Adoption With Real-World Evidence. Article de HEOR (Health Economics and Outcomes Research). Juillet/août Value 2018.& Outcomes Spotlight.
- [27]. Dolan C. Opportunities and challenges in biosimilar uptake in oncology. Am J Manag Care. 2018;24(11):S237-S243.
- [28]. Beveridge R, Satram-Hoang S, Sail K et al. Impact économique de la progression de la maladie dans le lymphome folliculaire non hodgkinien. Leuk. Lymphome 52(11), 2117-2123 (2011).
- [29]. Mojs E., Warchol-Biedermann K., Sanborski W. What Do We Know About Psychological Outcomes of Lymphoma in Adults? European Psychologist (2017), 22, pp. 121-131. <https://doi.org/10.1027/1016-9040/a000285>
- [30]. Smith, S. K., Zimmerman, S., Williams, C. S., & Zebrack, B. J. (2009). Health status and quality of life among non-Hodgkin lymphoma survivors. Cancer, 115(14), 3312-23.
- [31]. Yabroff, K. R. and Kim, Y. (2009), Time costs associated with informal caregiving for cancer survivors. Cancer, 115: 4362-4373. doi:10.1002/cncr.24588.