

RÉSUMÉ
du rapport présenté au

**Ministre de la Recherche, de la Science
et de la Technologie du Québec**

Toute information sur ce rapport ou sur tout autre rapport produit par l'Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé peut être obtenue en communiquant avec la permanence de l'organisme :

Agence d'évaluation des technologies et
des modes d'intervention en santé (AÉTMIS)
2021, avenue Union, bureau 1040
Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : (514) 873-2563
Télécopieur : (514) 873-1369
Courrier électronique : aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
Adresse Web : <http://www.aetmis.gouv.qc.ca>

Dépôt légal	-	Bibliothèque nationale du Québec, 2000
	-	Bibliothèque nationale du Canada
ISBN		2-550-36940-8

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS). Le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse et l'utilisation optimale d'Apligraf^{MC}. (AÉTMIS 00-5 RF). Montréal: AÉTMIS, 2000, xiv-134 p.

LA MISSION

Soutenir le ministre de la Recherche, de la Science et de la Technologie ainsi que les instances décisionnelles du système de santé québécois, dont le ministère de la Santé et des Services sociaux, au moyen de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, notamment par l'évaluation de leur efficacité, de leur sécurité, de leurs coûts et du rapport entre des coûts et cette efficacité, de même que par l'évaluation de leurs implications éthiques, sociales et économiques.

Soutenir le ministre de la Recherche, de la Science et de la Technologie dans l'élaboration et la mise en œuvre de la politique scientifique.

LES MEMBRES DE L'AGENCE

Renaldo N. Battista, M.D.
Président-directeur général

Jeffrey Barkun
Médecin (chirurgie)

Marie-Dominique Beaulieu
Médecin (médecine familiale)

Suzanne Claveau
Médecin (microbiologie-infectiologie)

Roger Jacob
Ingénieur biomédical

Denise Leclerc
Pharmacienne

Louise Montreuil
Administratrice

Jean-Marie Moutquin
Médecin (gynécologie-obstétrique)

Réginald Nadeau
Médecin (cardiologie)

Guy Rocher
Sociologue

Lee Söderstrom
Économiste

DIRECTEUR SCIENTIFIQUE

Jean-Marie R. Lance

LE TRAITEMENT DES ULCÈRES DE JAMBE D'ORIGINE VEINEUSE ET L'UTILISATION OPTIMALE D'APLIGRAF^{MC}

Les ulcères de jambe affligent environ 1 % de la population. Ils sont en majorité d'origine veineuse, souvent chroniques et récurrents. Ils se retrouvent en plus forte proportion chez les personnes âgées. Les traitements sont variés, les données probantes peu nombreuses et la mise en évidence de l'efficacité de la compressothérapie est encore toute récente. Les études de coût-efficacité sont pratiquement inexistantes.

Issu de l'ingénierie tissulaire, Apligraf^{MC} est un substitut de peau humaine à deux couches classé comme instrument médical. Homologué au Canada en 1997, il est indiqué pour le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse, et depuis août 2000, pour le traitement des ulcères diabétiques.

La demande déposée par le distributeur canadien Novartis auprès du Conseil consultatif de pharmacologie du Québec pour inscrire Apligraf^{MC} sur la liste des médicaments d'exception n'a pas été considérée puisque ce produit n'est pas un médicament et que la tendance actuelle est de réduire le nombre de ces inscriptions.

Le Ministère de la Santé et des Services sociaux a confié au *Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CÉTS)* en 1998, devenu l'*Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS)* en juin 2000, le mandat d'étudier la valeur clinique et économique d'Apligraf^{MC}.

Le présent document précise les conditions dans lesquelles l'utilisation d'Apligraf^{MC} apparaît optimale pour le traitement des ulcères d'origine veineuse réfractaires à la compressothérapie. Ces conditions sont définies de façon transitoire, dans l'attente des résultats d'un essai multicentrique, comparatif et randomisé, qui confirmeront ou infirmeront les estimations actuelles, vraisemblablement au cours de l'été 2001.

En diffusant cet avis, l'*AÉTMIS* souhaite apporter le meilleur éclairage possible aux décideurs concernés par cette problématique à différents niveaux du réseau de la santé et des services sociaux du Québec.

Renaldo N. Battista
Président-directeur général

RESUME

Introduction

Apligraf^{MC} est un substitut de peau humaine constitué de cellules humaines du derme et de l'épiderme. Les appellations « équivalent de peau humaine » et « peau artificielle » sont aussi utilisées comme synonymes à « substitut de peau humaine ». À l'heure actuelle, Apligraf^{MC} est le seul produit qui soit constitué de deux couches de cellules et indiqué pour le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse.

Ce produit issu de la bio-ingénierie n'est pas un médicament. Classé parmi les instruments médicaux par Santé Canada, il pourrait tout autant être considéré comme un « pansement biologique » au plan fonctionnel et comme une fourniture au plan administratif.

Apligraf^{MC} est fabriqué aux États-Unis par Organogenesis Inc. et distribué par Novartis Pharma Canada inc. (Novartis). Il a été homologué par Santé Canada en avril 1997 et son utilisation est réservée à des médecins certifiés. Peu après l'homologation, Novartis déposait une demande auprès du Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec pour faire figurer Apligraf^{MC} sur la liste des médicaments d'exception ou faire reconnaître les patients traités avec Apligraf^{MC} comme patients d'exception.

Devant les questions que soulevaient les informations disponibles, le Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a adressé à l'automne 1998 une requête d'évaluation au *Conseil d'évaluation des technologies de la santé*, remplacé par l'*Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS)* depuis juin 2000, lui demandant de documenter la valeur clinique et la valeur économique du

produit. L'analyse réalisée repose sur les données relatives à l'épidémiologie des ulcères de jambe d'origine veineuse, aux traitements actuels, à leur efficacité et aux coûts estimés.

Le traitement des ulcères de jambe par compressothérapie est connu depuis longtemps selon diverses modalités. L'évaluation de différents modes de traitements modernes a été entreprise il y a quelques années seulement dans divers pays. Bien que les résultats de ces évaluations ne soient pas encore tous disponibles, des revues systématiques publiées par le réseau Cochrane, notamment sur la compressothérapie et les greffes utilisées dans le traitement des ulcères veineux, posent quelques jalons d'importance.

Dans ce contexte, l'attention a été centrée sur les publications permettant de documenter les modalités d'utilisation d'Apligraf^{MC} et de situer ces modalités dans le cadre des traitements qui sont actuellement préconisés. D'une part, on note une consolidation progressive des premières données relatives à l'innocuité et à l'efficacité d'Apligraf^{MC} à mesure que des résultats d'autres essais sont publiés. D'autre part, les études de coût en regard de l'efficacité d'Apligraf^{MC} demeurent encore hypothétiques, même à l'aide des modélisations les plus récentes.

En outre, il n'y a pas encore de données probantes sur les modalités d'utilisation d'Apligraf^{MC} préconisées par le distributeur canadien. Celui-ci recommande de réserver le produit aux ulcères de jambe veineux réfractaires à une première compressothérapie. Cette position reprend en définitive l'indication de la monographie américaine, complétant ainsi la monographie canadienne qui n'est pas aussi restrictive.

Estimation de la prévalence des ulcères de jambe veineux au Québec

À défaut de données canadiennes ou québécoises sur le sujet, la prévalence est estimée à partir de publications principalement européennes ou australiennes.

L'étendue de la prévalence des ulcères de jambe actifs incluant ceux du pied dans la population générale atteint un ordre de grandeur pouvant se situer entre 0,11 et 1,13 %. Les ulcères veineux représentent environ 90 % des ulcères de jambe, les autres étant d'origine artérielle, mixte (veineuse et artérielle) ou autre. Les ulcères veineux sont chroniques et récurrents. L'âge des personnes souffrant d'ulcères veineux dépasse souvent 60 ans, la prévalence atteignant un sommet à 70 ans.

Au Québec, différentes sources situent les cas prévalents d'ulcères de jambe entre 5 000 et 13 000, les cas incidents pouvant se chiffrer annuellement à environ 4 000. Des données d'hospitalisation montrent qu'entre 1992 et 1997, le séjour moyen pour les cas de diagnostics principaux d'ulcères de jambe a été de 21 jours, ces patients étant aussi traités pour d'autres motifs. Le séjour moyen des patients traités uniquement pour des ulcères de jambe a été de 6,5 jours. Un relevé effectué en 1998 au Centre hospitalier universitaire de l'Université de Montréal chiffre le séjour moyen pour ulcères de jambe veineux à 17,3 jours.

À des fins de modélisations, nous avons retenu environ 8 000 cas d'ulcères de jambe d'origine veineuse au Québec, dont environ 4 000 seraient connus des intervenants à domicile, le reste étant partagé entre les cliniques externes et la pratique de l'autotraitement. Cette dernière n'entraînerait pas de recours immédiat au système de santé.

Efficacité des traitements

Les données publiées sur l'efficacité de la chirurgie vasculaire, des allogreffes ou des autogreffes sont peu probantes. Il n'existe pas encore de revue systématique portant sur les traitements médicamenteux des ulcères de jambe veineux et un exposé sur ce sujet dépasserait le cadre du présent document. En revanche, les résultats d'une revue systématique effectuée par le réseau Cochrane comparant la compressothérapie à l'absence de celle-ci mènent aux conclusions suivantes :

- ♣ Comparée au traitement sans compression, la compression augmente le taux de guérison des ulcères de jambe. De façon plus explicite, les traitements par forte compression se révèlent supérieurs aux traitements par pression faible.
- ♣ Une forte compression est plus efficace qu'une faible compression, mais ne doit être utilisée qu'en l'absence de maladie artérielle importante.
- ♣ Aucune différence importante n'a pu être démontrée entre les différents types de forte compression (systèmes multicouches, bandages peu extensibles ou botte d'Unna).

Parmi les substituts de peau humaine, seul Apligraf^{MC} est indiqué pour le traitement des ulcères de jambe veineux. L'étude pivot qui a servi à démontrer son efficacité et son innocuité dans le dossier déposé pour l'obtention de son homologation ne sert pas sa cause au plan économique. En effet, la guérison a été obtenue grâce à l'application moyenne de 3,34 unités, ce qui est nettement supérieur aux allégations du distributeur et à l'expérience des cliniciens québécois qui ont eu l'opportunité d'utiliser le produit.

Résumé

Coûts

Les études canadiennes ou québécoises publiées sur le coût des ulcères de jambe sont inexistantes. Quelques études européennes et américaines ont examiné le coût du traitement des ulcères de jambe sous différents angles. Leurs résultats ne peuvent cependant être facilement transposés au contexte québécois.

Un consensus d'experts canadiens provenant de la plupart des provinces propose toutefois des estimations d'environ 530 \$ par mois pour les soins à domicile et d'environ 360 \$ par mois en clinique, sans compter l'utilisation éventuelle d'Apligraf^{MC} à 950 \$ l'unité. Compte tenu des variations sur le nombre et la durée des traitements, un montant global ne saurait être avancé pour l'instant. En revanche, des modélisations de différentes options de traitement permettent quelques comparaisons entre ces options.

Modélisations

Les modélisations disponibles sur les coûts et l'efficacité de l'utilisation d'Apligraf^{MC} reposent encore sur des paramètres qui sont pour la plupart hypothétiques, autant pour le nombre d'ulcères à traiter, l'efficacité de la compressothérapie, celle d'Apligraf^{MC} et le nombre d'unités requises pour la guérison.

Pour illustrer différentes modalités de traitements avec ou sans Apligraf^{MC}, deux principales approches ont été examinées : un modèle analytique de prédiction élaboré à l'AÉTMIS et un modèle d'analyse économique commandité par Novartis. Dans le modèle de l'AÉTMIS, le scénario de base tient compte de trois options : compressothérapie sans Apligraf^{MC} pendant 12 semaines suivie d'une seconde compressothérapie sans Apligraf^{MC} pour les cas réfractaires; compressothérapie avec Apligraf^{MC} d'emblée suivie d'une seconde compressothérapie avec Apligraf^{MC}

pour les cas réfractaires; compressothérapie sans Apligraf^{MC} suivie d'une compressothérapie avec Apligraf^{MC} pour les cas réfractaires.

Dans le scénario de base de l'AÉTMIS, on applique à chacun des 8 000 ulcères 3,34 unités d'Apligraf^{MC}, selon le nombre moyen d'unités utilisées dans l'étude pivot servant de référence à l'efficacité du produit. Ce scénario constitue cependant une limite supérieure hypothétique. En effet, un scénario optimiste se rapprocherait davantage de la réalité avec 4 000 ulcères, une seule unité d'Apligraf^{MC} et une efficacité plus élevée de la compressothérapie. Dans ce dernier scénario, l'utilisation d'Apligraf^{MC} seulement dans les cas réfractaires à une première compressothérapie se traduit par un potentiel d'épargne par rapport à l'absence d'Apligraf^{MC} et, a fortiori, par rapport à l'utilisation d'Apligraf^{MC} d'emblée.

La planimétrie servant à mesurer la diminution de la surface des ulcères pour identifier, dès la 4^e semaine, les cas réfractaires à la compressothérapie laisse entrevoir un potentiel d'épargne assez important. Les modalités d'implantation de cette approche et celles de son intégration aux pratiques courantes restent cependant à être précisées.

Une autre modélisation, celle-ci commanditée par Novartis aux États-Unis, reprend les données cliniques originales de l'étude pivot servant de référence. Ces données ont été couplées aux résultats d'une enquête menée auprès d'une vingtaine de médecins sur le coût du traitement des ulcères de jambe veineux. Quatorze réponses individuelles ont été compilées pour estimer ces coûts aux États-Unis.

Se plaçant dans la perspective d'un régime privé d'assurance-santé remboursant toutes les dépenses, le modèle compare les coûts estimés pour traiter des ulcères de jambe veineux

difficiles à guérir après un traitement compressif habituel (botte d'Unna), et un traitement utilisant en moyenne 3,34 unités d'Apligraf^{MC}, sur une période d'un an. Le modèle inclut les coûts des traitements additionnels imputables à des réactions défavorables ou à des récurrences.

Le modèle a estimé que le coût annuel du traitement des ulcères de jambe veineux difficiles à guérir serait de 20 041 \$ US pour les patients traités avec Apligraf^{MC} et de 27 493 \$ US pour ceux traités avec la botte d'Unna. Sur un an, l'état de guérison a été noté pendant 4,60 mois avec Apligraf^{MC} et 1,75 mois avec la botte d'Unna, une différence de près de trois mois. Des patients traités avec Apligraf^{MC}, 48,1 % étaient toujours guéris à la fin des 12 mois de suivi, comparés à 25,2 % des patients traités avec la botte d'Unna.

En comparant les résultats des deux modèles, on note qu'ils convergent vers les mêmes conclusions générales : l'utilisation d'Apligraf^{MC} chez des patients dont les ulcères ne semblent pas guérir par compressothérapie seule accroît les taux ou la probabilité de guérison de ces ulcères et constitue un potentiel d'épargne en regard d'un traitement sans Apligraf^{MC}.

Exemple d'une clinique externe

La clinique externe de dermatologie du Pavillon Hôtel-Dieu du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) a été choisie pour illustrer la tendance actuelle dans le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse au Québec. Cette clinique ne participe pas à l'étude pancanadienne en cours dont il est fait mention ultérieurement et peut servir à souligner le caractère bien circonscrit de l'utilisation actuelle d'Apligraf^{MC}. En effet, l'arrivée d'Apligraf^{MC} sur le marché et son prix élevé lorsqu'il n'a plus été disponible à titre gracieux après le lancement, a été

l'occasion d'une remise en question de l'approche diagnostique et thérapeutique des ulcères de jambe veineux, notamment des critères d'application de la compressothérapie.

Résumé

À ce jour, depuis l'implantation d'une approche systématisée pour le diagnostic et le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse, le recours à Apligraf^{MC} n'a pas été considéré nécessaire à la clinique externe de dermatologie du CHUQ, même si les budgets de fournitures de cette clinique permettent une marge de manœuvre suffisante pour acheter le produit, le cas échéant.

Cette situation serait la même dans quelques autres hôpitaux au Québec de sorte qu'un nombre fort limité d'unités d'Apligraf^{MC} aurait été acheté au cours de 1999. Si la situation était généralisée aux ulcères de jambe veineux réfractaires à la compressothérapie, l'ordre de grandeur des coûts d'Apligraf^{MC} dans ces conditions pourrait plafonner à quelques centaines de milliers de dollars par année.

Par ailleurs, les résultats d'un essai clinique en cours complèteront l'information disponible dans un avenir prochain.

Essai clinique en cours au Canada

Prévu à l'origine pour se terminer le 31 décembre 1999, le recrutement de quelques centaines de patient(e)s aux fins d'un essai clinique comparatif randomisé, effectué dans plusieurs centres au Canada, a pris fin le 30 avril 2000. Les traitements comparés sont une compressothérapie seule et une compressothérapie identique avec l'ajout d'Apligraf^{MC} pour les cas jugés réfractaires.

Cet essai comprend la validation de la vitesse de guérison initiale mesurée par planimétrie comme outil pronostique de guérison. Si la validation est probante, l'utilisation de la vitesse de guérison initiale comme outil pronostique pourrait faire partie d'un système pancanadien de planimétrie. L'essai donne en outre lieu à une importante cueillette de données de nature économique, ce qui devrait apporter plusieurs réponses confirmant ou

infirmant les modélisations actuelles. Les résultats seront vraisemblablement connus au cours de l'été 2001.

Critères d'homologation à compléter

Dans un cadre plus large, l'exemple d'Apligraf^{MC} peut servir à illustrer la difficulté que présentent la classification et le remboursement de produits issus de la bio-ingénierie tissulaire. Ces produits dont le nombre augmentera au cours des prochaines années se retrouveront plus ou moins dans la même situation. Cette problématique, engendrée à la fois par l'accessibilité à un produit disponible sur le marché et par les limites budgétaires à son acquisition, est en voie de devenir une impasse qu'alimentent les coûts élevés de ces produits et l'augmentation incessante de leur nombre.

Il serait opportun de définir des politiques et d'établir des procédures plus précises quant à leur inclusion éventuelle sur la liste des produits remboursables ou sur celle des fournitures comprises dans le budget des établissements hospitaliers. Une information complémentaire deviendrait disponible par l'ajout aux processus actuels d'évaluation des nouveaux produits. En effet, seuls les critères d'innocuité et d'efficacité démontrées prévalent à l'examen du dossier aux fins d'homologation par Santé Canada, sans prise en compte du coût de ces produits puisque cette dimension ne fait pas partie du mandat actuel.

Dans un contexte où les ressources financières limitent de plus en plus les marges de manœuvre des systèmes de santé, le fardeau de la preuve du coût-efficacité est, semble-t-il, encore laissé aux organismes payeurs. Et ceux-ci se retrouvent souvent dépourvus d'informations pertinentes et de leviers administratifs, voire légaux, pour réagir aux pressions constantes des fabricants, des fournisseurs et des utilisateurs potentiels. La

prise en compte de la dimension économique dans le processus d'homologation allégerait ce fardeau.

Conclusions et recommandations

À la lumière des grands constats et de certains détails de la présente évaluation, on peut tirer les conclusions préliminaires suivantes quant aux volets clinique et économique du traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse et quant à l'utilisation d'Apligraf^{MC} :

Volet clinique :

- ♣ l'évaluation des patients et la démarche diagnostique doivent être effectuées de façon appropriée;
- ♣ le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse par compressothérapie est plus efficace que l'absence de celle-ci;
- ♣ une compressothérapie avec Apligraf^{MC} procure une guérison plus rapide que la compressothérapie seule;
- ♣ la compressothérapie avec Apligraf^{MC} d'emblée épargne un plus grand nombre de jours d'ulcération que la compressothérapie seule.

Volet économique :

En l'absence de données validées, les énoncés suivants restent provisoires :

- ♣ la compressothérapie avec Apligraf^{MC} d'emblée encourt des coûts fort élevés pour réduire le nombre de jours d'ulcération;
- ♣ la compressothérapie avec Apligraf^{MC} réservée aux cas réfractaires à une première compressothérapie est moins coûteuse que la compressothérapie avec Apligraf^{MC} d'emblée et peut même présenter un potentiel d'épargne pour le système de santé selon un scénario optimiste;

Résumé

- ♣ l'identification par planimétrie dès la 4^e semaine de traitement des cas qui seront réfractaires à une première compressothérapie et l'ajout d'Apligraf^{MC} au traitement peut générer une épargne supplémentaire.

Bien que ces conclusions doivent, particulièrement au plan économique, être validées par des données probantes additionnelles, l'*Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* émet les recommandations suivantes :

- ♣ favoriser d'une part la poursuite des efforts pour généraliser la prise en charge des patients souffrant d'ulcères de jambe selon l'approche préconisée par les consensus d'experts et d'autre part le recours à la compressothérapie pour le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse;
- ♣ reconnaître dans les milieux cliniques et administratifs le rôle potentiel d'Apligraf^{MC} dans les cas d'ulcères de jambe d'origine veineuse réfractaires à une première compressothérapie et le potentiel d'épargne dans ces cas;
- ♣ poursuivre la gestion serrée de l'utilisation d'unités d'Apligraf^{MC} par des médecins certifiés œuvrant dans des cliniques externes de centres hospitaliers, lesquels prévoient ou auront à prévoir un budget spécifique pour cette fourniture spécialisée;
- ♣ faciliter la dissémination des protocoles cliniques et administratifs sur l'emploi d'Apligraf^{MC} qu'ont élaborés et implantés certains centres hospitaliers pour que d'autres établissements puissent les prendre en considération et les adapter le cas échéant à leurs politiques internes;
- ♣ assurer le suivi des développements en cours sur les indications de l'Apligraf^{MC} et effectuer une mise à jour du présent rapport après la parution à l'été 2001 des résultats de l'essai comparatif randomisé multicentrique et pancanadien;
- ♣ amorcer les recherches nécessaires pour dresser le portrait épidémiologique des ulcères de jambe au Québec et documenter l'efficacité pratique et les coûts des diverses modalités de traitement tant en milieu clinique que dans les CLSC et à domicile.

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé à la demande de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé par **monsieur François-Pierre Dussault**, chercheur de l'Agence. Les membres de l'Agence lui expriment leur reconnaissance pour le travail accompli.

Les membres de l'Agence remercient également **monsieur Van Hung Nguyen**, chercheur de l'Agence, pour son élaboration du modèle analytique de prédiction, ainsi que **monsieur Jean-Marie R. Lance**, économiste et directeur scientifique de l'Agence, pour ses commentaires qui ont orienté la production du présent rapport.

Ils soulignent particulièrement la contribution des lecteurs externes qui ont offert de nombreux commentaires visant à améliorer la qualité et le contenu de ce rapport :

Marc Bourcier	M.D., F.R.C.P.C., C.S.P.Q., P.C. Dermatologue, La Clinique de dermatologie, Moncton (Nouveau-Brunswick)
Alain Brassard	M.D., F.R.C.P.C., Dermatologue, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal (Québec)
Richard Cloutier	M.D., F.R.C.P.C., Dermatologue, Centre hospitalier universitaire de Québec - Hôtel-Dieu, Québec (Québec)
Georgette Leclerc	M.D., F.R.C.P.C., Dermatologue, Hôpital de Chicoutimi, Chicoutimi (Québec)
Isabelle Reeves	Inf., Ph.D, Professeure adjointe, Faculté des sciences infirmières, Université de Montréal, Montréal (Québec).
Daniel Reinharz	M.D., Ph.D. (santé publique), Centre hospitalier universitaire de Québec - Hôtel-Dieu, Québec (Québec)

L'Agence remercie en outre madame Karina Lapierre qui a assuré la gestion documentaire des ouvrages consultés, la saisie des versions originales de ce document, la lecture d'épreuve ainsi que la mise en page finale du document.

Enfin, l'Agence exprime sa reconnaissance envers monsieur Pierre Vincent, bibliothécaire, monsieur Marc-André Thibodeau, bibliotechnicien et madame Micheline Paquin, bibliotechnicienne, pour leur support bibliographique.