

**Bibliothèque
et Archives
nationales**

Québec



Le présent fichier est une publication en ligne reçue en dépôt légal, convertie en format PDF et archivée par Bibliothèque et Archives nationales du Québec. L'information contenue dans le fichier peut donc être périmée et certains liens externes peuvent être inactifs.

Version visionnée sur le site Internet d'origine le 15 novembre 2013.

Section du dépôt légal

Ruptures d'approvisionnement : à qui la faute?

Jean-François Bussières, pharmacien, M. Sc.,
 Chef du département de pharmacie, Hôpital Sainte-Justine

Vous avez sans doute noté une augmentation du taux des ruptures d'approvisionnement? Mais quel est-il au sein de votre département? Parle-t-on d'une vingtaine, de 50, 150, 200 ou plus par année? Tout dépend de ce que vous reprenez comme indicateur : le nombre d'items par an; le nombre de fois où un item commandé n'est pas disponible; le nombre de fois où un item commandé n'est pas disponible chez le distributeur et/ou le fournisseur? Doit-on croire qu'il s'agit d'un phénomène en croissance ou d'un phénomène transitoire, peut-être attribuable à l'an 2000? Difficile à dire. Toutefois, ces ruptures ont un impact important sur les soins et services pharmaceutiques et le coût de ces ruptures est non négligeable.

Une rupture en épinéphrine racémique (Vaponephrin®) à Sainte-Justine nous a coûté plus de 50 % du coût d'achat annuel du produit. Avez-vous déjà calculé le coût de la recherche de documentation scientifique pour établir la solution de rechange, sa dose, ses modalités d'administration, le temps requis pour mettre à jour les bases de données de vos progiciels, le temps de consultation auprès des anesthésistes, des pneumologues, des pédiatres et des inhalothérapeutes? Le coût de la formation/information, des réponses aux questions provenant de votre établissement ou d'autres établissements? Le coût des ressources à la gestion des stocks pour la création d'un nouveau produit, les nombreux appels inutiles, la création de nouveaux contenants à l'étagère, le coût d'une erreur, etc. Un simple changement temporaire dirait-on?

D'abord, on doit se demander à qui la faute? Est-ce l'établissement, le distributeur, le fabricant ou une combinaison de ces facteurs? Il est vrai que la fusion des groupes d'achats et la régionalisation de même que les ententes de plus longue durée (~ 2 à 4 ans) créent des ruptures lors des périodes de renouvellement d'entente. Une sous-estimation des quantités requises lors d'un mandat d'achat donne un mauvais signal à l'industrie qui ne sera pas en mesure de fournir les besoins du marché hospitalier ou du marché communautaire. Les commandes exagérées de certains établissements en prévision de ruptures pressenties ont aussi pour effet de créer des pénuries artificielles. Du côté des distributeurs, plus le niveau d'inventaire maintenu est bas, plus ce dernier est susceptible de provoquer des ruptures lors de commandes importantes de la part d'établissements, ou même du milieu communautaire, *a fortiori* si

les inventaires ne sont pas gérés séparément. Les distributeurs ont un taux de rupture qui varie de 2 à 3 % du nombre quotidien de ligne de commande! Est-ce trop élevé? Sans aucun doute, s'il s'agit d'un produit dont un patient a besoin. Cette situation est susceptible de se produire davantage tandis que les inventaires hospitaliers sont réduits pour des motifs d'efficience.

La faute ne revient pas seulement au distributeur puisque le fabricant peut en être la cause. Est-ce un problème de planification? Un fabricant peut sous-estimer sa capacité de gagner des contrats à travers le pays. Il doit s'assurer d'obtenir en quantité suffisante des matières premières de qualité selon les normes gouvernementales en vigueur. Une augmentation de la concurrence parmi les produits multisources n'est pas sans expliquer les ruptures d'approvisionnement en matière première. Toutefois, des produits unisources ont aussi été en rupture d'approvisionnement pour des motifs plus difficiles à expliquer.

Il faut se rappeler que la production d'un médicament se fait en grande quantité et souvent à raison d'une fois tous les 6, 12, voire 18 mois dans une usine de production quelque part au monde. Une erreur de planification peut avoir des effets à long terme. La création de mégacompagnies pharmaceutiques, la centralisation de la production de matière première tout comme la transformation de celle-ci en produit fini doivent faire partie des préoccupations des pharmaciens. On n'a qu'à se rappeler la quasi-rupture en héparine sodique lors des inondations importantes en Chine, lesquelles avaient mis en péril la production mondiale.

Le profil de la situation à Sainte-Justine durant l'année 1999 illustre la problématique : plus de 150 ruptures d'approvisionnement avec des entités dans plusieurs champs thérapeutiques (ex. : antibiothérapie, oncologie, endocrinologie, système nerveux autonome et central...). Des ruptures ayant un impact économique important (i.e. augmentation du risque d'erreur lors du passage à une solution de rechange, coûts engendrés par la diffusion d'information et le support donné par les pharmaciens, problèmes cliniques...). Même une entente prévoyant une clause de récupération de la différence payée par l'établissement lorsqu'on doit recourir à une solution de rechange ne couvre que partiellement les frais encourus!

Et toutes ces ruptures ont-elles un impact sur la qualité des soins? On retrouve très peu de publications sur les ruptures d'approvisionnement en établissements de santé. Aux États-Unis, le récent cas de rupture en multivitamines utilisées dans les préparations d'alimentation parentérale et les décès qui y étaient associés est éloquent (1-4). Toutefois, trop peu choisissent de publier ces incidents.

Les groupes d'achats doivent s'y intéresser davantage, les pharmaciens doivent documenter l'impact de ces ruptures, le taux de rupture doit être plus étroitement suivi auprès des distributeurs et fabricants et des clauses prévoyant des pénalités adéquates doivent être

développées. Des mesures doivent être envisagées pour s'assurer que ce problème ne cesse de croître. En somme, un bon exemple qui illustre l'importance de la présence du pharmacien dans tout le cycle du médicament, de sa sélection, son approvisionnement, sa distribution à son utilisation. Et ce, sans rupture!

Références

1. Anonymous. Imported products ease i.v. multivitamin shortage. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54 : 1789-93.
2. CDC. Lactic acidosis traced to thiamine deficiency related to nationwide shortage of multivitamins for total parenteral nutrition - USA, 1997. *MMWR*. 1997; 46 : 523-8.
3. Alloju M., Ehrinpreis MN. Shortage of intravenous multivitamin solution in the US. *N Engl J Med* 1997; 337 : 5. Letter.
4. Holcombe BJ., Bernstein E. Reply. *N Engl J Med* 1997; 337 : 54-5. Letter.

Focus sur la SCPH : une négociation pleinement réussie...

Linda Vaillant, MBA, M.Sc., chef du département de pharmacie,
Institut de cardiologie de Montréal

Sortons de nos frontières! Il est temps de voir loin, d'élargir nos horizons et d'utiliser l'expérience des autres à notre profit!

Je me suis fait refiler un mandat difficile pour ce premier éditorial que l'on m'a demandé de rédiger pour le *Pharmactuel*... J'aurais peut-être préféré vous parler de bons vins, de portos, de voyages, de films ou encore de théâtre... J'aurais même été prête à vous parler de NÉGOS!! C'est vous dire que j'étais prête à tout... sauf à vous «vendre» la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH)!!! Pire encore, vous convaincre des bénéfices importants que l'alliance stratégique (seconde entente survenue entre l'A.P.E.S. et la SCPH) vous apporte concrètement! Voilà mon mandat... qui, blague à part, me plaît bien!

Avez-vous arrêté de lire? Il ne faut pas!

L'A.P.E.S. a conclu, en avril dernier, une deuxième entente avec la SCPH d'une durée de 3 ans. La première entente venait de prendre fin, après 2 ans de rodage qui nous ont permis de faire plusieurs petits ajustements.

Pourquoi l'A.P.E.S. a-t-elle choisi de se lier à la SCPH? Il faut d'abord savoir que le tout a débuté sur l'initiative de la SCPH, qui voyait lentement s'essouffler la Section SCPH du Québec. En effet, l'exécutif de la Section trouvait difficile de maintenir le rythme des activités provinciales qui souvent venaient en «concurrence» avec celles de l'A.P.E.S. De plus, il se trouvait de moins en

moins de «bénévoles» autour de la table pour assurer le fonctionnement de la Section. Par conséquent, les membres de l'exécutif de la Section du Québec ont avisé la SCPH nationale qu'il n'y aurait plus d'exécutif l'année suivante, soit à compter de l'automne 1997. De là, des discussions ont débuté avec des représentants de l'A.P.E.S. pour voir à établir une structure permettant aux deux parties de tirer profit d'un apport mutuel. De telles discussions avaient eu cours par le passé, mais n'avaient pas alors permis d'atteindre une entente concrète, notamment parce qu'il n'y avait pas cette notion d'urgence telle que vécue en 1997.

De là est née la première entente (*Memorandum of Understanding*) entre nos deux associations. Cette entente a permis à la SCPH de maintenir une visibilité et une présence concrète au Québec. Elle a permis, d'autre part, à l'A.P.E.S. de développer des liens fructueux avec des individus clés de la SCPH au niveau national, de même que dans les autres provinces.

Lors de l'évaluation faite des résultats de cette première entente, les membres du conseil d'administration de l'A.P.E.S. ont conclu aux bienfaits potentiels de l'entente, mais ils ont exigé de la prochaine entente qu'elle amène davantage de bénéfices concrets pour les membres de l'A.P.E.S. Ce mandat était donc donné aux «négociateurs» de cette entente qui, malgré certaines difficultés, sont parvenus à conclure favorablement une entente.

Mais quels sont donc ces avantages concrets???

À cette question brûlante, je vais répondre avec grand plaisir! En effet, les membres de l'A.P.E.S. obtiennent des gains importants avec cette seconde entente. Ainsi, la participation aux congrès de la SCPH peut se faire au coût d'inscription des membres de la SCPH. Soit dit en passant, ces coûts sont beaucoup moindres pour les membres et les congrès sont de qualité exceptionnelle et souvent mieux adaptés que certains congrès américains où l'on retrouve bon nombre de pharmaciens québécois...

De plus, pour les publications officielles de la SCPH, qu'il s'agisse de guides cliniques ou encore de normes ou de directives pratiques, les membres de l'A.P.E.S. bénéficient d'un tarif privilégié qui se situe entre les prix pour membres et ceux pour non-membres. Voilà donc un rabais souvent fort intéressant et cela, simplement en étant membres de l'A.P.E.S.!

Parmi les autres avantages, il y a les prix et bourses qui sont maintenant accessibles aux membres de l'A.P.E.S. et non seulement aux membres de la SCPH. Que l'on pense à la bourse de perfectionnement de 10 000 \$ donnée par Glaxo Wellcome, ou encore aux prix de participation au PPC (*Pharmacy Practice Conference*) de 1 000 \$ chacun, tout comme le nouveau prix A.P.E.S.-SCPH en continuité des soins. Il s'agit là encore d'avantages nouveaux pour les

membres de l'A.P.E.S. dont nous devrions tirer profit au maximum!

Il y a, au-delà des avantages concrets, plusieurs bénéfices intangibles qui se tissent autour de cette entente. Ces avantages sont difficiles à percevoir sur une courte période de temps mais ils sont bel et bien existants! Les liens que l'on développe avec les pharmaciens du reste du Canada nous ont permis par exemple, d'aller chercher des conférenciers intéressants, de vérifier la pratique clinique ou les niveaux d'intervention dans d'autres établissements, d'obtenir rapidement toutes sortes d'information nécessaire à améliorer notre pratique ici même au Québec, tout en faisant connaître cette même pratique à nos collègues hors Québec. Évidemment, il est difficile de quantifier ce type d'avantages pour l'A.P.E.S. Combien un réseau de contacts vaut-il?

Cette question demeure sans réponse dans de nombreux contextes, quoique nous nous entendions pour admettre qu'il s'agit là d'un gain non négligeable...

Finalement, je ne renonce pas à vous «vendre» la SCPH et je vais même me laisser aller à vous parler en plus de négos... Il est arrivé que nous n'ayons pas pleinement confiance en la partie patronale dans la négociation en cours et nous avons voulu vérifier certaines données... Il a été alors être fort utile d'avoir des amis dans tous ces milieux, afin d'obtenir rapidement une validation de chiffres...

La maladie de Parkinson

Certitudes et controverses pharmacothérapeutiques (première partie)

Nancy Sheehan, M.Sc., pharmacienne,
Centre hospitalier régional de Sept-Îles

Cette première partie traite principalement de la pharmacologie des divers médicaments utilisés pour le traitement de la maladie de Parkinson. La deuxième partie qui paraîtra dans l'édition mai/juin abordera les aspects cliniques du traitement de la maladie de Parkinson ainsi que les controverses évoquées dans la documentation scientifique.

Résumé

Cet article offre une revue de la documentation scientifique sur la pharmacothérapie de la maladie de Parkinson. La présentation clinique, l'étiologie et la pathophysiologie de cette maladie sont brièvement abordées afin de mieux saisir l'essence de cette atteinte neurodégénérative progressive. La pharmacologie des différents antiparkinsoniens ainsi que des aspects plus cliniques et pharmacothérapeutiques sont également exposés.

Le suivi médical du parkinsonien demeure très laborieux, et ce, malgré la venue de plusieurs nouveaux médicaments. L'individualisation du traitement est obligatoire et l'apparition de complications motrices (fluctuations motrices et dyskinésies) et non motrices avec l'évolution de la maladie exige à maintes reprises des ajustements médicamenteux. Les agonistes dopaminergiques, en particulier les agents non dérivés de l'ergot (ropinirole et pramipexole), sont de plus en plus privilégiés car ils améliorent la fonction motrice des parkinsoniens, diminuent les complications motrices et permettent une diminution de la dose de la lévodopa. Malheureusement, plusieurs notions scientifiques associées à cette maladie demeurent controversées, ce qui rend difficile la prise de décisions pharmacothérapeutiques.

Introduction

Il s'est écoulé près de 150 ans entre la première description de la maladie de Parkinson (MP) et l'introduction d'une pharmacothérapie puissante. Cependant, ce progrès initial lent n'est pas le reflet de l'avancement scientifique remarquable des dernières années. La MP, une atteinte neurodégénérative progressive, a été décrite par James Parkinson en 1817 (1). À ce moment, il donna à cette maladie le terme paralysie agitante; la dénomination paralysie faisant référence à la difficulté d'amorcer des mouvements, symptôme maintenant connu sous le terme de bradykinésie, et le qualificatif agitante représentant les tremblements (1,2). Parkinson

décrit également des troubles de la démarche ainsi que des altérations des réflexes posturaux. Jean-Marie Charcot, un médecin français, est venu ajouter plusieurs autres symptômes à la définition de cette affection, soit la rigidité musculaire, la micrographie et les troubles sensoriels (1).

Les premiers agents pharmacologiques utilisés pour le traitement de la MP étaient les anticholinergiques, après avoir découvert en 1867 que l'hyoscyamine, un dérivé de la belladone, améliorait les symptômes des parkinsoniens (3). En 1960, Hornykiewicz associait pour la première fois le syndrome parkinsonien idiopathique à une diminution de la dopamine dans le striatum (4). Cette trouvaille a permis l'introduction de la lévodopa, un précurseur de la dopamine qui a révolutionné le traitement de la maladie et qui demeure le traitement symptomatique le plus puissant (1,4). De plus, cette molécule a permis d'augmenter l'espérance de vie des parkinsoniens (5).

Épidémiologie

Aucune population dans le monde n'est épargnée par la MP. La race blanche est toutefois plus à risque que certaines populations asiatiques et africaines. Une communauté indienne près de la ville de Bombay a la plus haute prévalence de parkinsoniens, ce qui alimente la suspicion d'une cause génétique ou environnementale. Chez la race blanche, la prévalence et l'incidence sont respectivement de 120 à 180 et de 20 cas par 100 000 habitants (1). Au Canada, environ 100 000 citoyens sont actuellement atteints (6). L'apparition de cette maladie se produit entre 40 et 75 ans, l'âge moyen étant de 60 ans (1,2). Environ 5 à 10 % des parkinsoniens voient leurs symptômes apparaître avant l'âge de 40 ans. Le diagnostic de la maladie demeure rare chez les moins de 25 ans. La prévalence chez les plus de 65 ans est de 1 %. L'incidence et la prévalence augmentent en fonction de l'âge, ce qui laisse croire que l'étiologie de la MP est en partie liée au vieillissement. Cependant, malgré le vieillissement significatif de la population, la prévalence est stable depuis les 50 dernières années (1).

La modification de l'espérance de vie des parkinsoniens à la suite de l'introduction de la lévodopa est étonnante. Avant l'arrivée de ce médicament, les parkinsoniens avaient un taux de mortalité trois fois plus élevé que les gens sains (1,7). La mortalité n'était pas associée à la maladie proprement dite, mais plutôt aux complications occasionnées par l'immobilité des patients

(i.e. aspiration, maladies cardiovasculaires, accidents vasculaires cérébraux) (3). En ce moment, l'espérance de vie des parkinsoniens approche celle de la population générale (2).

Présentation clinique

La MP est caractérisée par la présence de trois signes cardinaux : le tremblement de repos, la bradykinésie et la rigidité (2). L'instabilité posturale se perçoit habituellement entre dix à douze ans après les premiers symptômes de la maladie. Chez 70 % des parkinsoniens, le tremblement de repos est le premier symptôme visible. Ce tremblement, qui est souvent le symptôme le plus difficilement contrôlable par la médication, est défini par une fréquence de quatre à cinq cycles par seconde avec une amplitude variable selon les activités et le stress. Tout comme les autres signes cardinaux, il apparaît d'abord de façon asymétrique et devient ensuite bilatéral avec l'évolution de la maladie. La bradykinésie, ou lenteur lors de l'initiation des mouvements, est pour plusieurs patients la manifestation la plus incommode (1). Les caractéristiques de la rigidité sont l'augmentation du tonus musculaire avec la présence d'une roue dentée (8). Plusieurs symptômes secondaires neurovégétatifs, sensoriels, cognitifs et psychiatriques sont documentés chez les parkinsoniens (1-3,9). Le Tableau I révèle ces symptômes.

Tableau I : Symptômes associés à la maladie de Parkinson (1-3,9)

Symptômes moteurs

- Tremblement de repos
- Bradykinésie
- Rigidité
- Instabilité posturale
- Trouble de la démarche
- Micrographie
- Faciès inexpressif
- Hypophonie (voix douce et monotone)
- Akathisie (impatience motrice)
- Dysarthrie (troubles de l'élocution)
- Dysphagie
- Incontinence urinaire (hyperactivité du détrusor)

Symptômes neuro-végétatifs

(dysfonctions du système nerveux autonome)

- Constipation
- Hypotension orthostatique
- Trouble de la thermorégulation (sudation excessive)
- Hypersialorrhée
- Dysfonctions sexuelles

Symptômes sensoriels

- Douleurs dyesthésiques (paresthésies, engourdissements)

Symptômes cognitifs

- Confusion
- Bradyphrénie (lenteur des idées)
- Démence

Symptômes psychiatriques

- Troubles du sommeil
- Agitation/anxiété
- Dépression

L'évolution de la MP est insidieuse et très variable selon les individus. Les parkinsoniens connaissent une période nommée lune de miel pendant les quatre à six premières années de la maladie, soit une période où la symptomatologie est effacée par la pharmacothérapie. Après ce temps, des fluctuations motrices associées à la maladie ainsi qu'à la prise de la lévodopa apparaissent (1). En moyenne, 2,5 années s'écoulent entre chaque stade de la maladie, stades définis par Hoehn et Yahr (Tableau II) (1,3,7).

Tableau II : Stades de Hoehn et Yahr (1,3,7)

Stade I : Atteinte unilatérale : incapacité fonctionnelle négligeable.

Stade II : Atteinte bilatérale : aucune évidence d'instabilité posturale.

Stade III : Atteinte bilatérale avec instabilité posturale : maintien de la capacité de vaquer à ses activités quotidiennes; incapacité fonctionnelle légère à modérée.

Stade IV : Incapacité fonctionnelle sévère : le patient ne peut faire ses activités quotidiennes sans assistance.

Stade V : Patient alité ou restreint à une chaise roulante.

Le diagnostic de cette maladie est fait à partir de la présentation clinique. Les antécédents médicaux du patient, l'examen neurologique et la présence des trois éléments suivants aident à confirmer le diagnostic : symptômes asymétriques au début de la maladie, tremblement de repos et une réponse à la lévodopa (10). L'imagerie par résonance magnétique et le tomodensitomètre crânien sont utiles pour éliminer la présence d'autres maladies neurodégénératives, mais ne peuvent par eux-mêmes confirmer le diagnostic du syndrome parkinsonien idiopathique (1). À l'autopsie, la présence de corps de Lewy, inclusions éosinophiles intracytoplasmiques, est évidente dans la substance noire et dans d'autres régions cérébrales et non cérébrales à la suite des examens microscopiques (11).

Malgré les critères diagnostiques énoncés précédemment, le taux de mauvais diagnostics se situe autour de 20 % (8). Le diagnostic différentiel est extrêmement complexe. Les syndromes parkinsoniens secondaires à des facteurs réversibles doivent être éliminés; entre autres, les facteurs iatrogènes (i.e. neuroleptiques, métoclopramide, méthyl dopa, lithium, etc.), les infections, les désordres métaboliques, les maladies vasculaires cérébrales, la présence de toxines et l'hydrocéphalie normotensive (1). Également, plusieurs maladies neurodégénératives doivent être différenciées de la MP (1,8,11). Ces maladies se distinguent de la MP sur les plans pathophysiologique et clinique et, en général, répondent peu ou pas à la lévodopa (1,10). Afin d'éliminer la possibilité d'une MP, les cliniciens sont encouragés à faire un essai à la lévodopa

pa avec une dose quotidienne pouvant aller jusqu'à 1 500 mg (10).

Pathophysiologie

Soixante-dix à 80 % des neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* doivent être perdus avant que les premiers symptômes de la MP apparaissent. Cette perte neuronale occasionne une diminution de la concentration cérébrale de dopamine et, par conséquent, une diminution de la stimulation des récepteurs dopaminergiques du striatum (12). Les circuits neurologiques impliqués dans le système nigro-strié sont complexes et encore mal connus. Les chercheurs sont tous d'accord que deux circuits neurochimiques gouvernent la stimulation du thalamus et du cortex cérébral, la voie directe (récepteurs D₁) et la voie indirecte (récepteurs D₂) (4,7,12). D'autres neurotransmetteurs sont également impliqués dans la pathophysiologie de la MP, soit l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), le glutamate, la sérotonine, la noradrénaline et l'acétylcholine (3,4,7). Les chercheurs tentent d'utiliser les notions pathophysiologiques impliquant ces neurotransmetteurs pour créer de nouvelles modalités thérapeutiques. Pour une description plus détaillée de la pathophysiologie de la MP, le lecteur est invité à consulter les références citées dans cette section.

Étiologie

Il existe actuellement un vif débat dans le monde scientifique en ce qui concerne l'étiologie de la MP. L'hétérogénéité des hypothèses démontre le besoin de continuer la recherche épidémiologique et biomoléculaire. La majorité des chercheurs ne croit pas à la présence d'un facteur étiologique unique mais croit à une étiologie multifactorielle (2). Une brève révision de ces hypothèses s'impose afin de mieux saisir les controverses entourant la neuroprotection.

La théorie des radicaux libres, également nommée la théorie du stress oxydatif, est à ce jour l'hypothèse la plus défendue. Le fondement de cette théorie est que la dopamine est transformée, par le biais d'une oxydation par la monoamine oxydase B (MAO-B), en radicaux libres hautement réactifs (OH⁻) (13). La peroxydation des lipides membranaires et l'apoptose sont les résultats de ces radicaux libres (1,7,13). De plus, la recherche démontre que l'environnement de la substance noire favorise la production de ces éléments dévastateurs. Les mécanismes de défense contre les radicaux libres, comme le glutathion, sont diminués chez les patients atteints de la MP tandis que les pro-oxydants, le fer et la neuromélanine, sont plus abondants (7,13).

Une implication génétique a été suspectée lorsqu'un nombre important de personnes de la même famille, à Contursi en Italie, ont développé la MP. Chez cette famille, une anomalie génétique du chromosome 4 (q21-q23) a été identifiée (1,2). Les résultats des études sur les jumeaux monozygotes démontrent par contre une faible concordance et sont peu convaincants (7).

Une autre hypothèse couramment acceptée est celle des toxines environnementales. L'exposition à des régions rurales, à de l'eau de puits, aux pesticides et à certains métaux lourds (manganèse, fer, zinc, cuivre, mercure et magnésium) peut augmenter le risque de développer des symptômes parkinsoniens (7,10,14). Cependant, il est incertain si ces toxines provoquent un syndrome parkinsonien idiopathique ou secondaire (10). L'exposition à un analogue de la mépéridine, le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), produit chez l'homme et chez le singe un syndrome parkinsonien nommé la kinétohypertonie sévère, syndrome répondant à la lévodopa (4,13). La découverte que le radical libre (MPP⁺) produit par l'oxydation du MPTP par la MAO-B est responsable du parkinsonisme vient renforcer la théorie du stress oxydatif (13).

Traitement non pharmacologique

Indéniablement, les agents pharmacologiques jouent un rôle prépondérant dans le traitement de la MP. Par contre, il ne faut pas négliger l'importance des traitements non pharmacologiques. Tous les patients, ainsi que les membres de leur famille, devraient recevoir un support psychosocial ainsi qu'un enseignement sur l'évolution, les complications et la thérapie de la maladie (10).

L'accent devrait être mis sur la nécessité de faire de l'exercice physique. Chez les parkinsoniens, des exercices permettant un assouplissement et un renforcement de la musculature ainsi qu'une meilleure capacité cardiovasculaire produisent une diminution de l'incapacité fonctionnelle, une augmentation de la mobilité et un meilleur équilibre (10). Pour ces avantages, les patients devraient, s'il est possible, être suivis par un service de physiothérapie (8,10).

Finalement, les interventions neurochirurgicales sont réservées aux patients avec des symptômes réfractaires à la pharmacothérapie. Parmi les chirurgies pratiquées, on retrouve la thalamotomie (lésion au niveau du thalamus), la pallidotomie (lésion au niveau du globus pallidus postéroventral) et la stimulation électrique chronique du thalamus, du globus pallidus interne ou du noyau sous-thalamique (2,8). La thalamotomie est surtout efficace pour réduire ou effacer un tremblement résistant à la médication, tandis que la pallidotomie agit

sur les symptômes cardinaux de la MP et sur les dyskinesies atteignant le membre controlatéral (1,8). D'ordre plus expérimental, la greffe de cellules foetales mésencéphaliques dans le striatum pourrait, dans un avenir plus ou moins lointain, être très bénéfique (1,15).

Arsenal pharmacologique

Lévodopa

La dopamine ne pouvant traverser la barrière hémato-encéphalique, les chercheurs ont dû se pencher sur un précurseur de la dopamine qui peut la traverser, soit la lévodopa. La lévodopa, une fois convertie en dopamine par la dopa-décarboxylase cérébrale, permet une augmentation de la concentration de dopamine dans le striatum et provoque un soulagement des symptômes parkinsoniens (1). Cependant, un haut pourcentage de la lévodopa est transformé en périphérie par la dopa-décarboxylase périphérique, ce qui diminue de beaucoup la quantité de dopamine se rendant aux neurones dopaminergiques nigro-striés (3). Afin de remédier à cette éventualité, la lévodopa est commercialisée en association avec un inhibiteur de la décarboxylase périphérique (carbidopa, bensérazide) (13). Cette association permet de diminuer la dose de lévodopa de 80 % (3). Les préparations disponibles sur le marché canadien ont un ratio lévodopa/inhibiteur de la décarboxylase de 4 : 1 et de 10 : 1 (3,10).

La lévodopa est un acide aminé neutre de poids moléculaire important qui traverse la muqueuse duodénale et la barrière hémato-encéphalique via un système de transport saturable (1). L'administration de la lévodopa avec un repas riche en protéines diminue l'efficacité du médicament car l'absorption intestinale et la pénétration cérébrale sont diminuées (16). Pour cette raison, il est préférable d'administrer la formulation régulière 30 minutes avant ou 60 minutes après les repas (3,16). Cependant, l'absorption de la formulation CR est supérieure lorsque celle-ci est prise avec un repas (1). Par rapport à la préparation régulière, la préparation à libération prolongée permet des concentrations sériques et cérébrales plus stables et soutenues et allonge l'efficacité de 60 à 90 minutes (1,3,10). Toutefois, il y a un plus grand délai avant que la forme CR soit efficace, environ 30 à 60 minutes, et sa biodisponibilité est 20 à 30 % inférieure à la forme régulière (1,10). Par conséquent, il est parfois nécessaire de donner, en plus d'un comprimé CR, un comprimé régulier tôt dans la matinée afin de soulager plus rapidement l'akinésie du réveil (3). De plus, il faut augmenter la dose de 20 à 30 % ainsi qu'augmenter l'intervalle posologique lorsque la formulation régulière est remplacée par la formulation à libération prolongée (3,10).

Selon la documentation scientifique, plus de 75 % des parkinsoniens sous lévodopa ont une amélioration de la

bradykinésie, de la rigidité et, de façon moindre, des tremblements (3). L'instabilité posturale, les troubles cognitifs, les dysfonctions neuro-végétatives et les blocs moteurs (*freezing* : perte soudaine de toute mobilité) associés à la maladie de Parkinson répondent peu ou pas à la lévodopa (10). La posologie de la lévodopa doit être augmentée très graduellement sur une période de plusieurs semaines afin de minimiser l'apparition des effets indésirables. La dose initiale recommandée est Sinemet^{MD} régulier 100/25 un demi-comprimé une fois par jour ou Sinemet^{MD} CR 100/25 un comprimé une fois par jour. La posologie doit être augmentée à toutes les semaines pour atteindre un comprimé trois fois par jour de Sinemet^{MD} régulier 100/25 ou un comprimé deux fois par jour de Sinemet^{MD} CR 200/50 (1,10). Une fois cette posologie atteinte, il faut attendre environ quatre mois avant de constater son effet maximal (3). L'ajustement posologique de la lévodopa se fait selon la réponse clinique obtenue et l'apparition d'effets indésirables. Les cliniciens doivent maintenir la plus faible dose de lévodopa qui permet une capacité fonctionnelle acceptable et un minimum d'effets indésirables (10). Lorsque la dose de lévodopa excède 750 mg, il est préférable d'utiliser une formulation lévodopa/inhibiteur de la décarboxylase avec un ratio 10 : 1 (3). Des doses importantes de carbidopa (> 200 mg) sont inutiles puisque 75 à 100 mg sont habituellement suffisants pour saturer complètement la décarboxylase périphérique. Quelques patients peuvent nécessiter jusqu'à 1 000 à 1 500 mg de lévodopa par jour. Il faudra revoir le diagnostic si une telle dose ne provoque aucune amélioration symptomatique (1).

Les effets indésirables les plus fréquents de la lévodopa sont les nausées, les vomissements et l'hypotension orthostatique. Ces symptômes sont tous induits par une quantité excessive de dopamine en périphérie. Ils peuvent être évités ou traités en augmentant les doses de lévodopa plus graduellement, en ajoutant des doses supplémentaires de carbidopa ou en ajoutant un antagoniste dopaminergique périphérique, soit 10 à 20 mg de dompéridone (Motilium^{MD}) avec chaque dose de lévodopa (1,10,15). La carbidopa est disponible via la Direction des produits thérapeutiques (DPT). La dose quotidienne maximale de carbidopa, incluant les doses administrées avec la lévodopa, est de 200 mg (13).

Des effets indésirables affectifs et psychotiques associés à la lévodopa sont également très inconfortables. Entre autres, de la confusion, des cauchemars, des hallucinations visuelles et auditives, des délires, de l'agitation, des dépressions, de l'hypomanie et un état d'hypersexualité ont été signalés (3,15). Ces effets indésirables sont plus importants chez les patients plus âgés avec des antécédents de troubles cognitifs (3).

Plusieurs auteurs croient que l'utilisation prolongée de doses importantes de lévodopa entraîne des fluctuations motrices (variation de l'état clinique au cours de la journée) et des dyskinésies (mouvements involontaires choréïques) (10,17). Certes, ces théories sont en partie vraies mais plusieurs autres causes peuvent expliquer ces phénomènes, par exemple, l'évolution de la maladie (13,17).

Agonistes dopaminergiques

Après la lévodopa, les agonistes dopaminergiques représentent le traitement pharmacologique le plus efficace (13). Ils sont indiqués en monothérapie dans les stades peu avancés de la MP et comme adjuvants à la lévodopa dans les stades plus avancés (18).

Les différents agonistes dopaminergiques se distinguent par leur structure chimique, leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques et leur innocuité. Les récepteurs dopaminergiques sont divisés en deux familles : D_1 (D_{11} et D_{12}) et D_2 (D_{21} , D_{22} et D_{23}) (18). La réponse antiparkinsonienne des agonistes dopaminergiques commercialisés provient de la stimulation des récepteurs D_2 (3,18). L'influence de la stimulation des récepteurs D_1 est encore mal connue. Les résultats des études récentes, par contre, démontrent que les agonistes D_1 pourraient être plus puissants que les agonistes D_2 (16).

En théorie, tous les agonistes dopaminergiques ont des propriétés bénéfiques par rapport à la lévodopa : stimulation directe des récepteurs dopaminergiques, activité indépendante des neurones dopaminergiques en dégénérescence, activité pharmacologique ne nécessitant pas de conversion métabolique au préalable, absorption intestinale et pénétration au travers de la barrière hémato-encéphalique non influencées par les acides aminés provenant de l'alimentation ainsi qu'une longue demi-vie d'élimination produisant une stimulation plus soutenue des récepteurs dopaminergiques (10). Les résultats des études cliniques démontrent que ces bénéfices théoriques apportent des bénéfices véritables, tels qu'une diminution de l'incapacité fonctionnelle, une diminution des fluctuations motrices et des dyskinésies, une diminution de la dose quotidienne de la lévodopa ainsi qu'un délai avant l'introduction de la lévodopa (2,18). Malheureusement, lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie, la réponse clinique observée avec les agonistes dopaminergiques est rarement satisfaisante après 3 ans. Dans la majorité des cas, la lévodopa doit être introduite après 1 à 3 ans (12). Une grande variabilité intraindividuelle existe avec les agonistes dopaminergiques. Un patient qui ne tolère ou ne répond plus à un agoniste peut retrouver une efficacité satisfaisante avec un autre agoniste dopaminergique (3).

Les agonistes dopaminergiques peuvent être classés en deux groupes selon leur structure chimique : les molé-

cules dérivées de l'ergot (bromocriptine, pergolide, cabergoline et lisuride) et les molécules non dérivées de l'ergot (ropinirole, pramipexole et apomorphine) (1). Cette distinction est importante puisque les médicaments dérivés de l'ergot, lorsqu'ils sont administrés à forte dose, peuvent provoquer des effets indésirables sérieux; par exemple, de l'érythromélalgie (décoloration rougeâtre très douloureuse de la peau), une fibrose rétropéritonéale et pleuropulmonaire, une vasoconstriction coronarienne et un vasospasme digital menant à un phénomène de Raynaud (1,10,12). Ces effets indésirables disparaissent à la suite de l'arrêt de l'agent causal. Les autres effets indésirables sont communs à tous les agonistes et proviennent d'une stimulation des récepteurs dopaminergiques périphériques et centraux : nausées, vomissements, hypotension orthostatique, étourdissements, hallucinations, confusion, dyskinésies et somnolence (1,10). Afin d'atténuer ces effets indésirables, la posologie de tous les agonistes dopaminergiques doit être augmentée très graduellement sur plusieurs semaines, voire des mois, selon la tolérance du patient (8).

Le Tableau III compare les quatre agonistes dopaminergiques commercialisés au Canada. L'affinité pour les récepteurs, les posologies recommandées ainsi que quelques données pharmacocinétiques sont présentées dans ce tableau.

Bromocriptine (Parlodel^{MD})

Introduit en 1976, ce puissant agoniste D_2 et faible antagoniste D_1 dérivé de l'ergot est l'agoniste dopaminergique le plus utilisé à ce jour (12). La bromocriptine est peu sélective puisqu'elle stimule également les récepteurs sérotoninergiques et alpha-adrénergiques (10).

En monothérapie, la bromocriptine permet une amélioration clinique chez 30 à 60 % des patients (3,5). Cependant, les résultats d'une étude prospective faite en Grande-Bretagne par le *Parkinson's Disease Research Group* ont démontré que la lévodopa est mieux tolérée et qu'elle produit une amélioration clinique supérieure à la bromocriptine. Un plus grand pourcentage de sujets recevant la bromocriptine a abandonné l'étude à la suite d'effets indésirables gastro-intestinaux et psychotiques (25). Lorsqu'elle est utilisée en concomitance avec la lévodopa, la bromocriptine permet une diminution moyenne de la dose de lévodopa de 20 % ainsi qu'une amélioration de la fonction motrice (14).

Pergolide (Permax^{MD})

Le pergolide est un puissant agoniste D_2 et D_3 ainsi qu'un faible agoniste D_1 . Tout comme la bromocriptine, ce dérivé de l'ergot stimule également les récepteurs sérotoninergiques et alpha-adrénergiques (10). L'efficacité clinique du pergolide et de la bromocriptine

Tableau III : Comparaison des agonistes dopaminergiques commercialisés au Canada (1,3,7,8,10,12,19-24)

	Bromocriptine (Parlodel^{MD})	Pergolide (Permax^{MD})	Ropinirole (Requip^{MD})	Pramipexole (Mirapex^{MD})
Récepteurs*	D ₂ , 5-HT, α (antagoniste D ₁)	D ₂ , D ₃ , D ₁ , 5-HT, α	D ₃ > D ₂ > D ₄	D ₃ > D ₂ > D ₄ , α
Dose initiale	1,25 mg HS	0,05 mg die	0,25 mg tid	0,125 mg tid
Dose d'entretien quotidienne	5 - 40 mg ÷ tid	5 mg ÷ tid	3 - 24 mg ÷ tid	1,5 - 4,5 mg ÷ tid
Données pharmaco- cinétiques [†]				
F	8 %	20 %	55 %	> 90 %
t max				
• à jeun	70 - 100 min	1 - 2 h	1,5 h	1 - 2 h
• avec repas	—	—	4 h	3 - 4 h
% liaison protéique	96 %	90 %	30 - 40 %	< 20 %
T _{1/2}	3 - 8 h	27 h	6 h	8 h (12 h : > 65 ans)
Élimination				
• rénale	6 %	pergolide ? 55 % des métabolites	Minime	90 % Système de transport cationique organique
• hépatique	+++	+++	Cyt P-450 1A2 +++	Minime
Ajustement posologique selon la fonction rénale	Non	Non	Non	Oui
Dose équivalente	10 mg	1 mg	6 mg	1 mg

* D = récepteurs dopaminergiques; 5-HT = récepteurs sérotoninergiques; α = récepteurs alpha-adrénergiques.

† F = biodisponibilité; t max = temps nécessaire pour l'obtention de la concentration maximale; T_{1/2} = demi-vie d'élimination.

est semblable lorsque des doses équivalentes sont utilisées, soit 1 mg de pergolide pour 10 mg de bromocriptine (16,18). La plus longue demi-vie du pergolide, soit 27 heures, lui confère un avantage théorique (19). Les concentrations plasmatiques du médicament devraient moins fluctuer et donc permettre une stimulation plus soutenue des récepteurs dopaminergiques et une diminution des fluctuations motrices (13).

Le pergolide est utilisé depuis plus de dix ans en concomitance avec la lévodopa (16). Une étude prospective, randomisée, multicentrique et à double insu a comparé le pergolide à un placebo chez des parkinsoniens de stade avancé souffrant de fluctuations motrices et recevant de la lévodopa. Comparativement au placebo, le pergolide a permis une diminution de la dose de lévodopa de 24,7 % versus 4,9 % (p < 0,001) et une amélioration de la fonction motrice de plus de 25 % chez 56 % des sujets versus 25 % des sujets (p < 0,001). Cependant, le groupe recevant le pergolide a présenté une quantité plus importante de dyskinésies. Une simple diminution de la dose de lévodopa a provoqué la disparition de ces dyskinésies (26).

En général, le pergolide produit les mêmes effets indésirables que les autres agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot. Toutefois, une légère augmentation bénigne des enzymes hépatiques a été documentée avec le pergolide ainsi qu'une prévalence plus importante d'hypotension orthostatique, de bradycardie et d'angine de poitrine (3).

Ropinirole (Requip^{MD})

Le ropinirole est un agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot disponible au Canada depuis peu. Les résultats des études pharmacologiques démontrent que le ropinirole possède une haute affinité pour les récepteurs D₂. Cependant, son affinité pour les récepteurs D₃ est vingt fois supérieure à celle pour les récepteurs D₂ et cinquante fois plus importante que celle pour les récepteurs D₄ (7). Ces propriétés pharmacologiques miment celles de la dopamine endogène (19). Comparativement à la bromocriptine et au pergolide, le ropinirole est très spécifique pour les récepteurs dopaminergiques et possède peu, voire pas, d'affinités pour les autres récepteurs (7).

Les études cliniques sur le ropinirole sont encourageantes. Une étude prospective, randomisée, multicentrique et à double insu a comparé le ropinirole à un placebo chez des parkinsoniens de stades I à III. L'échelle UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*), la plus utilisée dans les études cliniques sur la MP, a été employée pour quantifier l'amélioration clinique des patients. Après six mois, le ropinirole a permis une diminution de 24 % du score de l'échelle UPDRS section III (fonction motrice). Les patients recevant le placebo ont connu une détérioration de leur maladie de 3 % (p < 0,001). De plus, 29 % des patients sous placebo ont dû débuter la lévodopa versus 11 % des patients recevant le ropinirole [rapport de cotes (RC) = 0,30; IC_{95 %} = 0,14-0,61] (27).

Les résultats préliminaires de l'étude de Rascol et coll. ont démontré que le ropinirole est aussi efficace que la lévodopa chez des parkinsoniens des stades I et II. Chez les patients avec des maladies plus avancées, la lévodopa s'est avérée plus efficace que le ropinirole. Le ropinirole a produit une amélioration de la fonction motrice de 32 % selon l'échelle UPDRS section III (fonction motrice), tandis que la lévodopa a induit une amélioration de 44 %. Cette différence est statistiquement significative en faveur de la lévodopa. Le pourcentage de répondant, défini par une amélioration clinique égale ou supérieure à 30 %, était de 48 % pour le groupe ropinirole versus 58 % pour la lévodopa. Cette fois, la différence n'est pas significative. Le pourcentage d'effets indésirables sérieux était similaire dans le groupe ropinirole et lévodopa, soit 8 % et 9 %, respectivement. Cependant, les patients sous ropinirole ont développé moins de dyskinésies (28).

La troisième étude digne de mention est celle de Kreider et coll., une étude à double insu où le ropinirole est utilisé avec la lévodopa pour traiter des parkinsoniens de stades II à IV. Les patients étaient des répondants si une diminution égale ou supérieure à 20 % de la dose de lévodopa et une diminution égale ou supérieure à 20 % du temps «off» (temps où les patients sont incommodés par la maladie) étaient présentes après six mois; 27,7 % des patients recevant le ropinirole et la lévodopa ont répondu versus 11,1 % des patients dans le groupe placebo-lévodopa (RC = 4,4; IC₉₅ % = 1,5-12,7). En moyenne, les patients sous ropinirole ont pu diminuer la dose initiale de lévodopa de 19,4 % (29).

Finalement, l'étude de Korczyn et coll. est intéressante puisqu'elle compare l'efficacité du ropinirole à celle de la bromocriptine. Il s'agit de la première étude comparative entre les agonistes dopaminergiques de première et de deuxième générations. Chez les patients ne prenant pas de sélégiline, les patients sous ropinirole ont connu une diminution de 34 % du score UPDRS, section III (fonction motrice), versus une diminution de 20 % pour le groupe bromocriptine (IC₉₅ % = 6,0-21,1). De façon surprenante, la différence statistiquement significative n'était plus évidente chez les patients prenant en concomitance la sélégiline. Les chercheurs expliquent mal cette disparité. Ils croient que la sélégiline a apporté un léger effet symptomatique à une dose sous optimale de bromocriptine (30).

En plus des effets indésirables communs aux agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot, le ropinirole provoque à l'occasion des céphalées, de l'insomnie et de l'oedème des membres inférieurs (1,20). Deux interactions médicamenteuses dites majeures ont été documentées avec le ropinirole : la ciprofloxacine, par inhibition du cytochrome P-450 1A2, augmente la

concentration maximale du ropinirole de 84 %, tandis que les oestrogènes diminuent la clairance du ropinirole de 36 % et prolonge la demi-vie d'élimination de celui-ci à neuf heures (12,20).

Pramipexole (Mirapex^{MD})

Le pramipexole, un dérivé amino-benzothiazole, quant à lui, est un puissant agoniste des récepteurs D₂ et D₃ postsynaptiques ainsi que des autorécepteurs D₂ présynaptiques (12,21). Son activité pharmacologique est moins pure que celle du ropinirole puisqu'il stimule les récepteurs alpha-adrénérgiques (7).

Selon les résultats d'une étude dose-réponse, 4,5 mg par jour de pramipexole permet une diminution du score UPDRS d'environ 20 %, soit une amélioration clinique supérieure au placebo (p < 0,005) (31).

Chez des parkinsoniens des stades II à IV présentant des fluctuations motrices, l'étude de Guttmann et coll. a comparé l'utilité du pramipexole et de la bromocriptine en monothérapie à l'utilité d'un placebo. Le pramipexole, la bromocriptine et le placebo ont permis une amélioration clinique selon l'échelle UPDRS, section II (activités de la vie quotidienne), de 26,7 %, 14 % et 4,8 %, respectivement. Selon l'échelle UPDRS, section III (fonction motrice), ces trois traitements, selon le même ordre, ont permis une amélioration clinique de 34,9 %, 23,8 % et 5,7 %. Les deux agonistes dopaminergiques étaient supérieurs au placebo (p < 0,017). Bien qu'une tendance soit évidente, la puissance de l'étude était insuffisante pour démontrer de façon statistiquement significative la supériorité du pramipexole par rapport à la bromocriptine (32).

Finalement, Liebermann et coll. ont démontré que l'ajout du pramipexole à la lévodopa dans le traitement de la MP avancée (stades II à IV) apportait plusieurs bénéfices chez des patients avec des fluctuations motrices incommodes.

Le pramipexole a permis une diminution de 31 % du temps «off» versus 7 % pour le groupe sous placebo (p = 0,0006), une diminution de 27 % de la dose de lévodopa versus 5 % (p = 0,0001), une amélioration clinique selon l'échelle UPDRS, section II (activités de la vie quotidienne), de 22 % versus 4 % (p = 0,0001) et une amélioration clinique selon l'échelle UPDRS, section III (fonction motrice), de 25 % versus 12 % (p = 0,01). Les patients sous pramipexole recevaient une dose quotidienne maximale de 4,5 mg (21,33).

Le pramipexole est connu pour donner plus d'hypotension orthostatique et de somnolence que les autres agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot (1,19). Deux interactions médicamenteuses méritent d'être décrites. Premièrement, la cimétidine, en étant également éliminée par sécrétion tubulaire par le même système de

transport, augmente de 40 % la demi-vie du pramipexole et augmente de 50 % l'aire sous la courbe du pramipexole (21). Les autres médicaments sécrétés par le système de transport cationique organique peuvent potentiellement interagir avec le pramipexole, par exemple, la ranitidine, le diltiazem, le vérapamil, le triamterène, le probénécide, la quinidine et la quinine (6,21,22). Deuxièmement, lorsqu'il est administré avec la lévodopa, le pramipexole augmente la concentration maximale de la lévodopa de 40 % et diminue le temps d'obtention de la concentration maximale à 0,5 heure (21). Ceci a pour effet de produire des dyskinésies qui disparaissent avec une simple diminution de la dose de lévodopa. En moyenne, l'introduction du pramipexole exige une diminution de la dose de lévodopa de 27 % (22).

Finalement, lorsque les coûts associés aux doses maximales de pramipexole et de ropinirole sont comparés, le pramipexole est plus abordable. Le coût mensuel de 24 mg de ropinirole par jour et de 4,5 mg de pramipexole par jour est de 438,00 \$ et de 178,20 \$ respectivement (selon le prix cité à la liste de la RAMQ avant honoraires) (34). Certes, ces doses ne sont pas nécessairement équivalentes. De plus, selon quelques études cliniques, la plupart des patients sous ropinirole peuvent être contrôlés avec des doses inférieures à 10 mg par jour (28,30). Le ropinirole et le pramipexole sont des médicaments couverts par le régime général d'assurance médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (34).

En conclusion, le ropinirole et le pramipexole sont des options thérapeutiques intéressantes lorsqu'un patient ne répond ou ne tolère plus les autres agonistes dopaminergiques. Ils sont plus spécifiques pour les récepteurs dopaminergiques que la bromocriptine et le pergolide et ils sont dépourvus de quelques effets indésirables sérieux associés aux dérivés de l'ergot (10). Les résultats des études préliminaires démontrent que le ropinirole et le pramipexole sont supérieurs à la bromocriptine (30,32). De plus, les résultats de plusieurs études cliniques prospectives, randomisées, multicentriques et à double insu démontrent que ces deux médicaments, en monothérapie ou comme adjuvant à la lévodopa, améliorent la fonction motrice, diminuent les fluctuations motrices et diminuent la dose quotidienne de la lévodopa (27-30,32). Malheureusement, seuls les résultats des études à court terme (moins de 6 mois) sont publiés et des études comparatives entre le ropinirole et le pramipexole sont absentes (6). Pour une révision plus détaillée des études cliniques impliquant le ropinirole et le pramipexole, le lecteur est invité à consulter l'article de Gottwald et coll. (12).

Cabergoline (Cabasar^{MD})

La cabergoline est un puissant agoniste des récepteurs D₂ et D₃ disponible en Europe pour le traitement

de la MP (10,12). Jusqu'à présent, il n'est pas commercialisé au Canada. Il est depuis peu disponible aux États-Unis ainsi qu'au Canada via un programme d'accès spécial de la DPT pour le traitement de l'hyperprolactinémie (14). Ce dérivé de l'ergot démontre jusqu'à maintenant une efficacité semblable à la bromocriptine (12,35). La cabergoline a permis des diminutions significatives de la dose de lévodopa et des améliorations significatives de la fonction motrice lorsqu'elle est utilisée en monothérapie ou avec la lévodopa (12,35,36). L'avantage principal de la cabergoline est sa longue demi-vie d'élimination de 65 heures qui permet une administration unique quotidienne, une meilleure observance et, en théorie, une stimulation plus continue des récepteurs dopaminergiques (12,18,35).

Apomorphine (Britajet^{MD})

L'apomorphine, un agoniste des récepteurs D₂ et D₁, n'est pas commercialisée au Canada mais est également disponible via un programme d'accès spécial de la DPT. Cette molécule est soluble dans les solutions aqueuses ce qui permet la fabrication de formulations parentérales (18). L'apomorphine agit en cinq à quinze minutes lorsqu'elle est administrée par voie sous-cutanée (1). Cependant, la demi-vie d'élimination de l'apomorphine est de 30 minutes et son activité s'épuise après 90 à 120 minutes (1,18). Cette courte durée d'action explique la nécessité d'administrer l'apomorphine fréquemment en injections intermittentes ou en perfusion sous-cutanée (37). Ce traitement, qui s'avère difficile à gérer, est réservé aux parkinsoniens des stades III à V avec des fluctuations motrices et des dyskinésies incontrôlables (10,18). Quelques cliniciens l'utilisent uniquement pour renverser rapidement les akinésies sévères et imprévisibles ainsi que les symptômes associés à ces périodes, soit la douleur, la dystonie et les dysfonctions vésicales (18). Lors d'une perfusion continue, l'apomorphine diminue les épisodes «off» de 50 %. Les nausées associées à la prise de l'apomorphine sont habituelles et sévères, et nécessitent la prise de dompéridone (Motilium^{MD}), soit 10 à 20 mg trois fois par jour (37). De plus, des hallucinations, de l'hypotension orthostatique, de la somnolence et des nodules fibrotiques cutanés aux sites d'injection sont fréquents (16,37).

Lisuride (Arolac^{MD})

Le lisuride, agoniste des récepteurs D₂, D₁ et 5-HT₂, n'est pas disponible au Canada (3,18). Étant hydrosoluble et fabriqué pour une administration sous-cutanée, il est utilisé pour les mêmes indications que l'apomorphine. Bien que son efficacité soit semblable à celle de la bromocriptine et du pergolide, le lisuride est moins apprécié puisque sa capacité de diminuer les fluctuations motrices est inférieure à celle de l'apomorphine et il occasionne des réactions psychotiques plus sévères (18).

Sélégiline

La sélégiline (Eldépryl^{MD}) est un inhibiteur irréversible et sélectif de la MAO-B (1). Cet agent procure un effet symptomatique mineur aux parkinsoniens en empêchant le catabolisme de la dopamine endogène et de la dopamine exogène provenant de la lévodopa (7,10). La demi-vie d'élimination de la sélégiline est de 40 heures. Cependant, puisqu'elle inhibe la MAO-B de façon irréversible, son activité peut persister pendant trois à quatre mois, le temps nécessaire pour synthétiser à nouveau de la MAO-B (1). En monothérapie, la sélégiline produit une légère amélioration de la fonction motrice et retarde l'introduction de la lévodopa d'une à deux années (13). Prise en concomitance avec la lévodopa, la sélégiline diminue légèrement les fluctuations motrices. Malheureusement, l'efficacité de la sélégiline est transitoire et s'épuise rapidement. Ceux qui croient en la théorie du stress oxydatif prescrivent la sélégiline dans l'espoir d'apporter une neuroprotection à leurs patients (10). Cette hypothèse sera abordée dans la deuxième partie de cet article.

La posologie de la sélégiline est 2,5 à 10 mg par jour (8). De façon usuelle, la dose quotidienne est divisée en deux prises qui doivent être administrées tôt dans la journée, soit au déjeuner et au dîner, afin d'éviter l'apparition d'insomnie (1,13).

En monothérapie, la sélégiline est généralement bien tolérée. Les effets indésirables documentés sont l'insomnie, les nausées, les étourdissements, les céphalées et une hausse légère et sans conséquence des transaminases hépatiques. En association avec la lévodopa, la sélégiline peut augmenter les dyskinésies, la prévalence d'hypotension orthostatique et les complications neuropsychiatriques (38). En général, la dose de la lévodopa doit être diminuée d'environ 30 % (7). Les résultats d'une étude britannique (*Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom*) ont démontré un taux de mortalité 60 % supérieur lorsque la sélégiline est prescrite en concomitance avec la lévodopa par rapport à l'utilisation de la lévodopa en monothérapie. Cependant, cette étude a fait l'objet de nombreuses critiques du monde médical. Un taux d'abandon de 50 %, une analyse statistique non adaptée au devis expérimental et la présence de conditions médicales préexistantes sont quelques exemples de failles méthodologiques importantes rapportées (13). De plus, aucune autre étude n'a relevé des taux de mortalité semblables (10,13). En pratique, l'utilisation de la sélégiline ne semble pas avoir été influencée par les résultats de cette étude (13).

Lorsqu'elle est prescrite à une dose quotidienne inférieure ou égale à 10 mg, la sélégiline est sélective pour la MAO-B et n'induit pas de crise hypertensive lorsqu'elle est administrée avec des aliments ou des médicaments

qui augmentent la concentration de tyramine (7,10). Cependant, plusieurs interactions médicamenteuses doivent être retenues. L'utilisation de la sélégiline en concomitance avec les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), avec les antidépresseurs tricycliques et tétracycliques ainsi qu'avec la mépéridine et les autres opiacés chimiquement apparentés a déjà provoqué un syndrome sérotoninergique potentiellement mortel. Ce syndrome est caractérisé par les symptômes suivants : agitation, confusion, rigidité, myoclonies, tremblements, hyperthermie, diaphorèse, convulsions, rhabdomyolyse, coma et mort (1,38).

Amantadine

L'amantadine (Symmetrel^{MD}) est un antiviral avec des propriétés antiparkinsoniennes découvertes de façon fortuite lors du traitement d'une épidémie d'influenza en 1960 (1). Son efficacité pour soulager la bradykinésie, la rigidité et les tremblements est faible et disparaît après quatre à huit semaines chez le tiers des patients. Le mécanisme d'action de l'amantadine est encore mal connu. On croit que plusieurs mécanismes d'action peuvent expliquer son efficacité en monothérapie et comme adjuvant à la lévodopa. L'amantadine augmenterait la libération de la dopamine dans la fente synaptique, stimulerait les récepteurs dopaminergiques, inhiberait le recaptage de la dopamine dans les boutons présynaptiques, aurait des propriétés anticholinergiques et serait un antagoniste du N-méthyl-D-aspartate (NMDA), neurotransmetteur de la transmission glutamatergique. Ce dernier mécanisme d'action pourrait induire une neuroprotection ainsi qu'une diminution des dyskinésies (10).

L'amantadine est introduite à une dose de 100 mg une fois par jour. La posologie est ensuite augmentée lentement jusqu'à 100 mg deux ou trois fois par jour. Compte tenu d'une élimination rénale extensive, la posologie doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine. L'amantadine est plus ou moins bien tolérée chez les personnes âgées ou chez les personnes avec des troubles cognitifs (10). Sa propriété anticholinergique augmente le risque de confusion, d'hallucinations et de cauchemars. Les autres effets indésirables possibles sont la nervosité, l'insomnie, la xérostomie, les nausées, l'hypotension orthostatique, l'oedème des membres inférieurs et un livedo réticularis, soit un érythème des membres inférieurs (1,3,10,14).

Anticholinergiques

Les anticholinergiques étaient les premiers médicaments disponibles pour les parkinsoniens (1). Le principe derrière l'utilisation des anticholinergiques pour le traitement de la MP est la présence d'une hypersensibilité cholinergique (6). L'efficacité des anticholinergiques pour le traitement de la bradykinésie et de la rigidité est quasi nulle (16). Ils produisent un soulagement des tremblements qui s'avère inférieur à celui procuré par la

lévodopa. De plus, ces produits sont extrêmement mal tolérés par les patients âgés et par les patients avec des composantes de démence. Les patients présentent de la confusion, des hallucinations, des troubles de la mémoire, de la constipation, de la rétention urinaire, une vision brouillée, de la xérostomie et de la tachycardie. Ces médicaments doivent être prescrits avec prudence ou bien évités chez les patients souffrant d'hypertrophie bénigne de la prostate ou de glaucome à angle fermé (10). Les antihistaminiques, comme la diphényhydramine (Benadryl^{MD}), apportent un certain soulagement des tremblements et causent moins de confusion que les anticholinergiques. La somnolence induite par les antihistaminiques, cependant, est désagréable (3). Les anticholinergiques les plus prescrits pour le traitement de la MP sont le trihexyphénidyle (Artane^{MD}), la bengtropine (Cogentin^{MD}) et la procyclidine (Kemadrin^{MD}) (1). Leur utilisation devrait toutefois être réservée aux tremblements réfractaires à la lévodopa qui apportent une incapacité fonctionnelle pour le patient (13,16). Si un anticholinergique ne fonctionne pas pour un patient, l'essai d'un nouvel anticholinergique peut être bénéfique (1,3). L'amantadine, les antidépresseurs tricycliques de première génération et la clozapine peuvent être efficaces si plusieurs anticholinergiques et antihistaminiques n'ont pas contrôlé les tremblements (8,39). Si toutes ces options pharmacothérapeutiques sont inutiles, la thalamotomie et la stimulation thalamique chronique sont des solutions de rechange intéressantes (1).

Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase

Après la dopa-décarboxylase, la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) est la deuxième voie métabolique la plus importante de la lévodopa (1). La COMT se charge de transformer la lévodopa en un métabolite nommé le 3-O-méthyl-dopa, métabolite qui empêche la pénétration de la lévodopa au travers de la barrière hémato-encéphalique. Les inhibiteurs de la COMT, tolcapone (Tasmar^{MD}) et entacapone (Comtan^{MD}), permettent une diminution de la biotransformation périphérique de la lévodopa et augmentent la pénétration cérébrale de cette dernière (40). Les résultats des études pharmacocinétiques ont effectivement démontré que l'introduction de la tolcapone double l'aire sous la courbe de la lévodopa et prolonge sa demi-vie d'élimination de 100 %. Le bénéfice clinique attendu avec ce prolongement de la demi-vie est une diminution de l'effet d'épuisement, fluctuation motrice fréquente dans les phases avancées de la MP (41).

L'étude de Kurth et coll. est décrite ci-dessous afin de démontrer l'efficacité de cette nouvelle classe médicamenteuse. Cette étude multicentrique, randomisée et à double insu comprenait des parkinsoniens sous lévodopa avec des fluctuations motrices. Les sujets inclus

recevaient soit un placebo ou des doses variables de tolcapone. La tolcapone a produit une diminution des périodes d'akinésie de 40 % tout en permettant une diminution de la dose de lévodopa. La dose de tolcapone de 200 mg trois fois par jour a permis une diminution de la dose de lévodopa d'environ 200 mg (42). De plus, les résultats d'une étude ont permis de constater que la tolcapone peut apporter une amélioration motrice chez des patients sous lévodopa qui ne présentent pas de fluctuation motrice (43).

La tolcapone était le seul inhibiteur de la COMT commercialisé au Canada. La dose habituelle était 100 à 200 mg trois fois par jour et les effets indésirables possibles étaient les nausées, l'hypotension orthostatique, les hallucinations, une élévation des enzymes hépatiques et une diarrhée d'apparition tardive. Des dyskinésies pouvaient apparaître si la dose de lévodopa n'était pas diminuée. Une diminution moyenne de 30 % était souvent nécessaire. En novembre 1998, par contre, la tolcapone a été retirée du marché canadien car il y a eu sur 100 000 parkinsoniens trois cas d'hépatites fulminantes et mortelles (41). Chez tous les utilisateurs, un retrait graduel était indiqué. Tout comme les autres antiparkinsoniens, la tolcapone doit être cessée graduellement afin d'éviter un syndrome malin semblable à celui induit par les neuroleptiques (1). La tolcapone est demeurée disponible via un programme d'accès spécial de la DPT pour les patients ayant connu un échec clinique considérable lors du retrait de la tolcapone. Pour obtenir plus de renseignements sur la tolcapone, le lecteur est invité à consulter l'article de Rousseau (44).

L'entacapone (Comtan^{MD}), un inhibiteur de la COMT commercialisé en Europe, permet de garder un brin d'espoir. Cette nouvelle molécule sera probablement commercialisée au Canada d'ici quelques années si les résultats des études cliniques démontrent une efficacité semblable à la tolcapone et l'absence d'élévation des transaminases hépatiques. Une dose de 200 mg de cet inhibiteur périphérique réversible de la COMT doit être administrée avec chaque dose de lévodopa (1).

Les traitements expérimentaux

La recherche fondamentale associée au traitement de la MP est remarquable. Des nouvelles données sur les neurotransmetteurs impliqués dans la pathogénese de cette maladie permettent l'élaboration de modalités thérapeutiques innovatrices (5,7,16,18,45-7). Le Tableau IV démontre des médicaments actuellement à l'étude.

Remerciement

L'auteur tient à remercier madame Nicole Déry, pharmacienne, pour la révision de l'article.

Références

Les références seront publiées lors de la deuxième partie de cet article, dans le prochain numéro.

Tableau IV : Traitements expérimentaux (5,7,16,18,45-7)

Classe thérapeutique	Nom générique/ Nom chimique	Commentaires
Précurseur de la dopamine	Lévodopa	Formulation parentérale
Agoniste sélectif des récepteurs D ₁	ABT-431	Traitement symptomatique v dyskinésies Désensibilisation des récepteurs
Agoniste des récepteurs D ₂	N-0923	Formulation transdermique
Agoniste des récepteurs D _{1/2}	Apomorphine	Formulation intranasale, sublinguale
Agoniste des récepteurs D ₂ , D ₃ et D ₄	Talipexole	Non dérivé de l'ergot Semblable au pramipexole
Agoniste partiel dopaminergique	Terguride	Traitement symptomatique v dyskinésies
Inhibiteur du transport dopaminergique	NS-2214	x dopamine endogène au striatum Neuroprotection?
Antagoniste des récepteurs adénosine A _{2A}	KW6002	x inhibition des voies gabaergiques v stimulation du globus pallidus externe Neuroprotection?
Antagoniste du glutamate	Remacemide Riluzole	Traitement symptomatique Neuroprotection? v dyskinésies Agent moins sélectif : x toxicité
Inhibiteur de la MAO-B	Sélégiline Lazabémide Rasagiline	Sélégiline : sublinguale, transdermique Neuroprotection?
Agoniste des récepteurs nicotiniques	SIB1508Y ABT418	x dopamine endogène au striatum x noradrénaline au cortex x acétylcholine au cortex frontal et à l'hippocampe
Facteurs neurotrophiques	GDNF GPI-1046	Neuroprotection

Abstract

This article provides a review of the literature regarding the pharmacotherapy of Parkinson's disease. The clinical presentation, etiology and pathophysiology of this disease are briefly discussed in order to better understand the essence of this progressive neurodegenerative illness. The pharmacology of the different antiparkinsonians as well as clinical and pharmacotherapeutic aspects are explained.

The medical follow-up of patients suffering from Parkinson's disease remains very laborious despite the arrival of several new drugs. The treatment must

be personalized and the appearance of motor complications (motor fluctuations and dyskinesia) and non-motor complications with the progression of the disease obliges several drug adjustments. Dopamine agonists, especially non-ergoline agents (such as ropinirole and pramipexole), are increasingly used. Results of clinical trials show that they improve the motor function of Parkinson's disease patients, reduce motor complications and allow a reduction of the levodopa dose. Unfortunately, pharmacotherapeutic decision making is difficult because of the numerous scientific controversies associated with this disease.

Évaluation des connaissances acquises et des changements de comportement des pharmaciens d'établissements de santé à la suite des sessions de formation intitulées : Les soins pharmaceutiques, prise 2 – la pneumologie

Denis Lebel, pharmacien, M. Sc., Hôpital Sainte-Justine,

Rachel Rouleau, pharmacienne, M. Sc., Centre universitaire de santé de l'Estrie

François Harel, biostatisticien, Institut de cardiologie de Montréal

Résumé

Les objectifs de la présente recherche sont de quantifier l'acquisition des connaissances chez les pharmaciens participants, de quantifier la rétention des connaissances chez les pharmaciens participants et de comparer les connaissances des pharmaciens participants à celles des non-participants à la suite d'une formation sous la forme d'un atelier interactif dont le contenu est validé. Les données seront recueillies par trois questionnaires. Le questionnaire d'évaluation des connaissances était distribué au groupe des participants avant (Q1) et immédiatement après (Q2) la formation. Les participants et les non-participants ont reçu le questionnaire (Q3) environ 14 mois après la fin des formations. L'analyse a permis de démontrer une différence significative de 0,84 point ($p < 0,001$) entre les participants et les non-participants en faveur des participants de même qu'un gain de connaissances significatif chez les participants à la suite de la formation. Ce genre de formation augmente également l'implication des pharmaciens auprès des patients de pneumologie et la qualité et la quantité des interventions pharmaceutiques faites auprès de ces patients.

Introduction

L'éducation dans le domaine de la pharmacie est un processus continu. Au fur et à mesure que la profession évolue, le besoin de maintenir un niveau optimal de connaissances et de compétences professionnelles s'avère primordial. Ce besoin est issu notamment du fait que les pharmaciens sont impliqués dans les processus décisionnels relatifs à la sélection de la pharmacothérapie. À cet égard, les programmes de formation professionnelle continue doivent s'acquitter de cette tâche exigeante et répondre à un besoin grandissant.

La documentation scientifique présente certains exemples de programmes de formation continue ayant été développés dans le but précis de permettre aux pharmaciens d'établissements de santé d'acquérir les outils nécessaires à l'accomplissement de nouvelles tâches cliniques (1-7). Dans la plupart des cas, ces programmes de développement ont rempli leur mission principale, soit celle de favoriser chez les pharmaciens une plus grande participation à des activités pharmaceutiques cliniques (surveillance pharmacocinétique des aminosides, surveillance clinique des anticoagulants, soins pharmaceutiques en nutrition parentérale et en soins intensifs, etc.).

Au Québec, de tels programmes de formation continue existent déjà depuis plusieurs années. Ces programmes ont toujours eu comme principal objectif de transmettre aux participants les connaissances, les habiletés et les attitudes nécessaires à l'accomplissement de tâches cliniques spécifiques. Mais ces programmes remplissent-ils vraiment leurs mandats? À cette question, il n'y a que très peu d'éléments de réponse. Les objectifs de la présente recherche sont de quantifier l'acquisition des connaissances chez les pharmaciens participants, de quantifier la rétention des connaissances chez les pharmaciens participants et de comparer les connaissances des pharmaciens participants à celles des non-participants.

Nous tenterons également de décrire les changements de comportements (activités cliniques) chez les pharmaciens ayant assisté au programme.

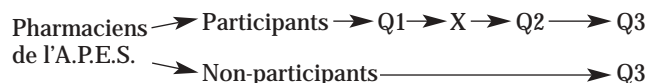
Population à l'étude

L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec comptait environ 1 000 membres en novembre 1997. À l'automne 1997, tous ces membres ont été invités à participer à une session de formation intitulée : Les soins pharmaceutiques prise 2, la pneumologie.

Devis

Il s'agit d'une recherche évaluative avec un pré-test, un post-test et un suivi comportant un groupe contrôle composé de pharmaciens non participants. L'étude s'est déroulée sur une période totale de 17 mois. L'intervention (X) s'est déroulée pendant les 2 premiers mois durant lesquels, les formations ont été données aux pharmaciens. Le questionnaire d'évaluation des connaissances était distribué au groupe des participants avant (Q1) et immédiatement après (Q2) la formation. Les participants et les non-participants ont reçu le questionnaire (Q3) environ 14 mois après la fin des formations. Une période de 3 mois a été accordée pour le retour des questionnaires. La description schématisée de l'étude est présentée à la Figure 1.

Figure 1 : Devis descriptif de l'étude



Trois cent trente-sept pharmaciens membres de l'A.P.E.S. ont assisté aux sessions de formation. Cette formation comportait deux volets d'enseignement, le premier sur l'asthme et le second sur les bronchopneumopathies obstructives chroniques (BPOC). Le contenu de la formation a été validé par le comité scientifique du RQEA et le sous-comité des pharmaciens du RQEA.

Cette formation sous forme d'ateliers proposait une démarche pédagogique visant à uniformiser le traitement de l'asthme et de la BPOC, et les conseils diffusés aux asthmatiques en favorisant la démarche des soins pharmaceutiques en lien avec la pratique actuelle des pharmaciens au Québec. Les objectifs spécifiques des parties de la formation étaient formulés sous forme de compétences attendues qui sont classées chronologiquement et hiérarchisées de manière à atteindre progressivement le but de la formation (Tableau I). Des exercices de groupe, comme des études de cas et un jeu de rôle, ont placé l'apprenant au premier plan.

Les participants ont reçu le matériel suivant : le guide du participant, le consensus canadien du traitement de l'asthme et autres lectures recommandées des dispositifs et accessoires.

Afin de permettre l'accessibilité de cet atelier au plus grand nombre de pharmaciens possible, les ateliers ont été présentés dans la plupart des régions socio-sanitaires du Québec. Nous avons eu recours à 13 pharmaciens formateurs sélectionnés dans les régions en tenant compte des critères suivants : 1) connaissance du concept de soins pharmaceutiques et connaissance de la pneumologie; 2) expérience comme animateur ou autre expérience pertinente en enseignement et 3) disponibilité à recevoir une formation obligatoire. Des documents de formation, incluant des transparents, le guide de l'animateur et des références pertinentes sur le sujet leur ont été remis. Les animateurs avaient comme responsabilité de trouver le meilleur moment pour donner une ou plusieurs formations dans leurs régions afin de rejoindre le plus grand nombre de pharmaciens.

Tableau I : Objectifs d'apprentissage des sessions de formation

- A) À la fin de cette partie, chaque participant devrait être en mesure de comprendre l'approche globale des soins pharmaceutiques. Plus précisément, chaque participant devrait être capable :**
1. de saisir les notions essentielles de l'approche des soins pharmaceutiques;
 2. de comprendre les étapes de la prestation des soins pharmaceutiques;
 3. de reconnaître, catégoriser et établir la priorité des problèmes reliés à la pharmacothérapie.
- B) À la fin de cette partie, chaque participant devrait être en mesure d'évaluer le traitement pharmacologique des asthmatiques. Plus précisément, chaque participant devrait être capable :**

1. de connaître les dernières recommandations thérapeutiques canadiennes du traitement de l'asthme;
2. de recueillir et interpréter les renseignements pertinents pour les asthmatiques;
3. de comprendre les principes généraux de la maîtrise optimale de l'asthme afin de pouvoir identifier clairement, faire la liste et établir la priorité des problèmes actuels et potentiels reliés à la pharmacothérapie;
4. d'assimiler la démarche systématique de résolution de problèmes reliés à la pharmacothérapie antiasthmatique afin de sélectionner l'intervention pharmaceutique appropriée selon le contexte clinique.

C) À la fin de cette partie, chaque participant devrait être en mesure d'évaluer le traitement pharmacologique des MPOC. Plus précisément, chaque participant devrait être capable :

1. de reconnaître les définitions de la MPOC;
2. de connaître les dernières recommandations sur le traitement de la MPOC;
3. de connaître la place de chaque dispositif accessoire utilisé dans le traitement des obstructions réversibles des voies aériennes;
4. de démontrer l'utilisation adéquate des différents dispositifs accessoires utilisés dans le traitement des obstructions réversibles des voies aériennes;
5. de connaître les nouveautés pharmacologiques.

Variables et mesures

L'outil d'évaluation retenu est un questionnaire (Annexe 1). Ce questionnaire comporte 10 questions d'évaluation des connaissances de valeurs égales et les trois questionnaires comportaient les mêmes questions d'évaluation des connaissances. Pour chaque questionnaire, un score sur 10 était attribué. Les deux premiers questionnaires ont été distribués et complétés par les participants avant et immédiatement après les formations à l'automne 1997. Le questionnaire de suivi (Q3) a été posté à tous les membres de l'A.P.E.S. environ 14 mois plus tard. Ce dernier comportait des suppléments qui nous permettront de décrire les changements de comportement (Annexe 1). Sur chacun des questionnaires, un code d'identification composé des initiales du nom de fille de la mère et de la date de naissance permettait de regrouper en paires les résultats tout en conservant l'anonymat. Les participants étaient avisés de la possibilité que les résultats soient analysés par la suite. Dans le cas des questionnaires Q1 et Q2, les formateurs s'assuraient d'obtenir les questionnaires. Pour le questionnaire Q3, deux rappels ont été faits, un par la poste et l'autre lors du congrès annuel de l'A.P.E.S.

Tableau II : Taux de réponse aux différents questionnaires distribués dans l'étude.

Pré-test		Post-test		Suivi	
Questionnaire Q1		Questionnaire Q2		Questionnaire Q3	
Distribués	Reçus (%)	Distribués	Reçus (%)	Distribués	Reçus (%)
210	169 (80 %)	210	159 (76 %)	1000*	243 (24,3 %)

* Nombre de membres approximatif de l'A.P.E.S. au début de 1998.

Quantifier l'acquisition des connaissances

L'acquisition des connaissances sera évaluée par la différence entre les moyennes des scores du pré-test (Q1) et du post-test (Q2).

Quantifier la rétention des connaissances

La rétention des connaissances sera évaluée par la différence entre les moyennes des scores du suivi (Q3) et celles du post-test (Q2). Une seconde analyse sur les questionnaires pouvant être regroupés en paires grâce à notre système d'identification a aussi été effectuée. Dans ce cas, la rétention des connaissances a été évaluée par la moyenne des différences des scores entre le Q3 et Q2 pouvant être regroupés en paires. Les questionnaires ne pouvant être regroupés en paires ont été exclus de l'analyse.

Comparer les connaissances des participants à celles des non-participants

Cette comparaison est effectuée en analysant les scores entre le suivi des participants et le suivi des non-participants.

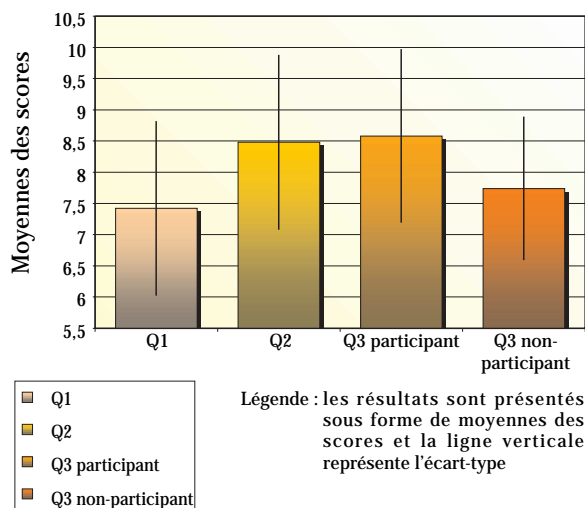
Décrire les changements de comportements (activités cliniques) chez les pharmaciens ayant assisté au programme

Les résultats des questionnaires sont rapportés de façon quantitative et les commentaires inscrits par les participants au troisième sondage sont compilés.

Résultats

Des 337 pharmaciens participants (32,1 % de tous), 210 questionnaires ont été conservés. Les 127 autres

Figure 2 : Scores moyens pour les différents questionnaires.



ont été rejetés car ils ont reçu une formation légèrement différente. Le nombre de questionnaires pouvant être analysés varie légèrement selon les différentes hypothèses.

Le Tableau II présente les données relatives au nombre de questionnaires distribués et reçus. Des questionnaires de suivi reçus, 88 proviennent de pharmaciens affirmant avoir suivi la formation (groupe expérimental, Q3-participants) alors que 138 proviennent de pharmaciens n'y ayant pas assistés (groupe contrôle, Q3-non-participants). Pour 17 questionnaires, cette information était manquante et les questionnaires ont donc été rejetés.

Acquisition des connaissances

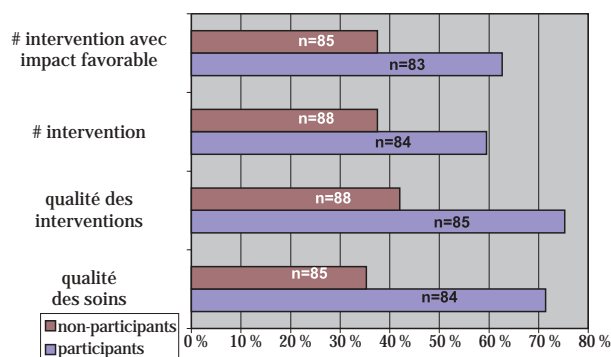
La Figure 2 présente les résultats de tous les questionnaires et résume les scores moyens obtenus pour les différents questionnaires distribués. Pour le questionnaire Q3, les résultats sont séparés entre les participants et les non-participants.

On observe une acquisition de connaissance significative ($p < 0,001$) de 1,07 point chez les participants en comparant les Q1 et Q2. Les participants aux sessions de formation ont donc acquis certaines connaissances spécifiques sur la pneumologie mais les questionnaires d'évaluation nous permettent de capturer que certains aspects de toutes les connaissances possibles sur la pneumologie.

Rétention des connaissances

On observe que des 88 répondants au Q3 qui disent avoir participé à la formation, 36 paires ont pu être positivement retracées grâce à notre système de pairage. Ces 36 paires permettent de faire une analyse appariée qui nous démontre qu'il n'y a pas de différences significatives avec une moyenne des différences de 0,19 ($p < 0,385$) dans les connaissances des participants environ 14 mois après la formation. L'analyse a aussi été

Figure 3 : Changements de comportements (activités cliniques) chez les pharmaciens.

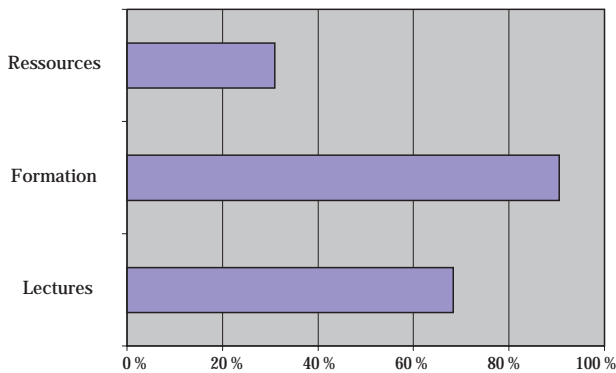


faite de façon indépendante en comparant les questionnaires Q2 et Q3 – participants (Figure 2) et nous arrivons aux mêmes résultats, soit aucune différence significative dans les connaissances chez les participants 14 mois après la formation avec une différence de moyenne de 0,095 ($p < 0,578$)

Connaissances des participants comparativement à celles des non-participants

La Figure 2 illustre les résultats de la comparaison des questionnaires Q3 entre les participants et les non-participants. Nous avons également trouvé une différence significative de 0,84 point ($p < 0,001$) en faveur des participants comparativement aux non-participants.

Figure 4 : Importance des facteurs ayant une influence sur la qualité des soins



La Figure 3 présente les changements de comportements (activités cliniques) chez les pharmaciens ayant assisté au programme et les données concernant le nombre d'interventions générales et le nombre d'interventions ayant un impact favorable ainsi que l'impact sur la qualité des interventions et des soins.

Facteurs qui ont eu un impact sur l'amélioration de la qualité des soins

Des 99 répondants (participants ou non-participants) qui affirment que la qualité des soins qu'ils offrent a augmenté, nous avons évalué quels facteurs ont eu le plus d'impact afin de permettre cette augmentation (Figure 4). Les ressources, les activités de formation et les lectures étaient les choix de réponse suggérés. Les participants étaient aussi invités à inscrire d'autres facteurs. Parmi les facteurs mentionnés plus de 4 fois, les activités d'enseignement (soit comme stagiaire ou comme maître de stage), les discussions avec des collègues et le gain d'expérience ont été mentionnés.

Augmentation de l'implication des pharmaciens

Des 88 pharmaciens ayant répondu au questionnaire Q3 et ayant participé aux sessions de formation, 58 %

ont fait des démarches pour s'impliquer plus activement auprès des patients de pneumologie.

Discussion

À la lumière de ces résultats, on constate que toutes les hypothèses émises pour cette formation ont été validées. Le nombre élevé de participants à toutes les phases du sondage est très satisfaisant. Au total, près de la moitié des membres de l'A.P.E.S. ont participé à l'étude d'une façon ou d'une autre. Compte tenu de ce fort taux de participation, on peut extrapoler les résultats de cette étude à tout le groupe des pharmaciens.

Acquisition des connaissances

Les données nous confirment que les participants ont eu en moyenne un gain de connaissances d'un point. L'amélioration du score est significative au plan statistique. Il est intéressant de noter que le score pour le questionnaire Q1 était relativement élevé (7,4/10). Cette formation a donc permis de renforcer les connaissances des participants. Évidemment, le questionnaire ne tient compte de certains aspects du gain de connaissances.

Rétention des connaissances

Après un délai de plus d'un an, nous nous serions attendus à ce que le gain de connaissances s'atténue davantage. Nous n'avons pu trouver de différences statistiquement significatives, tant dans l'analyse des données appariées que dans l'analyse des données non appariées. Il apparaît que le type de formation donnée permet un gain de connaissances durable.

Un facteur qui peut aussi expliquer le gain de connaissances durable est la fréquence élevée de l'asthme dans la population. Les pharmaciens ont donc pu appliquer régulièrement les connaissances reçues.

Nous avons toutefois été déçus du système nous permettant d'apparier les pharmaciens ayant répondu aux différents questionnaires. Par exemple, nous n'avons pu apparier que 36 questionnaires Q2 et Q3 sur une possibilité de 88. Nous émettons les hypothèses suivantes pour expliquer ce faible taux : 1) les gens ne lisent pas bien la question et ont mis leurs propres initiales dans un des questionnaires; 2) les cases pour écrire les initiales étaient petites ce qui rend la lecture difficile et 3) une information était manquante pour constituer la clé d'identification.

L'utilisation de données appariées permet d'augmenter la puissance statistique du test T de Student. Ce qui permet de détecter des différences que le test T de Student pour données non appariées ne peut détecter. Dans cette étude, les tests pour données appariées et non appariées indiquent des différences statistiquement

significatives. L'utilisation des données appariées ne nous a donc pas été utile.

Comparaison des connaissances des participants et de celles des non-participants

Environ 14 mois après les formations, il subsiste une différence de presque 1 point (0,84 point, IC 95 % et écart-type de 0,46 à 1,22) entre le score des participants et des non-participants. Ceci indique bien que les sessions de formation sont un bon moyen d'acquérir des connaissances rapidement et de façon durable.

Description des changements de comportements (activités cliniques) chez les pharmaciens ayant assisté au programme

Les questions portant sur les changements de comportement nous indiquent clairement qu'une proportion significative des participants ont l'impression d'avoir amélioré la qualité des soins offerts aux patients. Les participants ont eu l'impression d'augmenter de façon significative le nombre et la qualité de leurs interventions et ainsi de contribuer à améliorer la qualité de vie de leurs patients. Leur nombre d'interventions est également plus élevé que celui des non-participants.

Facteurs ayant un impact sur la qualité des soins

Selon les réponses des pharmaciens qui ont augmenté la qualité des soins pharmaceutiques de leurs patients, les activités de formation continue, les lectures et les ressources sont trois composantes essentielles de la prestation de soins pharmaceutiques.

On peut aussi affirmer que ces formations ont favorisé l'implication de nouveaux pharmaciens auprès de cette clientèle, ce qui représente un succès non négligeable.

Conclusion

Cette recherche a prouvé qu'une formation développée sous forme d'atelier avec des objectifs clairs, nous permet d'augmenter rapidement et de façon durable les connaissances des participants. Cette formation répond aux besoins des pharmaciens et permet d'augmenter la qualité et la quantité des interventions pharmaceutiques. Il semble également qu'en 17 mois, les non-participants à la formation ne puissent acquérir ces connaissances. De plus, 58 % des participants qui ont répondu au suivi ont fait des démarches pour s'impliquer davantage auprès des clientèles visées. Ces deux derniers points sont certainement ceux qui auront le plus d'impact parmi ceux de cette recherche, sur la qualité de vie des patients hospitalisés au Québec.

Les coûts de cette formation sont de 30 000 \$ pour 337 points de connaissance. Soit 89 \$ par point de connaissance. De plus, 58 % des 337 pharmaciens se sont impliqués davantage auprès de ces clientèles soit 153 \$ par nouveau pharmacien impliqué auprès de cette clientèle.

Si d'autres formations avec lesquelles un impact semblable est désiré, ce modèle peut être appliqué avec garantie de résultats au niveau des connaissances, des interventions en nombre et en qualité, de même que pour favoriser l'implication des pharmaciens auprès d'une certaine clientèle.

Annexe 1

En plus des informations démographiques pertinentes, les questions suivantes étaient posées dans les questionnaires Q1, Q2 et Q3. Le participant devait répondre vrai ou faux.

1. À des doses allant jusqu'à 400 mcg (équivalent béclométhasone) chez les préadolescents, les corticostéroïdes inhalés ne provoquent aucun effet systémique.
2. La partie importante de la définition des soins pharmaceutiques est la responsabilité envers le patient.
3. Un médicament non prescrit n'est pas un problème relié à la pharmacothérapie.
4. Il est plus efficace d'administrer les corticostéroïdes quatre fois par jour plutôt que deux fois par jour.
5. Il est préférable pour les asthmatiques de prendre leurs corticostéroïdes quinze minutes après le Ventolin® (salbutamol).
6. Environ 50 % des patients atteints de MPOC bénéficient d'une thérapie anti-inflammatoire.
7. Un patient peut être atteint à la fois d'asthme, de bronchite chronique et d'emphysème.
8. L'Atrovent® (bromure d'ipratropium) est plus efficace que les bêta2-agoniste pour produire une bronchodilatation chez les personnes atteintes de MPOC.
9. En phase aiguë, les corticostéroïdes chez les MPOC, ont la même efficacité qu'en phase chronique.
10. La température n'est pas un signe et un symptôme d'asthme.

Les questions suivantes étaient posées seulement pour le questionnaire Q3, le répondant devait répondre diminué/été inchangé/augmenté.

En comparant vos activités à l'été 1997 (juste avant les formations), et celle maintenant, croyez-vous que :

1. La qualité de soins pharmaceutiques offerte à vos patients atteints d'asthme ou de MPOC a ...
2. Le nombre de vos interventions a ...
3. La qualité de vos interventions a ...
4. Le nombre d'interventions ayant eu un impact favorable sur la qualité de vie de vos patients a ...

Les questions suivantes étaient posées seulement pour le questionnaire Q3.

1. Quels sont les facteurs qui ont eu un impact sur la qualité des soins que vous offrez? Choix offerts : les ressources, la formation, les lectures, autres (précisez)
2. À la suite de la formation, avez-vous fait des démarches pour vous impliquer plus activement dans ces domaines? Choix offerts : oui, non.

Références

1. Cooper CR. Programs for hospital pharmacy staff development. *Hosp Pharm* 1973; 8 : 226-8.
2. Jeffrey LP, Mahoney CD. Continuing education for pharmacy staff in large hospital. *Hosp Pharm* 1975; 10 : 56-8.
3. Sula JA, Campagnana KD, Grussing PG et al. Structured educational program for staff development. *Am J Hosp Pharm* 1979; 36 : 50-2.
4. Swanson TA, Swanson KM, Geibig CB et al. Pharmaceutical continuing-education program based on core curriculum. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46 : 2483-5.
5. Possidente CJ, Lynch TJ, Rainville EC. Regional pharmacokinetics educational program. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50 : 945-50.
6. Robertson KE, Hultgren SJ, Rhodes RH. Staff development program for identifying and resolving drug therapy problems. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53 : 2194-6.
7. Brown CH. Drawing on university resources to train hospital pharmacists in anticoagulant drug monitoring. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55 : 396-7.
8. Rouleau R. Rapport final sur les sessions de formation intitulée les soins pharmaceutiques prise 2, la pneumologie. Document déposé au comité APES-MSSS 1998.

Abstract

The objectives of this research are to quantify the acquisition of knowledge of the participating pharmacists, quantify the retention of knowledge of the participating pharmacists and compare the knowledge of participating pharmacists and non-participating pharmacists following a training consisting of a discussion group where the content is validated. Three questionnaires will be used to collect data. The knowledge assessment questionnaire was distributed before (Q1) and immediately after (Q2) the training. Participants and non-participants have received the questionnaire (Q3) approximately 14 months after the end of the training. The analysis shown a significant difference of 0.84 point ($p < 0.001$) for the participants compared to non-participants as well as a significant gain of knowledge in participants following the training. This kind of training also increase the implication of pharmacists to pneumology patients and the quality and quantity of pharmaceutical interventions made to these patients.

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Cette section vise à reconnaître les pharmaciens qui publient ou font des présentations orales ou écrites (poster) à l'extérieur du Québec. Pour les présentations orales ou écrites, un résumé doit être publié dans une revue facilement accessible par les pharmaciens.

Vous pouvez soumettre vos publications et communications jusqu'à six mois après l'événement. Veuillez les transmettre par courrier électronique à apes@microtec.net ou par télécopieur au (514) 286-1081 en mentionnant dans l'entête Pharmactuel – Publications et communications.

1 - Jean-Philippe Lambert. Osteoporosis: A new Challenge in Cystic Fibrosis. *Pharmacotherapy* 2000; 20(1) : 34-51.

2 - Jean-François Bussièrès, Chantal St-Arnaud et Diane Lamarre. The role of the Pharmacist in Humanitarian Aid in Bosnia-Herzegovina: The Experience of Pharmaciens Sans Frontières. *Annals of Pharmacotherapy* 2000; 34 : 112-8.

3 - Patrice Lamarre, Denis Lebel et Murray P Ducharme. A Population Pharmacokinetic Model for Vancomycin in Pediatric Patients and Its Predictive Value in a Naive Population. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44(fév) : 278-82.

Perspective canadienne du contrôle des prix des médicaments

Jean-François Bussières, M.Sc., M.B.A., pharmacien, Hôpital Sainte-Justine

Résumé

L'augmentation des coûts de médicaments et leur utilisation croissante dans un nombre important d'affections ont contribué à la mise en place de mécanismes favorisant un contrôle direct et indirect des coûts et des prix de médicaments sur les marchés. Au Canada, le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés contribue à ce contrôle en produisant chaque année un rapport annuel qui offre un portrait intéressant de la situation. Plus récemment, BIOTECCanada a publié le premier rapport annuel de cette association des manufacturiers de médicaments et produits issus de biotechnologie. L'objectif de cet article est de situer brièvement les mécanismes de contrôle de prix à l'étranger et au Canada, et de présenter le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés et les principaux faits saillants sur le marché canadien des médicaments en 1998, incluant le secteur des biotechnologies.

Introduction

Les médicaments représentent une part grandissante des coûts de santé et plusieurs pays adoptent des réglementations et politiques visant à contrôler les prix des médicaments. En 1998, le Canada a consacré plus de 11 milliards de dollars pour l'achat de médicaments,

soit 14 % de ses dépenses de santé, et ce sans compter les médicaments utilisés dans les établissements de santé (Figure 1). Pour la même année, ces dépenses en médicaments au niveau de la Régie de l'assurance maladie du Québec représentent près de 1,3 milliard (2).

Doit-on réglementer les prix des médicaments?

À l'exception du marché américain, la plupart des pays industrialisés ont adopté des réglementations et des politiques de santé visant à contrôler le prix des

Figure 1 : Dépenses relatives aux médicaments en pourcentage des coûts de santé — 1975-1998 (adaptée de la référence 20)

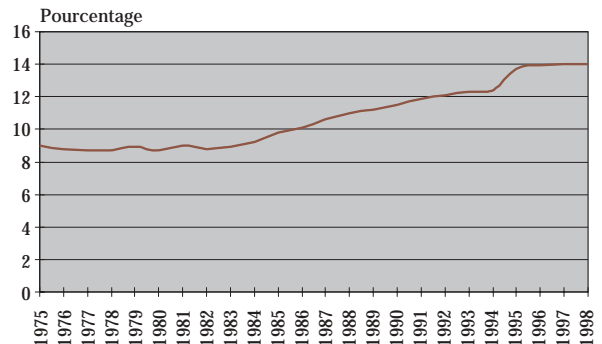


Tableau I : Argumentation sur le contrôle des prix des médicaments (3)

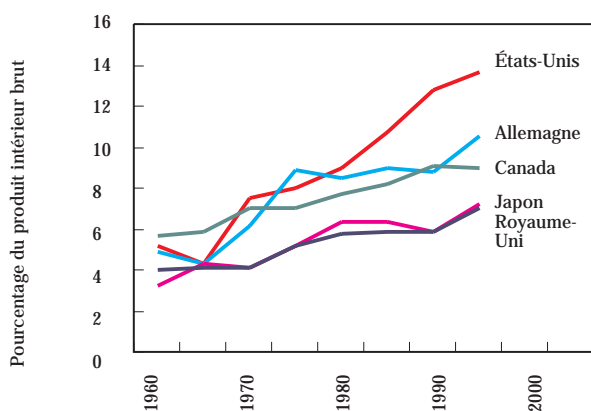
Arguments de ceux qui sont pour le contrôle des prix	Arguments de ceux qui sont pour le libre marché
<ul style="list-style-type: none"> - Le marché pharmaceutique est particulier et le libre marché assorti d'une juste compétition ne peut mener à des prix justes. - L'octroi d'un brevet aux fabricants de produits pharmaceutiques réduit la compétition et justifie le contrôle des prix. - Les normes de sécurité et d'efficacité mises en place par les gouvernements augmentent substantiellement les coûts de développement d'un médicament d'où la nécessité de contrôler le prix de marché pour éviter tout excès. - Les patients ne sont pas suffisamment informés sur le médicament et s'en remettent au médecin pour le choix du traitement et le prix à payer – il n'y a pas de véritable choix exercé par le consommateur. - Les médecins ne tiennent pas suffisamment compte du prix dans leur décision thérapeutique parce que le médicament est généralement défrayé par un tiers payeur. 	<ul style="list-style-type: none"> - L'octroi d'un brevet n'empêche pas la compétition pour autant, sachant que d'autres molécules novatrices de même classe que le précédent voient le jour avant l'expiration du brevet. - Le contrôle des prix est susceptible de diminuer les activités de recherche et de développement des manufacturiers au sein du pays exerçant un contrôle des prix; le libre marché favorise la RD. - Le paternalisme médical est remplacé par le partenariat avec un patient responsable et les patients peuvent en savoir beaucoup sur leur condition médicale et leur traitement. - On observe une démocratisation de l'accès à l'information scientifique fiable pour le patient via les nouvelles technologies de l'information, les groupes de pression et de support. - L'état doit protéger les plus démunis et ceux aux prises avec des frais de santé démesurés, mais cette prise en charge ne justifie pas une prise en charge de tous les citoyens d'un état qui doivent assumer le coût de leur médicament selon la valeur marchande établie par les règles du marché.

Tableau II : Système de contrôle des prix des médicaments dans plusieurs pays industrialisés (adapté de 5, 6)

	Contrôle direct des prix	Recours au prix de référence	Contrôle des profits du fabricant	Politique de prix des génériques	Encouragement à la prescription de génériques	Substitution générique par les pharmaciens	Budget alloué par omnipraticien	Copaiement par les patients
Allemagne		◆		◆	◆	◆	◆	◆
Belgique	◆			◆	◆			◆
Canada	◆	◆			◆	◆		◆
Danemark		◆		◆		◆		◆
Espagne	◆	◆				◆		
États-Unis		◆				◆		◆
France	◆			◆		◆		◆
Grèce	◆			◆				
Irlande	◆				◆			
Italie	◆	◆						◆
Japon								
Luxembourg	◆							
Pays-Bas	◆	◆		◆		◆		◆
Portugal	◆			◆				
Royaume-Uni			◆	◆	◆		◆	◆

médicaments à l'échelle nationale (3). Le Tableau I présente les principaux arguments justifiant ou non le recours à un contrôle des prix des médicaments. Il s'agit d'un débat complexe et les comparaisons entre les pays ne sont pas faciles à faire : on doit tenir compte notamment du type de système de santé en place et de son financement (privé vs public), du taux de change, du pouvoir d'achat de la population en cause, de la qualité de l'information disponible (i.e. certains prix publiés reflètent le marché tandis que d'autres prix publiés profitent de rabais dont on ne connaît pas la magnitude). La Figure 2 illustre la proportion des coûts de santé par rapport au produit intérieur brut de certains pays industrialisés. On note que les Américains consacrent davantage de leur richesse aux soins de santé (~ 14 %) comparativement à d'autres pays industrialisés comme le Canada (~ 8,5 %) (4).

Figure 2 : Progression des dépenses en santé (adaptée de la référence 4)



Huttin présente de façon succincte les systèmes de contrôle de prix en vigueur dans la communauté européenne (5). En dépit de la volonté exprimée par plusieurs intervenants d'une uniformisation des mesures de contrôle des coûts de médicaments au niveau européen, des différences importantes subsistent encore.

Le Tableau II présente la situation qui prévaut dans plusieurs pays industrialisés. On doit interpréter avec prudence les comparaisons sur certains marchés qui peuvent varier par région, état, territoire, province ou par type de clientèle (ex. : organismes de soins intégrés vs système public vs établissements privés à but lucratif), notamment aux États-Unis.

Parmi les mesures utilisées, on note le contrôle individuel des prix qui réfère à une intervention de l'état visant à fixer le prix du médicament, notamment par le biais de formulaires nationaux ou de législation visant à fixer les prix. Le recours au prix de référence réfère à un prix de remboursement fixé par l'état pour un groupe de médicaments dits homogènes, par exemple au sein d'une classe thérapeutique. Au Canada, seule la Colombie-Britannique utilise jusqu'à maintenant ce mode de contrôle des prix dans le cadre du remboursement provincial. On entend par contrôle des profits un mécanisme qui établit une marge bénéficiaire maximale allouée à un fabricant selon un barème établi par le pays. Le Royaume-Uni est le pays étalon qui applique ce type de mesure. Le recours à une politique de prix générique regroupe différentes approches incluant la fixation d'un prix maximal (selon un pourcentage donné) accordé au générique par rapport au produit novateur

ou mène à des ententes particulières de prix pour les molécules génériques. L'encouragement à la prescription générique inclut notamment le remboursement basé sur le prix du générique inscrit au formulaire national. La substitution générique permet au pharmacien d'offrir au patient une version générique d'un médicament même si l'ordonnance médicale porte un nom d'une marque novatrice. Le budget alloué par omnipraticien incite à la prescription rationnelle de médicaments pour une cohorte de patients donnés/médecin. Enfin, le co-paiement par les patients apporte une participation du patient au paiement de ses frais en médicaments pour inciter à l'utilisation optimale et adéquate des traitements disponibles (7, 8, 9).

Le lecteur est invité à consulter les références suivantes pour mieux connaître la situation en Europe (10, 11), en France (12), en Allemagne (13), au Royaume Uni (14), en Italie (15), en Espagne (16), en Norvège (17), en Suède (18) et au Japon (19).

Quel est le mandat du Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB) au Canada?

«Le mandat du CEPMB est de protéger les intérêts des consommateurs et de contribuer au régime de santé canadien en exerçant un contrôle sur les prix qu'exigent les fabricants pour leurs médicaments brevetés (nouveaux ou existants, pour usage humain ou vétérinaire, sur ordonnance ou en vente libre) afin que ces prix ne soient pas excessifs. Le CEPMB examine le prix de chaque produit médicamenteux breveté, à savoir chaque concentration de chaque forme posologique. Ainsi, tous les médicaments brevetés, incluant ceux issus de biotechnologie, font l'objet d'une évaluation par le CEPMB.

Créé en décembre 1987 en vertu de la *Loi sur les brevets*, le Conseil est un organisme indépendant qui détient des pouvoirs quasi-judiciaires. Chaque année, le Conseil présente un rapport au Parlement canadien, par l'intermédiaire du ministre de la Santé, portant sur les activités principales du CEPMB, les tendances des prix des médicaments brevetés, des prix de tous les produits pharmaceutiques et des dépenses en recherche et développement (RD) des fabricants de produits brevetés. Il n'a pas pour mandat d'examiner les prix des médicaments non brevetés ou dont le brevet est échu, de surveiller le processus de sélection ou d'utilisation des médicaments, et le remboursement offert par les programmes des provinces et de tiers assureurs. Il évalue le prix départ-usine (i.e. vendu directement au grossiste, aux pharmaciens ou aux hôpitaux) et non les prix de vente en gros ou au détail ou les honoraires des pharmaciens. Toutefois, le Conseil peut évaluer les produits

médicamenteux brevetés n'ayant pas obtenu un avis de conformité, mais qui sont vendus à titre de produits expérimentaux et au titre du Programme d'accès spécial administré par Santé Canada» (20).

Le Conseil est composé de 5 membres nommés à temps partiel par le Gouverneur en conseil pour un mandat de 5 ans; on retrouve R. Elgie, médecin et avocat, R. Sureau, comptable agréé, A. Boardman, B.A., Ph.D., professeur de gestion stratégique et d'analyse des politiques publiques, Y. Gendreau, B.C.L., Ph.D., avocate et professeure de droit et I Sketris, B. Pharm., Pharm. D., M.P.A., professeure au Collège de pharmacie de Dalhousie. Deux de ces membres oeuvrent professionnellement au Québec. Les membres du Conseil siègent environ 4 fois par année. De plus, le Conseil compte sur un personnel d'une trentaine de personnes ayant des compétences diverses dans le domaine de la santé et des politiques sociales.

De quelle façon évalue-t-on la conformité?

«La Loi sur les brevets (loi) et le Règlement sur les médicaments brevetés prévoient que les titulaires de brevets rapportent le prix de chaque médicament breveté vendu au Canada et la valeur des ventes au moment de la première vente et, subséquemment, deux fois l'an, soit au 30 janvier et au 30 juin. Les prix sont examinés en fonction des Lignes directrices du Conseil, selon qu'il s'agit d'un médicament existant ou d'un nouveau médicament. Pour déterminer si un médicament breveté commercialisé au Canada est vendu à un prix excessif, la permanence du Conseil applique les facteurs prévus dans la Loi et dans ses Lignes directrices pour chaque produit médicamenteux breveté» (21) :

- «le prix des médicaments brevetés existants ne peuvent augmenter d'une façon plus marquée que l'indice des prix à la consommation;
- les prix de la plupart des nouveaux médicaments brevetés sont limités pour que le coût de la nouvelle pharmacothérapie ne soit pas supérieur au coût de la pharmacothérapie existante pour traiter la même condition;
- les prix des médicaments constituant une découverte ne peuvent être supérieurs à la médiane des prix pratiqués dans les pays de référence;
- les prix pratiqués au Canada par le fabricant ne peuvent être supérieurs au prix le plus élevé du même produit pratiqué dans les sept pays de référence nommés dans le Règlement sur les médicaments brevetés (Royaume-Uni, Suède, Italie, France, Allemagne, États-Unis et la Suisse).»

Au moment de l'introduction d'un **nouveau** médicament breveté sur le marché canadien, le personnel du Conseil examine le produit aux fins de catégorisation en vertu des Lignes directrices. Le CEPMB bénéficie de l'expertise du Groupe consultatif sur les produits médicamenteux pour usage humain formé de spécialistes indépendants qui fournit des recommandations sur la catégorisation, la sélection des produits et des régimes comparables et ce, lors de l'examen scientifique.

La catégorie 1 regroupe les nouveaux DIN d'une forme existante ou comparable d'un médicament existant (extension de gamme); la catégorie 2 reconnaît les produits constituant une amélioration importante par rapport à des DIN existants comparables et, la catégorie 3 regroupe les nouveaux produits ou nouvelle forme représentant une amélioration modeste ou présentant peu d'avantages par rapport aux médicaments existants. Cette catégorisation vise à déterminer les critères utilisés pour évaluer si le prix est excessif et ne constitue pas une évaluation de la thérapeutique d'un produit dans l'arsenal disponible. La recommandation de catégorie proposée par le groupe consultatif du Conseil n'est pas exécutoire.

Selon la catégorie retenue par le Conseil pour un produit donné, différents critères s'appliquent pour évaluer si le prix est excessif. Tous les produits médicamenteux brevetés subissent une comparaison des prix internationaux selon le prix moyen (catégorie 1 ou 3) ou le prix médian (catégorie 2). De plus, selon la catégorie, on procède à la vérification de l'existence d'une relation raisonnable entre la concentration d'ingrédients actifs et le prix. Si cette méthode s'avère inapplicable, on peut procéder à une comparaison en fonction de la catégorie thérapeutique. Le choix des produits et dosages comparables est mené lors de l'examen scientifique.

Les prix de vente de chaque médicament (DIN) sont soumis au CEPMB par le fabricant. Le personnel du Conseil est en mesure d'en vérifier une partie dans les pays où des listes de prix sont publiées (ex. : liste RAMQ, *Rote List*) et surveille les taux de change pour effectuer les comparaisons en dollar canadien (21).

Facteurs susceptibles de faire varier les coûts en médicaments

La législation vise à assurer un équilibre entre le libre marché de l'entreprise et le contrôle des coûts de santé. Il va s'en dire que chaque partie aimerait avoir plus ou moins de contrôle dans le but d'optimiser ses résultats. Toutefois, il faut savoir que le contrôle d'un facteur, par exemple, les prix de départ-usine ou de détail des médicaments, ne se traduit pas automatiquement par un contrôle sur l'ensemble des dépenses. Le Tableau III

rappelle plusieurs motifs menant à une variation des coûts en médicaments.

Tableau III : Facteurs susceptibles de faire varier les coûts en médicaments (tiré de 21)

- Augmentation de la population
- Changements démographiques et de l'état de santé de la population (de plus en plus de personnes ont besoin de médicaments)
- Changements des prix unitaires des produits médicamenteux (brevetés et non brevetés)
- Changements des marges bénéficiaires du grossiste et du détaillant, ainsi que des honoraires du pharmacien
- Changements des habitudes d'ordonnance (en faveur de médicaments nouveaux et généralement plus dispendieux (effet thérapeutique + amélioré) pour traiter les mêmes conditions
- Utilisation plus grande des produits médicamenteux (p. ex. : plus d'ordonnances par patient par année)
- Utilisation de la pharmacothérapie plutôt que d'autres traitements (dans certains cas pour éviter la chirurgie)
- Nouvelles maladies à traiter
- Vieilles maladies à traiter ou mieux traiter

Que retient-on de 1998?

Depuis 1987, les prix des médicaments brevetés pratiqués au Canada ont baissé de 30 % par rapport aux prix pratiqués à l'étranger. Est-ce à dire que la venue du Conseil a influencé les prix du marché canadien? Cette question complexe requiert une analyse en profondeur qui dépasse le cadre de ce manuscrit. On peut toutefois dire que la législation et son application par le Conseil ont contribué à limiter la croissance des coûts au Canada.

«En 1998, la valeur des ventes de produits médicamenteux dans le monde s'est élevée à 420 milliards \$CAN, une augmentation de 5 % par rapport à 1997. Au Canada, qui représente moins de 2 % de ce marché, la valeur au prix départ-usine des ventes de médicaments a augmenté d'environ 11,4 % pour se situer aux alentours de 7,8 milliards \$CAN dont 55 % sont des médicaments brevetés. L'augmentation en pourcentage est plus importante chez les médicaments brevetés (18,9 %, dont 85 % est attribuable à la quantité de médicaments et 15 % aux nouveaux produits lancés en 1998) que la moyenne de tous les médicaments. L'ensemble du secteur de la santé équivaut à 80 milliards \$CAN pour la même période dont 70 % est financé par des fonds publics» (20).

«L'année 1998 marque une réévaluation du Conseil par le biais de consultation et en tenant compte du rapport du vérificateur général. On peut avoir une bonne idée des orientations du Conseil en consultant le Guide pour la prochaine décennie, issu de ces consultations. Ces consultations ont fait ressortir la nécessité d'accroître

la transparence, la justification des décisions et les communications. Nous regroupons au Tableau IV, les faits saillants du rapport annuel de 1998, qui peut être téléchargé sur le site Web du CEPMB».

Tableau IV : Faits saillants du rapport annuel 1998 du CEPMB (20)

Les prix

- Les prix départ-usine (prix auquel le fabricant vend son médicament aux grossistes, aux hôpitaux et aux pharmacies) des médicaments brevetés pratiqués au Canada n'ont pratiquement pas changé par rapport à 1997, ne baissant en moyenne que de 0,1 % tandis que l'indice des prix à la consommation (IPC) a augmenté de 1,4 % pour la même période.
- Par rapport aux 7 pays de référence, les prix des médicaments se situent au 3^e rang des prix les plus bas, juste après les prix du Royaume-Uni (Figure 2). Depuis 1987, les prix canadiens des médicaments brevetés ont diminué de 30 % par rapport aux prix pratiqués à l'étranger.

Les produits

- En 1998, 98 nouveaux produits médicamenteux brevetés (DIN) ont été lancés sur le marché canadien. De ces produits, on note 60 médicaments différents, 20 nouvelles substances actives et 8 produits à usage vétérinaire.
- De ces 20 substances actives, le CEPMB a reçu une demande de catégorie 2 (découverte ou amélioration importante) pour cinq produits dont 2 ont été retenus [Paclitaxel (Taxol[®]) chez BMS et l'acide palmitique/galactose (Levovist[®]) chez Berlex]. Les deux autres catégories sont : (1 - extension de gamme et 3 - nouveau produit ou nouvelle forme qui procure des bienfaits thérapeutiques minimes ou modestes par rapport aux médicaments existants).
- Des 95 nouveaux produits dont les prix ont fait l'objet d'un examen en 1998, 8 (8,4 %) étaient offerts à des prix non conformes aux Lignes directrices et font l'objet d'une enquête.
- Aux fins de l'examen des prix, le CEPMB classe tous les médicaments commercialisés au Canada selon le système anatomique thérapeutique chimique (ATC) de l'Organisation mondiale de la santé. Les principales classes thérapeutiques parmi les médicaments brevetés sont : cardiovasculaire (28,3 %), système nerveux (15,1 %), anti-infectieux (14,4 %), et tube digestif et métabolisme (13,9 %). Les secteurs en forte croissance sont le sang et organes sanguiniformateurs (66,7 %), le système nerveux (39,6 %) et les organes sensoriels (39 %).

Les fabricants

- Soixante-quatorze sociétés dont 36 membres des Compagnies de recherche pharmaceutique du Canada (auparavant Association canadienne de l'industrie du médicament - ACIM). Ces sociétés offrent sur le marché canadien près de 21 000 produits dont 6 000 sont sous ordonnances et 914 médicaments brevetés.

La recherche

- Les brevetés ont déclaré des dépenses de recherche-développement de 799 millions de dollars (73 millions de plus qu'en 1997) dont 147 millions en recherche fondamentale. Le ratio des dépenses de R-D par rapport aux recettes tirées des ventes s'est maintenu à 11,5 % en moyenne. Quatorze

fabricants n'ont fait aucune R-D. La plupart des activités de R-D ont été effectuées par les brevetés eux-mêmes. Ces dépenses sont à l'interne (54,4 %), dans les universités et les hôpitaux (22,4 %), via d'autres sociétés (13,5 %) ou autrement (10,1 %). Seul 1,2 % du financement provient des gouvernements.

- 42,6 % de la recherche et du développement est effectué au Québec, 44 % en Ontario, 11 % dans l'Ouest, 2,5 % dans les provinces Atlantiques. Il se fait moins de recherche dans les hôpitaux du Québec (9,7 %) que de l'Ontario (15,5 %).

Un fabricant est tenu de déclarer toute l'information portant sur les produits brevetés qu'il détient. Il est intéressant de savoir qu'un fabricant peut choisir de ne pas soumettre une demande de brevets pour un produit durant une période donnée, ce qui élimine tout contrôle de la part du CEPMB. C'est ainsi que le Taxol[®] n'a pas été soumis à l'attention du Conseil avant 1998 bien qu'il ait été disponible sur le marché canadien dès 1993. On peut obtenir de l'information sur les brevets d'un fabricant auprès de Santé Canada ou de l'Office de la protection intellectuelle du Canada.

Les médicaments issus de biotechnologies

BIOTECCanada est la principale association des manufacturiers de médicaments et produits issus de biotechnologie au Canada. Cette association a publié son premier rapport annuel pour l'année 1998 (22). On y note que le Canada s'est taillé une place de choix sur la scène internationale en matière de biotechnologie depuis 20 ans. En 1998, on recense un total de 282 compagnies ayant recours aux biotechnologies pour la recherche et la production de produits. Le Canada se situe au 2^e rang après les États-Unis quant au nombre de compagnies, d'employés ou de revenus pour cette industrie. Soixante-douze % sont de petites entreprises (moins de 50 employés) pour un total de 10 000 emplois et près de 2 000 postes vacants. On note des revenus de plus de 1,1 milliard et des dépenses de 585 millions en recherche et développement.

Cette industrie ne touche pas que l'industrie du médicament (46 %) puisqu'on retrouve des biotechnologies en agriculture (22 %), aquaculture, dans le domaine alimentaire, environnemental, l'industrie forestière, la biochimie, la bio-informatique et le secteur pétrolier. Le Québec détient le plus grand nombre de compagnies (30 %) suivi de l'Ontario (< 30 %) et de la Colombie-Britannique (20 %); toutefois, l'Ontario investit 2 fois plus en recherche et développement que le Québec. Enfin, on estime la croissance de cette industrie à 10 % par année pour les 2 prochaines années. Le Tableau V présente quelques hyperliens utiles.

Tableau V : Quelques sites Web

Sites	Commentaires
Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés www.pmprb-cepmb.gc.ca	Pour consulter le rapport annuel, les Lignes directrices, les publications (> 20 + rapports annuels), La Nouvelle, etc.
Santé Canada http://www.hc-sc.gc.ca/francais/apropos.htm http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/	Pour consulter des rapports fédéraux et provinciaux, des textes de lois, une base de données sur les brevets de médicaments/dates.
Office de la propriété intellectuelle du Canada http://cipo.gc.ca/	Pour consulter notamment une liste de tous les brevets d'un médicament, incluant le (s) composé (s), leur fabrication, des indications ou d'autres particularités. Il est difficile d'identifier le brevet clé et le délai applicable qui mènent à la mise en marché potentielle d'une autre source (i.e. générique).
Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec http://www.msss.gouv.qc.ca/fr/accueil/index.htm	On ne retrouve pas de données détaillées sur le coût des médicaments en établissement de santé. Donne toutefois une bonne vue d'ensemble notamment au niveau hospitalier.
Régie de l'assurance maladie du Québec http://www.ramq.gouv.qc.ca/	Offre notamment un profil des coûts et clientèles par région socio-sanitaire.
Industrie Canada - Direction des industries de la santé http://strategis.ic.gc.ca/SSGF/ph01429f.html	Offre des données sur les conditions de marché, les coûts de développement et de recherche, etc.
Compagnies de recherche pharmaceutique du Canada http://www.canadapharma.org/	Offre une vue d'ensemble des fabricants de médicaments brevetés, de leurs prises de position, etc.
America's Pharmaceutical Companies http://www.phrma.org/publications/industry/profile99/chap7.html	Offre la perspective de l'industrie pharmaceutique américaine sur le contrôle des prix dans son rapport annuel de 1999.

Le groupe de travail du Conseil

Dans le cadre de son Guide pour la prochaine décennie, le CEMPB s'est doté d'un groupe de travail qui a pour mandat de se pencher sur les sujets suivants et de soumettre ses conclusions au Conseil sous forme de rapports : l'utilisation des prix inscrits au formulaire du département des Anciens combattants des États-Unis dans les comparaisons de prix internationaux, le processus d'examen des prix des nouveaux médicaments brevetés et le prix des médicaments appartenant à la catégorie 3. Ce groupe est composé de douze représentants des principaux intervenants du Conseil, notamment trois membres de régimes de santé provinciaux, deux membres représentant les intérêts d'assurés/assureurs, trois membres de l'industrie pharmaceutique, un représentant des consommateurs, un médecin urgentologue; on y retrouve également quelques pharmaciens

dont l'auteur de ce manuscrit. On peut suivre les travaux de ce groupe de travail sur le site du CEPMB.

Conclusion

Il existe de nombreux mécanismes visant à effectuer un contrôle des prix des médicaments sur la scène nationale et internationale. Une meilleure compréhension de ces mécanismes et une vue d'ensemble de données macroscopiques au niveau national et international contribuent à une meilleure gestion des médicaments. Le pharmacien d'établissement devrait s'intéresser à ces aspects compte tenu de la globalisation des marchés, de l'augmentation de l'accès à l'information par les différents intervenants et les patients, de la centralisation des achats de groupes de même que la fusion de nombreux fabricants.

Références

1. Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés. Contrôle des prix des médicaments brevetés au Canada. 1999
2. Régie de l'assurance maladie du Québec. Données statistiques – coût et poids relatifs des programmes 1993, 1997 et 1998. www.ramw.gouv.qc.ca/sta/cout/assmed.htm
3. Green DG. Is Price Regulation Necessary ? A summary of the arguments. *Pharmacoeconomics* 1998; 14: S1: 137-42.
4. Doyle R. *Scientific American* – Electronic version – <http://www.sciam.com/1999/0499issue/0499numbers.html>
5. Huttin C. Drug price divergence in Europe : Regulatory aspects. *Health Affairs* 1999; 18:3: 245-9.
6. Emilien G. Future european health care : cost containment, health care reform and scientific progress in drug research. In *J Health Plann Mgmt* 1997; 12: 81-101.
7. Ulrich V., Wille E. Healthcare reform and expenditure on drugs. *Pharmacoeconomics* 1996; 10 S2: 81-88.
8. Abbott III TA " Price regulation in the pharmaceutical industry : prescription or placebo. *Journal of health economics* 1995; 14: 551-65.
9. Dickson M, Redwood H. Pharmaceutical reference prices: how do they work in practice ? *Pharmacoeconomics* 1998; 14 (5): 471-9.
10. Gross DK, Ratner J, Perez et al. International pharmaceutical spending controls: France, Germany, Sweden and the UK. *Health Care Financing Reviews* 1994; 15 (3): 127-140.
11. Abel Smith B, Mossialos E. Cost containment and health care reform: a study of the European Union. *Health Policy* 1994; 28: 89-132.
12. Castan JP, Pelc A. New developments in pricing and drug reimbursements in France. *Pharmacoeconomics* 1994; 6 S1: 28-35.
13. Giuliani G, Selke G, Garattini L. The german experience in reference pricing. *Health Policy* 1998; 44: 73-85.
14. Griffin JP. An historical survey of UK government measures to control the NHS Medicines Expenditure from 1948 to 1996. *Pharmacoeconomics* 1996; 10 (3): 214-24. VS article de Towse
15. Fattore G, Jommi C. The new pharmaceutical policy in Italy. *Health Policy* 1998; 46: 21-42.
16. de Marino MA, Marqués JM., Velasco A. Impact of selective financing of drugs on pharmaceutical expenditure control in the province of Valladolid, Spain. *Pharmacoeconomics* 1996; 10 (3): 269-280.
17. Norris P. The impact of European harmonisation on Norwegian drug policy. *Health Policy* 1998; 43: 65-81.
18. Jönsson B. Pricing and reimbursement of pharmaceuticals in Sweden. *Pharmacoeconomics* 1994; 6 : S1 : 51-60.
19. Oliver AJ, Ikegami N, Ikeda S. Effect of Japanese government policy on hospital pharmaceutical profit levels. *Journal of Health Services Research and Policy* 1999; 4 (1): 27-32.
20. Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés. Rapport annuel 1998. Ottawa, ON.
21. Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés. Compendium des Lignes directrices. Ottawa, ON
22. BIOTECCanada Association - Canadian Biotechnology '98 - Success From Excellence. Rapport annuel. Ottawa, ON. 1999.

Abstract

The cost increases of medicine and the increasing use of drugs in an important number of diseases have contributed to the setting up of mechanisms encouraging direct and indirect control of medicine costs and prices on the markets. In Canada, the Patented Medicine Prices Review Board (PMPRB) contributes to that control by producing an annual report that presents an interesting picture of the situation. More recently, BIOTECCanada published the first annual report of this association of manufacturers producing drugs and products resulting from biotechnology. The objective of this article is to briefly relate the price control mechanisms in foreign countries and in Canada, and present the PMPRB and main highlights on the Canadian drug market in 1998, including the biotechnology sector.