

Université de Montréal

Évaluation de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés et des dérivés de théophyllines en fonction de critères de bon usage établis pour l'asthme chez les populations assurées par le secteur privé au Québec.

Par

Manon Labrecque, M.D., F.R.C.P. (c)

Département d'administration de la santé

Faculté de médecine

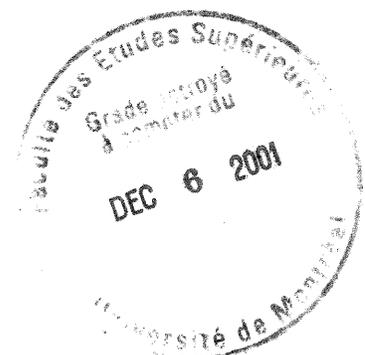
Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

En vue de l'obtention du grade de

M.Sc. en administration de la santé

Décembre 2000

© Manon Labrecque, 2000



WA
525
U58
2001
V.004

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Évaluation de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés et des dérivés de théophyllines en fonction de critères de bon usage établis pour l'asthme chez les populations assurées par le secteur privé au Québec.

Présentée par

Manon Labrecque, M.D., F.R.C.P.(c)

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Michèle Rivard, ScD., président rapporteur
François Champagne, Ph.D., directeur de recherche
Claudine Laurier, Ph.D., co-directrice de recherche
Nicole Leduc, Ph.D., membre du jury

Mémoire accepté le 15 octobre 2001

Sommaire

L'asthme est la maladie pulmonaire chronique la plus fréquente. Sa prévalence est estimée de 5 à 10% de la population. Il existe donc entre 300,000 et 600,000 asthmatiques au Québec.

L'asthme représente un fardeau économique important dont la majorité des coûts est associée aux hospitalisations. Le traitement médicamenteux de l'asthme est basé sur la prise régulière de corticostéroïdes inhalés, en réservant aux bronchodilatateurs (β_2 agonistes inhalés à courte action) un rôle de dépannage lors de symptômes incommodes. Toutefois, la littérature nous enseigne que la sévérité de l'asthme est souvent sous-estimée, ce qui entraîne une sous-utilisation de la médication anti-inflammatoire comme les corticostéroïdes (Baldwin DR 1990, Bauman A, 1990). De plus, plusieurs études portent à croire qu'il y a un écart important entre la prescription et la prise réelle des stéroïdes inhalés (Cochrane GM, 1994-1996). L'écart entre le traitement recommandé et celui utilisé dans l'asthme représente un problème important lorsque l'on considère le recours aux services hospitaliers, les effets sur la qualité de vie des sujets et de leur famille, de même que les coûts associés. Comme conséquences directes à la sous-utilisation de la médication anti-inflammatoire, il en résulte une sur-utilisation de la médication dite de dépannage, soit les bronchodilatateurs à courte action (β_2 agonistes inhalés). Par ailleurs, la théophylline est un médicament dont l'utilisation est en déclin puisqu'elle n'est plus recommandée comme traitement de première ligne (Ernst P, 1996). La théophylline est recommandée comme traitement d'ajout à une dose modérée de corticostéroïdes inhalés lorsque l'asthme n'est pas maîtrisé et si elle est utilisée, elle doit être prise sur une base régulière. Face à ces recommandations, nous avons élaboré des critères de bon usage qui vont nous permettre d'objectiver comment la théophylline est utilisée dans notre population étudiée.

Le présent projet vise donc à analyser l'utilisation de certains médicaments antiasthmatiques

chez les sujets adhérant à des régimes d'assurance privée. De façon plus spécifique, ce projet vise l'analyse de la qualité de l'utilisation. Les critères de bon usage décrits dans notre étude sont ceux qui ont été mis sur pied par le Comité de revue de l'utilisation des médicaments (CRUM) en ce qui concerne les β_2 agonistes inhalés. Ce comité a été constitué conséquemment à la loi sur l'assurance médicament, dont l'un des mandats est d'étudier la qualité de l'utilisation des médicaments en milieu ambulatoire. Pour ce qui est des théophyllines, nous avons élaboré des critères de bon usage basés sur les recommandations du Consensus canadien (Ernst P et coll., 1996).

Sélection des sujets sous étude.

La CAPSS (Centre d'autorisation des paiements des services de santé) a transmis aux chercheurs un fichier comprenant les réclamations des sujets âgés de 0 à 45 ans ayant fait exécuter au moins une ordonnance pour certaines catégories de médicaments. Un fichier pour l'année 1996 et un autre pour l'année 1997 ont été obtenus. Pour chaque année, les sujets ayant fait exécuter au moins une ordonnance d'un médicament utilisé dans le traitement de l'asthme ont été identifiés. Nous avons choisi de retenir les sujets âgés de 5 à 45 ans. Notre hypothèse étant que pour cette catégorie d'âge, les médicaments sélectionnés sont assez spécifiques au traitement de l'asthme. L'exclusion des sujets de plus de 45 ans visait l'élimination des gens porteurs de maladie pulmonaire obstructive chronique alors qu'avant l'âge de 5 ans, le diagnostic d'asthme, en fonction de l'utilisation des médicaments, est trop peu spécifique. On peut donc croire que, compte tenu de la population sélectionnée, la majorité des sujets retenus dans notre analyse sont traités pour de l'asthme. D'autres exclusions ont d'ailleurs été appliquées pour éliminer les sujets susceptibles de souffrir de cancer ou de fibrose kystique. On doit cependant souligner que l'analyse de la conformité de l'utilisation des β_2 agonistes inhalés à longue durée d'action n'a

porté que sur les sujets âgés entre 12 et 45 ans étant donné que cette médication n'était pas approuvée avant l'âge de 12 ans dans la période étudiée.

L'application des critères impliquait une analyse longitudinale et demandait donc que seuls les sujets admissibles tout au long de l'année soient retenus. En conséquence, pour chaque année, les analyses n'ont porté que sur le sous-groupe de sujets pour lesquels une réclamation a été faite au cours de la première période et au cours de la dernière période de l'année étudiée. Les sujets ayant réclamé au moins une ordonnance à chacune des deux périodes sont considérés comme ayant été assuré toute l'année.

L'application des critères nécessite que l'information sur les quantités dispensées soit utilisée. On a donc dû procéder d'abord à une standardisation des unités de mesure des quantités. Des ordonnances pour lesquelles les informations sur la quantité rapportée étaient difficilement interprétables ont été éliminées, de même que toutes les ordonnances qui ont été servies sous forme de format multiple. Cette exclusion s'avérait nécessaire puisqu'il était difficile d'évaluer la durée de consommation réelle si le sujet avait reçu plus d'un aérosol-doseur à la fois. Les sujets asthmatiques sévères ont été exclus sur la base d'utilisation de corticostéroïdes oraux de même qu'en fonction de l'usage de fortes doses de corticostéroïdes inhalés. Chez cette catégorie de sujets, des renouvellements plus hâtifs de bronchodilatateur pourraient être acceptables en raison de la sévérité de la maladie. Après application de différentes exclusions, trois fichiers ont été créés, le premier portant sur les β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action, le deuxième sur les β_2 agonistes à longue durée d'action et le troisième sur les théophyllines de longue action.

Résultats

Nos analyses ont révélé que 25 à 30% des sujets ayant reçu des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action, sans recevoir de corticostéroïdes inhalés, renouvellent leur ordonnance de façon

trop hâtive. Le renouvellement hâtif des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action est fréquent chez les personnes utilisant des corticostéroïdes inhalés également, puisque l'on a retrouvé chez ce groupe une conformité de 50% seulement, ce qui témoigne soit d'un mauvais ajustement des doses de corticostéroïdes, soit d'une mauvaise fidélité au traitement. Ces résultats obtenus quant à la conformité aux critères de renouvellement des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action permettent de croire que pour une proportion non négligeable de personnes, il existe une sous-utilisation des corticostéroïdes inhalés. Certaines ne les recevant pas devraient les recevoir, alors que d'autres les recevant devraient en recevoir davantage.

Concernant les β_2 agonistes inhalés à longue durée d'action, on note au départ que notre nombre de sujets étudiés est petit. On retient toutefois que leur utilisation en 1996–1997 était fort sous-optimale, ceux-ci n'étant pas toujours accompagnés d'un corticostéroïde. De plus, chez un grand nombre d'usagers, ils ne sont pas utilisés, comme recommandé, sur une base régulière.

Dans 49% des cas, la théophylline n'était pas associée à un traitement de corticostéroïdes et avait donc été prescrite comme traitement de première ligne, ce qui allait à l'encontre des recommandations du Consensus. Cinquante-six % des sujets en 1996, et 51 % en 1997 avaient renouvelé la théophylline dans un délai acceptable en tenant compte de la durée de traitement établie par le pharmacien.

De façon générale, les résultats indiquent donc que le traitement de l'asthme chez un bon nombre de sujets n'est pas en conformité avec les recommandations du Consensus de traitement sur l'asthme. On peut attribuer ceci d'une part au comportement des professionnels de la santé et d'autre part au comportement des patients.

TABLE DES MATIÈRES	Page
1. Introduction.....	2
A) Définition de l'asthme.....	4
B) Pathophysiologie de l'asthme.....	4
C) Epidémiologie.....	5
D) Aspect socio-économique de l'asthme.....	7
E) Traitement et recommandations des experts sur l'asthme.....	9
F) Déterminants de l'utilisation du système de soins dans l'asthme.....	10
F1) Caractéristiques socio-économiques.....	10
F2) Adhérence à la médication.....	11
F3) Utilisation des médicaments dans l'asthme et conformité aux guides thérapeutiques; aux guides revue des études descriptives.....	13
G) Interventions pouvant diminuer la morbidité dans l'asthme	16
2) Méthodologie.....	19
2A) Introduction.....	19
2B) Critères de conformité.....	21
2C) Création des fichiers sur les β 2 agonistes.....	29
2D) Théophylline.....	39
3) Résultats.....	42
3A) β 2 agonistes à courte durée d'action.....	42
3B) β 2 agonistes à longue durée d'action.....	66
3C) Théophyllines.....	68
4) Discussion.....	76
5) Conclusion.....	87

Liste des sigles

CAPSS	Centre d'autorisation des paiements des services de santé
CST	Corticostéroïdes
CRUM	Comité de revue d'utilisation des médicaments
DIN	Drug identification number
MDI	Metered-Dose Inhaler
MSSS	Ministère de la santé et des services sociaux
RAMQ	Régie de l'assurance-maladie du Québec
RQEA	Réseau québécois d'enseignement aux asthmatiques
VEMS	Volume expiratoire maximal en une seconde

TABLEAUX

- I Médicaments antiasthmatiques visés dans l'étude
- II Résumé des recommandations du Consensus canadien sur le traitement de l'asthme (Ernst P. et coll., 1996).
- III Critères de conformité sur les des β_2 agonistes inhalés à courte et longue durée d'action.
- IV Critère de conformité # 1 : Association de la théophylline avec un corticostéroïde inhalé ou administré par voie orale.
- V Critère de conformité # 2 : Intervalle de renouvellement de la théophylline
- VI Équivalence des corticostéroïdes inhalés
- VII Élimination des cas pour création du fichier 1 sur les β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action.
- VIII Élimination des cas pour création du fichier 2 sur les β_2 agonistes inhalés à longue durée d'action
- IX Conformité au critère de renouvellement de β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action selon l'âge
- X Conformité au critère de renouvellement de β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action selon l'âge. Sujets ayant utilisé au moins deux β_2 agonistes inhalés durant la période étudiée
- XI Dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés (en mcg) selon l'âge. Sujets conformes et non conformes.
- XII Intervalle de confiance pour la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes selon l'âge.
- XIII Sujets ayant reçu au moins une ordonnance de β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action sans corticostéroïdes inhalés - 1996
- XIV Sujets ayant reçu au moins une ordonnance de β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action sans corticostéroïdes inhalés - 1997
- XV Sujets ayant reçu des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action avec au moins deux ordonnances d'un corticostéroïde inhalé au cours de la période étudiée - 1996

- XVI Sujets ayant reçu des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action avec au moins deux ordonnances d'un corticostéroïde inhalé au cours de la période étudiée – 1997
- XVII Conformité aux critères de renouvellement et de couverture de corticostéroïdes pour les β_2 agonistes inhalés à longue durée d'action.
- XVIII Taux de conformité chez les sujets ayant utilisé au moins un inhalateur de β_2 agoniste inhalé à courte durée d'action entre le 1^{er} avril et le 31 décembre 1997 pour la CAPS et entre le 1^{er} août et le 30 avril 1998 pour le CRUM
- XIX Taux de conformité chez les sujets ayant utilisé deux inhalateurs et plus de β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action entre le 1^{er} avril et le 31 décembre 1997 et entre le 1^{er} août et le 30 avril 1998 pour le CRUM
- XX Sujets ayant reçu des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action avec au moins deux ordonnances d'un corticostéroïde inhalé au cours de la période étudiée.
- XXI Sujets ayant reçu au moins deux ordonnances de β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action avec au moins deux ordonnances d'un corticostéroïde inhalé au cours de la période étudiée.
- XXII Taux de conformité, intervalle de renouvellement du β_2 agoniste inhalé à longue durée d'action.
- XXIII Taux de conformité - Association du β_2 agoniste inhalé à longue durée d'action avec un corticostéroïde inhalé ou administré par voie orale.

FIGURES

- Fig. 1 Théophylline, répartition des utilisateurs selon l'âge – 1996
- Fig. 2 Critère de conformité #1 : Association de la théophylline avec un corticostéroïde inhalé ou oral
- Fig. 3 1997 – Critère de conformité #1 : Association de la théophylline avec un corticostéroïde inhalé ou oral
- Fig. 4 Critère de conformité #2 : Intervalle de renouvellement de la théophylline
- Fig. 5 Critère de conformité #2 : Intervalle de renouvellement de la théophylline – deux prises par jour versus une prise par jour
- Fig. 6 1997 – Critère de conformité #2 : Intervalle de renouvellement de la théophylline

Evaluation de l'utilisation des β_2 agonistes inhalés et des dérivés de théophyllines en fonction de critères de bon usage établis pour l'asthme chez les populations assurées par le secteur privé au Québec.

1. Introduction.

L'asthme est la maladie pulmonaire chronique la plus fréquente, sa prévalence est estimée à 5 à 10 % de la population québécoise (Boulet L.P., 1997).

Nos connaissances des mécanismes de développement de l'asthme ont considérablement augmenté ces dernières années. Par exemple, on peut affirmer maintenant que l'asthme est une maladie inflammatoire et que l'inflammation bronchique joue un rôle prépondérant dans la chronicité des symptômes. De nouvelles approches de traitement en regard de cette physiopathologie ont donc été développées et font aujourd'hui l'objet d'un consensus (Ernst P. et coll., 1996) récemment révisé (Boulet L.P. et coll., 1999).

Le consensus largement diffusé auprès de la population médicale définit les lignes directrices du traitement de l'asthme.

Les β_2 agonistes inhalés sont des médicaments anti-asthmatiques particulièrement ciblés par ces lignes directrices parce que l'utilisation fréquente des β_2 agonistes à courte durée d'action peut s'associer à une diminution de la maîtrise de l'asthme à long terme et accroître la morbidité et la mortalité associées à cette maladie (Ernst P., 1995, Suissa S., 1994, Taylor D.R., 1993, Crane J., 1989).

Récemment, le Comité de revue d'utilisation des médicaments a analysé l'utilisation des β_2 agonistes inhalés à courte et longue durée d'action dans le traitement de l'asthme (CRUM 1999) chez les sujets de 5 à 45 ans prestataires de la sécurité du revenu ou adhérents inscrits au régime public d'assurance médicaments. Le CRUM a été mis en place par le gouvernement du Québec en vertu de la loi sur l'assurance-médicament en 1996. Son mandat est de favoriser l'utilisation adéquate des médicaments.

Dans ce projet, nous utiliserons les critères de conformité utilisés par le CRUM pour analyser l'utilisation des bronchodilatateurs dans le traitement de l'asthme chez les sujets adhérant à des régimes d'assurances privées et utilisant une carte d'autorisation des paiements gérée par la CAPSS (Centre d'autorisation des paiements de services de santé). Le but de la présente étude est donc de confronter l'utilisation des β_2 agonistes inhalés à courte et longue durée d'action à des critères de bon usage, validés par un groupe d'experts du domaine de l'asthme.

Pour ce qui est des théophyllines, nous avons élaboré des critères de bon usage basés sur les recommandations du Consensus canadien (Ernst P. et coll., 1996). Les critères ont ensuite été validés par un groupe de pneumologues de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal ayant une expertise clinique et de recherche dans le domaine de l'asthme.

Pour les β_2 agonistes inhalés à courte et longue durée d'action, nous avons utilisé les mêmes critères de conformité que le CRUM et ce pour plusieurs raisons. La raison principale tient à la crédibilité des critères. Ceux-ci ont été élaborés par des experts dans le domaine de l'asthme au Québec à partir du Consensus canadien du traitement de l'asthme (Ernst P. et coll., 1996). Un second argument est lié aux possibilités de comparer les résultats de l'analyse de la clientèle des assureurs privés comparativement à la clientèle du programme publique. Il est fort intéressant de comparer la conformité de l'usage des β_2 agonistes de ces deux populations qui ont probablement des caractéristiques socio-économiques différentes.

En outre, l'utilisation des mêmes critères nous permettra de définir le portrait de la conformité de l'ensemble de la population asthmatique du Québec âgée entre 5 et 45 ans

puisque nos conclusions s'orienteront vers les sujets assurés par le secteur privé (détenteurs de la carte CAPSS), alors que les conclusions de l'étude du CRUM s'adresseront aux prestataires de la sécurité du revenu et aux adhérents inscrits au régime public d'assurance médicaments.

L'étude actuelle est une recherche descriptive de type «évaluation normative de la qualité technique ». Enfin, mentionnons qu'elle s'inscrit dans une étude plus large dont l'objectif était de définir un portrait assez complet de l'utilisation des médicaments antiasthmatiques dans cette même population. Cette étude a déjà fait l'objet d'un rapport soumis à la CAPSS en novembre 1998 et s'intitule : «Utilisation des médicaments relatifs au traitement de l'asthme par les sujets assurés auprès des assureurs privés membres de la CAPSS, rapport final (Laurier C., 1998).

A) Définition de l'asthme.

L'asthme est une maladie chronique respiratoire fréquente qui se caractérise par une obstruction variable des voies aériennes, qui s'accompagne de symptômes de toux, d'essoufflement, de sifflements thoraciques et d'hyperréactivité bronchique à une variété de stimuli chimiques ou physiques tels que la fumée, l'exercice et l'air froid (Hargreave F.E. et coll., 1990).

B) Pathophysiologie de l'asthme.

La pathophysiologie de l'asthme est un axe de recherche en grande ébullition. Les mécanismes cellulaires et immunologiques à la base de la maladie asthmatique sont complexes, diversifiés et pour bon nombre encore non précisés. La revue de ces mécanismes pathophysiologiques dépasse le cadre de cette étude, mentionnons simplement que l'asthme est une maladie inflammatoire de l'arbre trachéobronchique.

On sait maintenant que l'inflammation demeure une caractéristique importante et ce, même dans l'asthme léger. De plus, il existe une relation causale entre la présence de cellules inflammatoires et le développement d'hyperexcitabilité bronchique.

L'hyperexcitabilité bronchique, telle que mesurée par 20% ou plus de chute du VEMS (volume expiratoire maximal en une seconde) après inhalation d'une substance bronchoconstrictive d'histamine ou de méthacholine, n'est pas spécifique à l'asthme mais est présente chez tous les sujets asthmatiques en phase active (Cockcroft D.W. et coll., 1977).

L'augmentation de l'exposition aux allergènes aéroportés semble un facteur déterminant de l'augmentation de la prévalence dans la population en général. Certains facteurs de risque que l'on croyait reconnus pour favoriser l'apparition d'asthme chez l'enfant, comme l'exposition aux allergènes communs dans la première année de vie (Sporik R. et coll., 1990), la sensibilisation aux animaux domestiques (Henderson F.W. et coll., 1995), l'exposition à la fumée secondaire de cigarette, le tabagisme durant la grossesse (Stick S. et coll., 1996) et même l'exposition en milieu de garderie, sont actuellement soit remis en cause ou du moins controversés (Ball T. et coll., 2000).

C) Épidémiologie

La prévalence de l'asthme varie d'une étude à l'autre mais s'établit en général entre 5 et 10% en Amérique du Nord (Mitchell E.A., 1983). Au Québec, elle affecterait donc entre 300,000 à 600,000 sujets (Boulet L.P., 1997). Certaines études suggèrent toutefois que la prévalence de l'asthme peut être sous-estimée et ce, pour plusieurs raisons : l'absence d'une définition uniforme dans les études épidémiologiques moins récentes, la difficulté à différencier l'asthme des maladies pulmonaires obstructives, en particulier chez les

fumeurs et les sujets âgés, sont au nombre de ces raisons (NCHS, 1980-1987). La prévalence de l'asthme continue d'augmenter (Sears M., 1996). Les raisons exactes de l'augmentation de la prévalence ne sont pas définies et probablement multifactorielles. Une récente publication (Sly R.M. et coll., 1997) passe en revue les cas de mortalité dus à l'asthme aux États-Unis chez les 5 à 34 ans. Le taux de mortalité est passé de 0,8 par 100,000 de population en 1977 à 2,0 par 100,000 en 1989 et a varié entre 1,9 et 2,0 pour augmenter à 2,1 en 1994. Le taux de mortalité a donc augmenté de façon significative entre 1979 et 1989 puis de façon non significative entre 1989 et 1994. Dans cette même étude, le taux de mortalité était plus élevé chez les sujets de race noire âgés de 5 à 34 ans (taux de 1,5 en 1977 et de 3,5, en 1988) en comparaison aux sujets de race blanche du même âge, tous genres confondus. Cependant, la mortalité était plus importante chez les femmes de race blanche comparativement aux hommes de même race.

Au Canada, les taux de mortalité par asthme se sont améliorés depuis les années 1980. Par exemple, pour les 5 à 34 ans, le taux de mortalité s'établit de 0,25 à 0,35 par 100,000 (Buist S., 1989). Au Québec, il y a eu 1,142 décès par asthme de 1987 à 1996. Le taux annuel est passé de 1,82/100,00 personnes-années en 1987 à 1,01 en 1996 pour les 5 à 44 ans (Laberge A., 2000).

La moyenne du taux de mortalité par asthme est sensiblement moins élevé au Canada qu'aux États-Unis. Quelques hypothèses peuvent être émises pour expliquer cette différence. À la lumière de l'étude publiée récemment concernant la protection contre les décès dus à l'asthme avec l'utilisation de corticostéroïdes inhalés même à faible dose (Suissa S., 2000), l'utilisation moindre des corticostéroïdes aux États-Unis peut être un

facteur déterminant. L'accès moindre aux soins de santé est retenu comme seconde hypothèse, ceci supporte d'ailleurs le fait que la mortalité soit plus élevée chez les noirs américains en comparaison aux américains de race blanche; les premiers ayant une accessibilité réduite aux soins de santé due à leur statut économique généralement moins élevé.

D) Aspect socio-économique de l'asthme.

Même si l'asthme est généralement considéré comme une maladie chronique nécessitant surtout des soins ambulatoires, la majorité des coûts reliés à l'asthme sont associés aux coûts hospitaliers. En 1990 aux États-Unis, on notait que 43% des coûts totaux reliés à l'asthme étaient associés à l'utilisation des soins en salle d'urgence, aux coûts d'hospitalisation et aux décès. Cette année-là, on recensa 463,500 hospitalisations pour cause d'asthme (Weiss K.B. et coll., 1992). La même année au Canada, les coûts totaux reliés à l'asthme étaient estimés à 504 millions pour lesquels 61% furent attribués aux coûts directs. Par ordre d'importance, on retrouvait dans les coûts directs : le coût de la médication, le coût des hospitalisations et le coût relié aux services des médecins.

Plusieurs études faites entre les années 1980-1990, rapportent une hausse de la fréquence d'hospitalisation pour cause d'asthme et ce malgré une amélioration des connaissances des mécanismes et du traitement de l'asthme (Goodman D.C. et coll., 1998, De Palo V.A. et al., 1994, Gergen P.J. et coll., 1990 et Weiss K.B. et coll., 1992). Le taux d'hospitalisation pour asthme a augmenté de 40% au Canada entre 1980 et 1988, ce qui correspond à une augmentation annuelle de 4,3%. Des augmentations de 37% et de 46% furent observées chez les sujets âgés de 15 ans et moins et chez les 15 à 35 ans. Le taux annuel d'hospitalisation chez les 15 ans et moins était toutefois cinq fois plus élevé que

chez les 15-35 ans durant la période étudiée (Wilkins K., 1993). Une étude plus récente sur les données d'hospitalisation pour l'asthme au Québec (Laurier C., 1999) et comparant la période 1988-1989, 1989-1990 et la période 1994-1995 démontre un taux respectif pour chacune des périodes de 1,76/100,000 de population pour 1988-1989, 1,44/100,000 de population pour 1989-1990 et 1,75/100,00 de population en 1994-1995 avec un coût estimé à 18 à 20 millions pour la dernière année. Pour les trois périodes, on constate une légère diminution dans le temps de la durée de séjour.

Dans la cartographie récemment établie au Québec pour l'asthme, on dénombre chez les 5-45 ans en 1996 : 86,86 pour 100,000 sujets- année avec un taux variant de 46,7 à 120,91 selon les régions sociosanitaires. On assiste donc à une diminution du taux d'hospitalisation depuis le début des années 1990.

Outre le fardeau économique relié aux coûts hospitaliers, l'asthme est aussi une cause majeure d'absentéisme à l'école et au travail. Au Canada, l'absentéisme professionnel pour cause d'asthme représente près d'un million de jours de travail perdus par année (Boulet L.P. et coll. 1994). Aux États-Unis, la perte de productivité calculée en raison de l'absentéisme scolaire représente le coût indirect le plus important, soit \$1 milliard en 1990 (Weiss K.B. et coll., 1992).

Des données récemment publiées démontrent une augmentation importante des coûts totaux, directs et indirects, reliés à l'asthme entre 1985 et 1994 aux États-Unis (Weiss K.B. et coll., 2000). En effet, dans cette étude on a estimé les coûts directs et certains coûts indirects, absentéisme au travail et à l'école, pour deux périodes soit l'année 1985 et l'année 1994. Puis on a ajusté les coûts de 1985 pour la valeur en dollars de 1994 pour fin de comparaison. Le coût total estimé pour l'asthme en 1994 était de 10,7 milliards, 6,1 milliards

(56,8%) pour les coûts directs, dont 2,45 milliards pour la médication. Malgré une augmentation importante des coûts totaux, le coût par enfant asthmatique a légèrement diminué alors que le coût par adulte asthmatique n'a que légèrement augmenté pour cette période de 10 ans. Selon les auteurs, les explications possibles de cette évolution des coûts sont d'une part l'augmentation de la prévalence et d'autre part le fait que cette augmentation se soit faite surtout aux dépens de cas d'asthme léger qui requiert peu de soins. L'autre possibilité est qu'il y ait eu une utilisation plus efficace des ressources, particulièrement en pédiatrie.

De façon générale, on note une diminution (ajustée) de 23% des coûts liés aux soins hospitaliers entre ces deux périodes. La diminution de ces coûts étant reliée directement à la différence dans les durées de séjour (diminution de 23,2%) davantage qu'en rapport avec la diminution du nombre d'hospitalisations pour asthme (diminution de 2,8% seulement).

E) Traitement et recommandations des experts sur l'asthme.

L'on sait maintenant que l'inflammation bronchique joue un rôle prépondérant dans la chronicité des symptômes de l'asthme. Les nouvelles approches de traitement en regard de cette physiopathologie ont donc été élaborées et font aujourd'hui l'objet de consensus. Ces consensus ont pour but de standardiser l'approche en ce qui concerne l'évaluation et le traitement de l'asthme afin de réduire les conséquences de cette maladie.

Un premier consensus international a été publié en juin 1992 (International Asthma Management Project, 1992) suivi par un consensus publié conjointement par l'Organisation mondiale de la santé et le National Heart, Lung and Blood Institute américain (Anonyme, 1995). La Société thoracique britannique a publié également ses recommandations (British Thoracic Society, 1993; 1997). Enfin, l'étude actuelle utilise les recommandations incluses

dans le Consensus canadien du traitement de l'asthme (Ernst P. et coll., 1996) récemment révisé (Boulet L.P. et coll., 1999).

Les dernières recommandations canadiennes concernant la prise en charge et le traitement des asthmatiques sont d'abord orientées sur le contrôle environnemental et la prise d'une médication anti-inflammatoire chez les sujets dont la maladie est plus sévère. Les stéroïdes inhalés constituent de fait, la pierre angulaire de cette médication anti-inflammatoire. De façon générale, il est recommandé d'établir le traitement sur la prise régulière de corticostéroïdes inhalés en réservant aux bronchodilatateurs (β_2 agonistes à courte durée d' action) un rôle uniquement de dépannage lors de la présence de symptômes incommodants.

F) Déterminants de l'utilisation du système de soins dans l'asthme

F1) Caractéristiques socio-économiques

Outre l'âge, quelles sont les caractéristiques socio-économiques des asthmatiques hospitalisés plus fréquemment? Des études ont rapporté des taux d'hospitalisation plus importants chez les populations noires et hispaniques, chez les populations à faibles revenus et celles vivant dans les régions métropolitaines (Goodman D.C. et coll., 1998; De Palo V.A. et coll., 1994; Evans R. et coll., 1987; Schwart J. et coll., 1990).

Au Québec, la cartographie de l'asthme qui définit par territoire de CLSC le taux d'hospitalisation et de visites à l'urgence a mis en évidence des territoires à haute morbidité, définis comme ayant un taux de consultations à l'urgence au moins 1,5 fois plus élevé que le taux provincial. On a identifié 32 territoires pour le groupe des 5-44 ans. La moitié est située dans Montréal-Centre, les autres en Outaouais, en Montérégie et en Estrie. On note dans cette étude des taux de visites à l'urgence plus élevés sur les territoires de CLSC ayant

une plus forte proportion de sujets à faible revenu, de familles monoparentales et de bénéficiaires de l'aide sociale (Laberge A., 2000).

On note également que ce sont souvent les mêmes sujets qui consultent à l'urgence. Une étude récente (McCarren M. et coll., 1998) a démontré que le risque de rechute après une exacerbation aiguë ayant nécessité une hospitalisation est de 48% à 8 semaines. Notre système de soins actuel ne permet pas toujours d'intensifier le suivi de ces patients après leur congé de l'hôpital. Un système de soins intégrés pourrait possiblement améliorer l'encadrement de ces patients à risque.

La majorité des visites à l'urgence représente en soit un échec thérapeutique (Rouleau R.Y. et coll., 1996) et certains auteurs rapportent que plus de 70% des hospitalisations pour cause d'asthme seraient "évitables" (Blainey A.D. et coll., 1991).

F2) Adhérence à la médication

En ce qui concerne l'asthme mal contrôlé et ses conséquences sur l'utilisation du système de santé, plusieurs facteurs problématiques ont été mis en évidence. Un de ces facteurs serait le manque d'observance au plan de traitement recommandé (Bosley C.M. et coll., 1995; Partridge M.R., 1995). Plusieurs études laissent croire qu'il y a souvent un écart important entre la prescription et la prise réelle des stéroïdes topiques (Cochrane G.M. et col., 1994, 1996).

Si on analyse l'observance à partir de la pharmacie où se rend le patient pour faire remplir son ordonnance, une étude a démontré une meilleure observance pour la médication à prise orale (soit la théophylline) par rapport à la médication anti-inflammatoire inhalée (Kelloway J.S. et coll., 1994). Cependant, on doit tenir compte que l'observance aux produits inhalés est souvent difficile à mesurer.

Plusieurs facteurs expliquent la non observance aux stéroïdes topiques (Cochrane G.M., 1996). On peut retenir entre autres :

- la complexité du traitement;
- le manque de connaissances concernant les indications et le mécanisme d'action du médicament (Boulet L.P., 1998);
- la crainte des effets secondaires, amplifiée par des croyances erronées ou des rapports alarmistes publiés dans les médias (Cartier A. et coll., 1995);
- le coût de la médication.

Outre le problème d'observance thérapeutique et tous les problèmes reliés aux attitudes et aux comportements des patients face à une maladie chronique, l'asthme comporte en soit une problématique supplémentaire, celui de la fausse perception quant à la maîtrise de l'asthme. En octobre 1999, au Canada, a été réalisé un sondage sur les connaissances, les attitudes et les comportements des patients à l'égard de leur asthme auprès de 1,001 asthmatiques ou parents d'enfants asthmatique (Glaxo, 2000). Les résultats de ce sondage ont démontré que 566 patients sur 1,001 (56%) ne respectaient pas les normes au moins pour deux critères de maîtrise concernant les symptômes d'asthme tels que définis dans le Consensus canadien. Cependant, 85% de ces sujets avec asthme, par définition non maîtrisé, estiment que leur maladie est maîtrisée adéquatement. Quand on questionnait l'ensemble des sujets sur les visites non prévues en cabinet, leurs visites à l'urgence et les hospitalisations pour cause d'asthme, 80% et plus des sujets qui avaient utilisé les services médicaux étaient issus du groupe de patients avec symptômes non maîtrisés. Les critères de maîtrise définis par le consensus sont donc discriminants pour détecter les sujets à risque d'exacerbations aiguës.

F3) Utilisation des médicaments dans l'asthme et conformité aux guides thérapeutiques; revue des études descriptives.

Le nombre d'ordonnances pour troubles respiratoires a augmenté de 38% entre 1985 et 1990 (Kesten S. et coll., 1993). Une étude réalisée en Saskatchewan a révélé qu'entre 1989 et 1993, le nombre moyen de sujets utilisant une médication antiasthmatique s'est accru de 33% à 47% (Habbick B. et coll., 1995). Une étude transversale (une journée par mois) des prescriptions de médicaments pour troubles respiratoires réalisée en 1990 sur un échantillon aléatoire de médecins canadiens a mis en évidence la répartition suivante: corticostéroïdes en inhalation pour 18% des patients; β_2 agonistes en inhalation pour 18% des patients et théophylline pour 24% des patients (Kesten S. et coll. 1993).

Au Québec, Laurier C. et coll., (1997) ont étudié l'utilisation des médicaments antiasthmatiques en analysant les banques de données de la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ). Une cohorte de sujets ayant utilisé au moins un médicament antiasthmatique au cours d'une période index a été constituée. L'utilisation de médicaments de 1988 à 1992 a été décrite.

Chez ces sujets, on a noté que le médicament le plus fréquemment utilisé était le salbutamol en inhalation; 46% des sujets âgés de plus de 65 ans l'ont utilisé entre 1990-1991 et 40% des bénéficiaires de la sécurité du revenu. Les corticostéroïdes en inhalation ont été utilisés par 43% des sujets âgés et 36% des bénéficiaires de la sécurité du revenu. Plus des trois quarts des sujets âgés et plus des deux tiers des bénéficiaires de la sécurité du revenu ont pris au moins une forme de théophylline au cours de l'étude (1990-1991).

Cependant, l'étude ne portait que sur les sujets de 65 ans et plus et les prestataires de la sécurité du revenu puisque seules ces populations étaient couvertes par la RAMQ au moment de l'étude (Laurier C. et coll., 1997). Chez la personne âgée, la médication pour

l'asthme versus la maladie pulmonaire obstructive chronique n'est pas très spécifique de sorte que les deux pathologies ont dû être considérées ensemble.

Néanmoins, on constate au Canada, dans les différentes études, une augmentation de l'utilisation des corticostéroïdes inhalés au cours des dernières années. Toutefois, le problème de conformité aux guides thérapeutiques établis pour l'asthme demeure présent dans la communauté médicale. Les patients ne sont malheureusement pas les seuls à sous-estimer l'asthme. Dans le sondage effectué par la firme Angus Reid (Glaxo, 2000), 266 médecins dont 176 omnipraticiens, 30 pneumologues, 30 pédiatres et 30 allergologues ont été interrogés. À la question «Estimez-vous que vous obtenez une maîtrise optimale de l'asthme chez vos patients? », 77% des omnipraticiens et 90% des pneumologues ont eu une réponse affirmative, ce qui venait en contradiction avec les résultats recueillis dans le même sondage sur la maîtrise de l'asthme retrouvé chez les sujets.

La sévérité de l'asthme avant traitement tient généralement compte de trois facteurs : les symptômes, les paramètres physiologiques de la maladie bronchique (débits expiratoires) et la morbidité. Il existe aussi une relation entre le niveau de sévérité de l'asthme et le besoin en médicaments.

Un des paramètres utiles pour mesurer le degré de sévérité du patient traité, c'est le niveau de médicament antiinflammatoire (stéroïdes inhalés) requis pour la maîtrise de l'asthme (Cockcroft

Est-ce une fausse perception de la sévérité de l'asthme par les médecins qui fait que les corticostéroïdes inhalés sont sous-utilisés par la communauté médicale elle-même?

Plusieurs études font état du fait que l'asthme est sous-diagnostiqué et la sévérité trop souvent sous-estimée par la population médicale (Baldwin D.R. et coll., 1990; Bauman A. et coll., 1990; Horn C.R. et coll., 1989; Bucknall C.E. et coll., 1998).

Le problème aux États-Unis serait encore pire chez les enfants. Au Maryland, une étude effectuée à l'aide d'un questionnaire posté à 392 familles comportant des enfants asthmatiques, a révélé que seulement 3% des enfants prenaient des stéroïdes en inhalation. Trente-sept pour cent des enfants de l'étude avaient un asthme ayant nécessité au moins une visite à l'urgence dans les derniers six mois et plus de la moitié des enfants prenaient deux médicaments ou plus pour leur asthme. Trente et un pour cent des enfants prenaient une théophylline seule ou combinée avec un bronchodilatateur (Eggleston P.A. et coll., 1998). Chez les asthmatiques en général, la littérature démontre que le choix du traitement prescrit est un des déterminants majeurs de l'évolution de la condition asthmatique. Une étude cas témoin sur 13,563 «nouveaux asthmatiques» effectuée à partir des banques de données de la Saskatchewan (1977-1993) visait à comparer l'efficacité de deux types de traitements pour la prévention d'une hospitalisation pour asthme. Les utilisateurs d'une première prescription soit de corticostéroïdes inhalés, soit d'une théophylline furent étudiés et comparés pour une période consécutive de 12 mois. Dans cette étude, un traitement régulier avec corticostéroïdes inhalés suivant un diagnostic d'asthme diminuait de 80% le risque d'admission pour asthme par comparaison aux utilisateurs réguliers de théophylline (Blais L., 1998). On doit mentionner que les groupes avaient été appariés pour la sévérité de l'asthme en utilisant des marqueurs comme la prise de corticostéroïdes oraux, la quantité de β_2 agonistes utilisés, etc. et qu'un modèle de régression logistique avait été utilisé pour tenir compte des facteurs confondants tels que l'âge, les facteurs comorbides, l'année calendrier de la première prescription de théophylline ou de corticostéroïdes.

Si on analyse plus spécifiquement le risque d'hospitalisation en regard d'une surutilisation de β_2 agonistes à courte durée d'action, une étude transversale réalisée à partir d'une

banque de données sur les réclamations d'ordonnances et de visites à l'urgence, où on comparait la médication antiasthmatique utilisée et le nombre de visites à l'urgence (Nestor A., 1998) a démontré une corrélation positive entre les deux. On doit mentionner que les normes d'utilisation concernant les β_2 agonistes étaient dans cette étude américaine beaucoup plus permissives que celles établies au Canada, puisque l'on comparait les utilisateurs qui avaient dépassé l'utilisation maximale recommandée (soit quatre fois par jour) versus les usagers qui n'avaient pas dépassé la limite prévue et ce, dans un groupe avec corticostéroïdes inhalés et dans un groupe sans corticostéroïdes inhalés. La surutilisation des β_2 agonistes inhalés autant dans le groupe avec et sans corticostéroïdes inhalés était prédictive d'un taux plus élevé de visites à l'urgence. Le taux maximal se retrouvait dans le groupe sous corticostéroïdes qui était surutilisateur de β_2 agonistes inhalés. Plusieurs hypothèses peuvent ici être émises, soit la sévérité de l'asthme, un dosage inadéquat de stéroïdes inhalés ou un problème de non observance de la part du sujet.

G) Interventions pouvant diminuer la morbidité dans l'asthme.

Ces dernières années, le Québec s'est doté d'un réseau d'enseignement aux asthmatiques (RQEA). Ce réseau a pour objectif d'améliorer les connaissances du patient face à son asthme afin d'apprendre à mieux le maîtriser et ainsi en diminuer la morbidité. Toutefois, on ne connaît pas les effets économiques des programmes d'enseignement sur la réduction des coûts liés à l'utilisation du système de soins. Une étude publiée par Taitel M.S., et coll. en 1995 rapporte un ratio coût-bénéfice favorable en ce qui concerne un programme d'enseignement basé sur des principes d'autogestion de l'asthme. Les coûts directs et indirects en rapport avec l'asthme furent évalués pour 47 sujets durant l'année précédant et

l'année suivant leur participation à un programme d'enseignement. L'analyse coût-bénéfice démontra une réduction des coûts en rapport avec l'asthme de 475,29 \$ par patient, bénéfice engendré surtout en rapport avec la réduction des hospitalisations. Le programme en lui-même représentait un coût de 208,33 \$ par patient. Une comparaison des coûts en rapport au bénéfice produisait un ratio coût-bénéfice de 1 :2,28. L'étude ne comportait toutefois pas de groupe témoin (Taitel M.S. et coll., 1995).

Les résultats publiés sur l'évaluation des programmes d'enseignement dans l'asthme sont variables. Leur évaluation comporte souvent des problèmes méthodologiques, plusieurs études n'ayant pas de groupe contrôle. Boulet L.P. et collaborateurs au Québec ont démontré une diminution de la fréquence des visites à l'urgence, des hospitalisations et de l'absentéisme au travail dans l'année suivant un programme d'enseignement chez un groupe d'asthmatiques, comparativement à l'année précédant le programme et également par comparaison à un groupe témoin constitué d'asthmatiques pairés pour l'âge, le sexe, le besoin en médicaments et ayant reçu le traitement habituel de l'asthme sans programme d'enseignement (Boulet L.P. et coll., 1995).

Bailey et ses collaborateurs ont cherché à déterminer si un programme de type autogestion pouvait diminuer la morbidité associée à l'asthme comparativement à un groupe témoin. L'évaluation a été effectuée avant le début du programme et un an après la fin de celui-ci. Les résultats n'ont pas démontré les bénéfices attendus (Bailey W.C. et coll., 1990).

Même résultats négatifs rapportés dans l'étude de Allen et coll. démontrant qu'avec un programme d'enseignement, on a amélioré l'observance et les connaissances des patients du groupe cible par rapport au groupe témoin, sans changer la morbidité. Les chefs de file du domaine de l'enseignement aux asthmatiques s'entendent pour affirmer qu'il ne suffit pas d'augmenter les connaissances des patients pour arriver à changer leur comportement.

Une analyse plus approfondie de cette même étude révélait toutefois que les patients avaient été sous-traités (Allen R.M. et col., 1995). Ceci confirme l'inutilité des programmes d'enseignement en présence d'un traitement inadéquat et la nécessité d'intervenir à plusieurs niveaux pour obtenir des résultats positifs.

C'est pourquoi le RQEA avec le Ministère et en partenariat avec l'industrie pharmaceutique se sont donné un mandat plus large d'intervention, non seulement face aux éducateurs et à la clientèle asthmatique à risque, mais également vis-à-vis les médecins et les pharmaciens.

L'intervention auprès des professionnels de la santé prévoit de la formation médicale continue, une diffusion du Consensus canadien, la mise en place d'un réseau d'information, un site internet et un journal périodique de mise à jour sur l'asthme. La sollicitation des groupes communautaires et des organismes à but non lucratif tels que l'Association pulmonaire du Québec est également prévue afin de développer des groupes de soutien pour les asthmatiques.

Plusieurs programmes, mis de l'avant par l'industrie pharmaceutique en collaboration avec le RQEA comprenant premièrement l'identification des clientèles à risque puis secondairement un programme d'intervention, sont actuellement en cours (VESPA - vers l'excellence dans les soins aux personnes asthmatiques. PRISM- programme intégré de soins en maladies respiratoires).

Ces programmes comprennent une phase d'évaluation qui nous permettra d'en connaître les effets.

À la lumière de ces nombreux constats sur la problématique de l'asthme, l'objectif de notre étude est donc d'analyser l'utilisation des β_2 agonistes à courte et à longue durée d'action, de même que les théophyllines, en fonction de critères de bon usage établis à partir du guide thérapeutique canadien sur l'asthme chez les sujets adhérant à des régimes d'assurances

privées. Par la suite nous tenterons de définir à partir des informations disponibles dans la banque de données, si certains facteurs s'associent ou non à une meilleure utilisation.

2) Méthodologie.

2A) Introduction

L'étude actuelle s'inscrit dans une étude plus large dont l'objectif est de définir un portrait le plus complet possible de l'utilisation des médicaments antiasthmatiques chez les sujets adhérant à des régimes d'assurances privées et utilisant une carte d'autorisation des paiements gérée par la CAPSS. Cette étude a déjà fait l'objet d'un rapport soumis à la CAPSS en novembre 1998 (Laurier C., 1998). Cette carte est présentée par l'assuré(e) lors de l'exécution d'une ordonnance pour un sujet couvert par le programme, qu'il s'agisse de l'adhérent lui-même, de son conjoint ou de ses dépendants. Elle permet une réclamation à l'assureur en temps réel. Les données analysées dans ce projet proviennent de banques informatisées des réclamations d'ordonnances pour les années 1996 et 1997. Elles ne concernent donc que les sujets pour lesquels une ordonnance a effectivement été exécutée dans le cadre des programmes d'assurances visés.

L'analyse se consacre donc sur les utilisateurs de médicaments antiasthmatiques. Le tableau suivant (**Tableau I**) décrit l'ensemble des médicaments antiasthmatiques qui a servi à la sélection des sujets faisant partie de la banque de données.

La limite d'âge retenue se situe entre 5-45 ans. L'âge limite de 45 ans a été retenu dans le but d'éliminer les sujets souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique, alors qu'avant l'âge de 5 ans, il est plus difficile de retenir le diagnostic d'asthme en fonction du type de médicament consommé.

Tableau I : Médicaments antiasthmatiques visés dans l'étude.

Type de médicaments	Action/durée	Médicaments anti-asthmatiques
Sympathomimétiques :	a) courte-action :	Fénotérol (Bérotec)
		Isoprotérénol (Isuprel, Médihaler-Iso)
		Orciprénaline (Alupent C...)
		Pirbutérol (Maxair)
		Procatérol (Pro-Air)
	b) longue-action :	Salbutamol (Ventolin...)
		Terbutaline (Bricanyl...)
		Salmétérol (Serevent)
		Formotérol (Oxeze, Foradil)
Anticholinergiques :		Ipratropium (Atrovent)
		Ipratropium/Salbutamol (Combivent)
Corticostéroïdes inhalés :	a) faible dose :	Béclométhasone 50ug (Béclovent)
		Flunisolide (Bronalide)
		Trimacinelone (Azmacort)
	b) forte dose :	Béclométhasone 250ug (Bécloforte)
		Budésonide (Pulmicort)
		Fluticasone (Flovent)
Théophylline et dérivés :		Aminophylline (Phyllocontin...)
		Oxtriphylline (Choledyl...)
		Théophylline (Théodur, Uniphyl, Théolair)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens:		Cromogliclate (Intal)
		Nédocromil
		Kétotifène (Zaditen)

Nous résumons ici les recommandations extraites du Consensus canadien de 1996 (Ernst P. et coll.,1996) qui ont été utilisées pour établir des critères de conformité pour les β_2 agonistes à courte et à longue durée d'action en application pour cette période (**Tableau II**).

Le Consensus canadien a récemment été révisé. Les corticostéroïdes inhalés demeurent le traitement anti-inflammatoire de choix, les β_2 agonistes à courte durée d'action sont encore recommandés au besoin en thérapie de secours pour tous les niveaux d'asthme, alors que les β_2 agonistes à longue durée d'action et les antileukotriènes sont recommandés en thérapie d'ajout aux corticostéroïdes inhalés dans l'asthme modéré à sévère (Boulet L.P., 1999).

Tableau II : Résumé des recommandations du Consensus canadien sur le traitement de l'asthme (Ernst P. et coll., 1996).

Les β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action sont les agents de choix pour soulager les symptômes de l'asthme qui apparaissent pendant le traitement d'entretien avec d'autres médicaments; cependant, ils devraient être utilisés sur une base occasionnelle, soit moins de trois fois par semaine en excluant leur utilisation pour prévenir les symptômes déclenchés par l'exercice.
En cas de dépassement des doses recommandées pour les β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action, un traitement anti-inflammatoire ou préventif doit être instauré. Les corticostéroïdes en inhalation représentent le meilleur agent pour obtenir et maintenir la maîtrise de l'asthme. Chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans atteints d'asthme léger à modéré, la dose initiale administrée est de 400 à 1000 mcg/jour de béclométhasone ou l'équivalent; la dose initiale administrée aux enfants de moins de 12 ans est de 200 à 800 mcg/jour de béclométhasone ou l'équivalent.
La dose la plus faible de corticostéroïdes en inhalation nécessaire pour garder une maîtrise acceptable devrait être administrée de façon à minimiser les effets secondaires tout en évitant le dépassement des doses recommandées pour les β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action.
Les β_2 agonistes inhalés à longue durée d'action peuvent être ajoutés au traitement des patients souffrant d'asthme modéré non maîtrisé en dépit d'une dose optimale de corticostéroïdes en inhalation, surtout si les symptômes surviennent la nuit.
Lors de l'instauration d'un traitement avec les β_2 agonistes inhalés à longue durée d'action, les corticostéroïdes en inhalation ne doivent pas être interrompus et la fréquence d'utilisation des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action doit être faible.

2B) Critères de conformité

Critères du CRUM concernant les β_2 agonistes inhalés.

Le **Tableau III** reformule les critères établis par le CRUM pour la conformité d'utilisation des énoncés dans le bulletin d'information publié à l'automne 1998 (CRUM, 1998). Des documents sur les modalités d'application de ces critères nous ont également été fournis.

Nous avons tenté de reproduire assez fidèlement ces modalités pour préserver les possibilités de comparaison.

Tableau III : Critères de conformité sur les β_2 agonistes inhalés à courte et longue durée d'action.

β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action

Intervalle de renouvellement du β_2 agoniste inhalé à courte durée d'action :

1^{er} volet : sans corticostéroïde inhalé

- Il y a conformité si l'intervalle de renouvellement entre l'ordonnance de β_2 agoniste sélectionnée et la suivante (s'il y a lieu) correspond à une consommation de 2 inhalations/jour ou moins.
- Il y a non conformité si l'intervalle de renouvellement entre l'ordonnance de β_2 agoniste sélectionnée et la suivante correspond à une consommation supérieure à 2 inhalations/jour.

2^e volet : avec corticostéroïde inhalé

- Il y a conformité si l'intervalle de renouvellement entre l'ordonnance de β_2 agoniste sélectionnée et la suivante (s'il y a lieu) correspond à une consommation de 2 inhalations/jour ou moins et si la dose de corticostéroïde inhalé (en équivalent de béclométhasone) est inférieure à 800 mcg/jour chez les 5 à 11 ans et inférieure à 1000 mcg/jour chez les 12 ans et plus.
- Il y a non conformité si l'intervalle de renouvellement entre l'ordonnance de β_2 agoniste sélectionnée et la suivante (s'il y a lieu) correspond à une consommation supérieure à 2 inhalations/jour et si la dose de corticostéroïde inhalé (en équivalent de béclométhasone) est inférieure à 800 mcg/jour chez les 5 à 11 ans et inférieure à 1000 mcg/jour chez les 12 ans et plus.

β_2 agonistes inhalés à longue durée d'action

Intervalle de renouvellement du β_2 agoniste inhalé à longue durée d'action

- Il y a conformité si le β_2 agoniste à longue durée d'action est renouvelé dans un intervalle compris entre 25 et 35 jours.
- Il y a non conformité si le β_2 agoniste à longue durée d'action est renouvelé avant 25 jours et après 35 jours.

Association du β_2 agoniste à longue durée d'action avec un corticostéroïde inhalé ou par voie orale

- Il y a conformité si la durée de traitement de l'ordonnance de β_2 agoniste à longue durée d'action sélectionnée est couverte entièrement par un corticostéroïde.
- Il y a non conformité si la durée de traitement de l'ordonnance de β_2 agoniste à longue durée d'action sélectionnée est couverte partiellement par un corticostéroïde ou s'il y a absence complète de couverture par un corticostéroïde.

Critères retenus concernant la théophylline

Pour les théophyllines, nous avons élaboré les critères de bon usage également à partir des recommandations du Consensus canadien concernant leur utilisation pour la période étudiée (Ernst P. et coll.,1996).

Voici le résumé des recommandations du Consensus canadien concernant la théophylline et ayant été retenues pour l'établissement des critères de conformité.

Le Consensus canadien de 1996 (Ernst P. et coll., 1996) fait état des recommandations suivantes :

- Les théophyllines ne devraient pas être utilisées comme traitement de première ligne dans l'asthme.
- Chez les sujets qui restent symptomatiques en dépit de l'administration de fortes doses de corticostéroïdes en inhalation, la théophylline améliore les symptômes diurnes et nocturnes et la fonction pulmonaire; ces effets sont moins visibles chez les enfants.
- Un essai thérapeutique devrait être soigneusement mené pour identifier les patients qui répondent à ce médicament et chez qui son administration peut être poursuivie.
- Lorsque la théophylline est administrée à un patient, les doses doivent être lentement ajustées pour minimiser les effets secondaires et idéalement, on doit mesurer les concentrations plasmatiques.

On doit également noter que la nouvelle version du Consensus canadien (Boulet L.P. et coll., 1999) garde, en ce qui concerne les théophyllines, les mêmes principes généraux.

La théophylline est recommandée comme traitement d'ajout à une dose modérée de

corticostéroïdes inhalés lorsque l'asthme n'est pas maîtrisé. Elle n'est pas indiquée comme traitement de première ligne.

Critère de conformité #1 concernant l'indication de la théophylline dans le traitement de l'asthme

On doit d'abord mentionner que seules les théophyllines à longue action seront considérées pour l'analyse de ce critère. Nous pensons que les sirops de théophylline ou les comprimés à courte action ont pu être administrés dans un but autre que le traitement au long cours de l'asthme.

Compte tenu des recommandations canadiennes tirées du Consensus, nous avons retenu comme critère de bon usage la nécessité pour la théophylline d'être accompagnée d'un corticostéroïde inhalé ou oral. En effet, comme la théophylline ne doit pas être un traitement de première ligne dans l'asthme, nous avons recherché la présence d'au moins une ordonnance de corticostéroïdes inhalés ou oraux dans les 90 jours avant la date d'ordonnance de la théophylline. L'intervalle de 90 jours a été choisi en fonction d'un inhalateur de stéroïdes inhalés de 200 doses pris à deux inhalations par jour, pouvant donc durer jusqu'à un maximum de 100 jours. Volontairement, nous ne considérerons pas s'il y a eu couverture complète ou non par des corticostéroïdes pour toute la durée de traitement des théophyllines, car ce qui nous intéresse c'est de savoir dans quelle proportion la théophylline est encore prescrite comme traitement de première ligne dans l'asthme.

Nous baserons notre critère de conformité en fonction de l'indication plutôt qu'en fonction de l'observance. Ce critère est beaucoup plus permissif que ce que le Consensus fait état en 1996, puisque l'on recommande la théophylline seulement après des doses élevées de corticostéroïdes inhalés. Comme il nous est malheureusement impossible de

connaître la dose de corticostéroïdes prescrits, nous avons établi le critère de bon usage de la théophylline en fonction de son indication comme thérapie d'ajout, en supposant que le patient aurait acheté son stéroïde inhalé, si ce dernier lui avait d'abord été prescrit, ce critère analyse donc le comportement du prescripteur plutôt que le comportement de l'utilisateur. Le critère est reproduit dans le **tableau IV** qui suit.

TABLEAU IV : Critère de conformité # 1 : Association de la théophylline avec un corticostéroïde inhalé ou administré par voie orale.

- Il y a conformité si la première ordonnance (de théophylline à longue action) sélectionnée est associée à au moins une ordonnance de corticostéroïdes inhalés ou par voie orale retrouvée dans les 90 jours précédents.
- Il y a non-conformité si la première ordonnance (de théophylline à longue action) sélectionnée n'est pas associée à au moins une ordonnance de corticostéroïdes inhalés ou par voie orale retrouvée dans les 90 jours précédents.

Critère de conformité # 2 concernant l'observance à la théophylline dans le traitement de l'asthme

Comme il est possible d'obtenir l'information quant à la durée de traitement recommandée pour chaque ordonnance à partir de notre banque de données, nous pouvons établir un critère de conformité pour l'intervalle de renouvellement basé sur la durée de traitement établie par le pharmacien. Conformément aux critères du CRUM, on considère comme acceptable un intervalle de renouvellement de 10% supérieur ou inférieur à la durée établie sur l'ordonnance. Cette durée est habituellement de 30 ou 60 jours pour les théophyllines.

Le **Tableau V** qui suit établit le critère de conformité 2 concernant l'observance de la théophylline.

Tableau V - Critère de conformité # 2 : Intervalle de renouvellement de la théophylline

- Il y a conformité si l'intervalle entre la date de service de la première ordonnance de théophylline sélectionnée et la date de service de la seconde ordonnance varie entre 25 et 35 jours (limites incluses) pour une durée de traitement établie à 30 jours.
- Il y a non conformité si l'intervalle entre la date de service de la première ordonnance de théophylline sélectionnée et la date de service de la seconde ordonnance est inférieure à 25 jours ou supérieure à 35 jours (limites incluses) pour une durée de traitement établie à 30 jours.
- Il y a conformité si l'intervalle entre la date de service de la première ordonnance de théophylline sélectionnée et la date de service de la seconde ordonnance varie entre 55 et 65 jours (limites incluses) pour une durée de traitement établie à 60 jours.
- Il y a non conformité si l'intervalle entre la date de service de la première ordonnance de théophylline sélectionnée et la date de service de la seconde ordonnance est inférieure à 55 jours ou supérieure à 65 jours (limites incluses) pour une durée de traitement établie à 60 jours.

Période de l'étude.

Nous étudierons séparément :

- l'année 1996 soit du 96-01-01 au 31-12-96.
- l'année 1997 soit du 97-01-01 au 31-12-97.

Constitution des cohortes pour l'application des critères.

L'application des critères implique une analyse longitudinale et demande donc que seuls les sujets admissibles tout au long de l'année soient retenus. La CAPSS n'était pas en mesure de transmettre les données quant à la durée de la couverture qui aurait permis de contrôler pour la durée d'admissibilité, de sorte que l'on a dû diviser l'année étudiée en trois périodes de quatre mois. Pour l'étude actuelle, pour chaque année, les analyses n'ont porté que sur le sous-groupe de sujets pour lesquels une réclamation pour une ordonnance a été faite au cours de la première période de l'année et au cours de la dernière période de l'année étudiée, afin de s'assurer que ces réclammants étaient demeurés assurés tout au cours de l'année. Compte tenu des données transmises, rappelons que la CAPSS avait transmis deux fichiers : un pour 1996 et un pour 1997 qui étaient composés de réclamations qui pouvaient s'appliquer sur un médicament antiasthmatique, un antibiotique ou un anti-néoplasique. Les sujets ayant réclamé au moins une ordonnance à chacune des deux périodes (1^{er} janvier au 30 avril) et (1^{er} septembre au 31 décembre) sont considérés comme ayant été assurés durant toute l'année.

Il faut cependant souligner que ce groupe de «présents à l'année» risque de sur-représenter les sujets les plus malades. En effet, pour faire partie de ce groupe, les sujets doivent avoir fait exécuter au moins deux ordonnances. Les sujets n'ayant fait exécuter qu'une seule ordonnance sont donc automatiquement exclus alors qu'ils pourraient néanmoins avoir été présents à l'année.

L'application des critères nécessite que l'information sur les quantités de médicaments dispensées soit utilisée. En conséquence, on a d'abord procédé à une standardisation des unités de mesures des quantités. Les ordonnances pour lesquelles la quantité était donnée

en nombre de formats ont donc été traduites en nombre de doses correspondantes. Les ordonnances pour lesquelles l'information sur la quantité ne correspondait pas à un nombre de doses conforme ou à un de ses multiples ont dû être éliminées. Le prix de certaines ordonnances nous a été utile pour déterminer la quantité servie.

Les quatre critères de conformité étudiés (**Tableau III**) concernent l'utilisation des $\beta 2$ agonistes inhalés à courte et à longue durée d'action. Dans le groupe de sujets décrits plus haut, dits "présents à l'année" ont été sélectionnés les sujets ayant fait usage d'une des dénominations communes suivantes: pour les $\beta 2$ agonistes inhalés à courte durée d'action "fénotérol, pirbutérol, salbutamol, terbutaline" et pour les $\beta 2$ agonistes inhalés à longue durée d'action: "formotérol et salmétérol".

Des périodes limites de sélection ont cependant été respectées pour chacune des dénominations communes en fonction de la durée du traitement prévu pour chacun des formats en fonction d'une utilisation conforme au critère et ce afin que l'intervalle de renouvellement conforme soit inclus dans la période étudiée. Par la suite, les informations ont été divisées en deux fichiers :

Fichier 1 : $\beta 2$ agonistes inhalés à courte durée d'action (fénotérol, pirbutérol, salbutamol, terbutaline).

Fichier 2 : $\beta 2$ agonistes inhalés à longue durée d'action (formotérol, salmétérol).

2C) Création des fichiers sur les β_2 agonistes inhalés.

Fichier 1 : β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action.

Dans le groupe de sujets décrits plus haut, dits "présents à l'année" âgés entre 5-45 ans, ont été sélectionnés les sujets ayant fait usage d'une des dénominations communes suivantes: pour les β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action "fénotérol, pirbutérol, salbutamol, terbutaline".

Afin d'éliminer les sujets ayant reçu des β_2 agonistes pour une autre raison que de l'asthme, les analyses ont exclu tout sujet ayant fait usage d'un ou plusieurs des médicaments suivants : Tobramycine injectable, Acétylcystéine, Épinephrine racémique, ipratropium, antinéoplasique.

Tous les sujets ayant reçu une quantité de β_2 agonistes ne correspondant pas à un format unique ont été exclus, en raison de la difficulté à estimer la consommation réelle chez ces sujets. En effet, certains sujets se procurent plus d'un MDI à la fois, un pour la résidence principale et un deuxième pour la résidence secondaire par exemple. Dans ces cas particuliers, on ne peut pas assumer que les deux MDI ont été consommés au moment du renouvellement. Les utilisateurs de β_2 agonistes inhalés sous forme autre que les aérosols ou inhalateur de type turbuhaler n'ont pas été soumis à l'analyse.

Dans le but d'éliminer les sujets asthmatiques sévères chez lesquels des renouvellements hâtifs pourraient être acceptables en raison de la sévérité de la maladie, tout sujet ayant fait usage de corticostéroïdes oraux a été exclu de même que tout sujet ayant fait usage de fortes doses de corticostéroïdes inhalés (soit une dose de corticostéroïdes inhalés supérieure à 800 mcg/jour en équivalent de béclométhasone chez les 5 à 11 ans et

supérieure à 1000 mcg /jour chez les 12 ans et plus). Il peut être discutable d'avoir éliminé ici les asthmatiques sévères. Toutefois, la consommation de β_2 agonistes inhalés à courte action peut être extrêmement variable dans le temps chez les individus et une consommation importante de β_2 agonistes de façon temporaire peut être requise; il devient donc difficile d'établir un régime de conformité ou de non conformité chez cette classe de sujets.

Les sujets ont par la suite été répartis en deux groupes; les sujets n'ayant pas de réclamation pour un corticostéroïde inhalé et les sujets ayant reçu au moins deux ordonnances de corticostéroïdes dans l'année étudiée.

Période limite de sélection de la première ordonnance.

Afin d'obtenir une période suffisante d'observation du renouvellement des ordonnances de β_2 agonistes inhalés ou l'association avec d'autres médicaments, des périodes de sélection des ordonnances ont été fixées à l'intérieur de la période d'étude, pour chaque dénomination commune retenue en fonction de la durée de traitement attendue pour une utilisation conforme aux critères. Prenons par exemple le salbutamol comme prototype, sa durée prévue de traitement, compte tenu de son format d'aérosol-doseur contenant 200 doses, est de 100 jours si l'on considère une consommation maximale de deux inhalations par jour. Cependant, il a été décidé d'établir l'intervalle de renouvellement à 90 jours considérant qu'un intervalle de 10% inférieur à la durée réelle attendue est acceptable.

Le 1er avril a été choisi comme date de début de la période admissible afin de permettre une période d'observation de 90 jours en début d'année (1er janvier au 31 mars); période de consommation pouvant se rapporter à la médication débutée dans l'année qui précède celle étudiée. En effet, comme les données quand à l'acquisition de la médication dans les

semaines précédant le début des fichiers 1996 et 1997 nous sont inconnues, on ne peut présumer de l'utilisation des β_2 agonistes inhalés pour cette période de début d'année.

Période limite de sélection des β_2 agonistes inhalés à courte action.

Fénotérol : 1er avril au 30 septembre

Pirbutérol : 1er avril au 15 août

Salbutamol : 1er avril au 30 septembre

Terbutaline : 1er avril au 30 juin.

Après avoir sélectionné les sujets ayant fait usage d'un β_2 agoniste à courte action selon les périodes de sélection choisies, ces derniers ont été divisés en deux groupes: ceux ayant reçu une ordonnance de corticostéroïdes inhalés au cours de la période du 1er janvier au 31 décembre de l'année étudiée, et ceux n'ayant pas reçu de corticostéroïdes durant cette période.

Afin d'y parvenir, toutes les dénominations communes des différents corticostéroïdes inhalés ont été repérées à l'aide du numéro d'identification (DIN).

Pour le groupe avec corticostéroïdes, ont été sélectionnés les cas ayant reçu au moins deux ordonnances de corticostéroïdes entre le 1er janvier et le 31 décembre de l'année étudiée.

Les deux ordonnances les plus rapprochées (avant ou après) de l'ordonnance des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action sélectionnée ont été repérées.

L'équivalence des corticostéroïdes inhalés et le calcul de la dose quotidienne.

Afin de respecter le critère d'exclusion relatif à la dose, le calcul des doses équivalentes pour les différents corticostéroïdes inhalés a été effectué en utilisant la bécloéthasone comme unité de base.

Le **Tableau VI** suivant indique les équivalences entre les différents corticostéroïdes utilisés dans le traitement de l'asthme (CRUM rapport final; 1999).

Tableau VI - Équivalence des corticostéroïdes inhalés

Nom générique	Nom commercial	Concentration	Teneur en équivalent Béclométha. 50mcg
Béclométhasone	Béclovent	50 mcg / inhalation	50 mcg
Béclométhasone	Vancéril	50 mcg / inhalation	50 mcg
Béclométhasone	Beclodisk	100 mcg/coque	100 mcg
Béclométhasone	Béclovent Rotacaps	100 mcg/caps	100 mcg
Béclométhasone	Beclodisk	200 mcg/coque	200 mcg
Béclométhasone	Béclovent Rotacaps	200 mcg/caps	200 mcg
Budésonide	Pulmicort	100 mcg/ inhalation	125 mcg
Budésonide	Pulmicort	200 mcg/ inhalation	250 mcg
Budésonide	Pulmicort	400 mcg/inhalation	500 mcg
Flunisolide	Bronalide	250 mcg/inhalation	100 mcg
Fluticasone	Flovent	25 mcg/inhalation	50 mcg
Fluticasone	Flovent	50 mcg/inhalation	100 mcg
Fluticasone	Flovent	125 mcg/inhalation	250 mcg
Fluticasone	Flovent	250 mcg/inhalation	500 mcg
Triamcinolone	Azmacort	200 mcg/inhalation	50 mcg

On multiplie ensuite la quantité indiquée sur la première ordonnance de corticostéroïdes inhalés par la valeur équivalente en béclométhasone du corticostéroïde inhalé concerné.

Le résultat obtenu est divisé par le nombre de jours entre les dates de service des deux ordonnances de corticostéroïdes inhalés pour obtenir la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés en équivalent béclométhasone.

Fichier 2 : β 2 agonistes inhalés à longue durée d'action.

En ce qui concerne les β 2 agonistes inhalés à longue durée d'action, nous avons réalisé les analyses pour deux critères de conformité (voir **Tableau III**). Le premier critère concerne l'intervalle de renouvellement des β 2 agonistes inhalés à longue durée d'action alors que le deuxième critère tend à vérifier la conformité ayant trait à l'utilisation conjointe de corticostéroïdes et de β 2 longue action. Pour les deux critères, l'analyse ne considère que les sujets entre 12 et 45 ans. L'âge minimal de 12 ans a été retenu compte tenu du fait que l'usage de cette médication n'était pas permis avant cet âge pendant la période étudiée.

Pour le premier critère concernant l'intervalle de renouvellement, seuls les sujets ayant fait exécuter au moins deux ordonnances de β 2 agonistes inhalés à longue durée d'action peuvent être retenus.

Pour le critère ayant trait à l'utilisation conjointe de corticostéroïdes, ont été retenus les sujets ayant fait exécuter au moins une ordonnance de β 2 agonistes inhalés à longue durée d'action, puis on a évalué s'il y avait couverture par un corticostéroïde inhalé ou par voie orale pour toute la durée de traitement de l'ordonnance du β 2 agoniste inhalé à longue durée d'action.

Tout comme pour le fichier 1, afin d'éliminer les sujets ayant reçu des β 2 agonistes pour une autre raison que de l'asthme, les analyses ont exclu tout sujet ayant fait usage d'un ou de plusieurs des médicaments suivants: Tobramycine injectable, Acétylcystéine, Épinephrine racémique, ipratropium, antinéoplasique.

Toutefois, les sujets ayant fait usage de corticostéroïdes oraux n'ont pas été exclus, de même que ceux ayant fait usage de fortes doses de corticostéroïdes inhalés puisque c'est

précisément chez ce type de sujets que les β_2 agonistes inhalés à longue durée d'action sont le plus indiqués.

Tous les sujets ayant reçu une quantité de β_2 agonistes inhalés ne correspondant pas à un format unique ont été exclus en raison de la difficulté à estimer la consommation réelle chez ces sujets.

Ces critères d'inclusion et d'exclusion sont ceux utilisés par le CRUM (CRUM rapport final, 1999).

Pour les utilisateurs de β_2 agonistes inhalés à longue durée d'action : formotérol et salmétérol, une période limite de sélection de la première ordonnance a été définie pour la même raison que celle utilisée pour constituer le fichier 1. Afin d'obtenir une période suffisante d'observation du renouvellement des ordonnances de β_2 agonistes inhalés à longue durée d'action ou l'association avec d'autres médicaments, des périodes de sélection des ordonnances ont été fixées à l'intérieur de la période d'étude pour chaque dénomination commune retenue en fonction de la durée de traitement attendue pour une utilisation conforme aux critères. Prenons, par exemple, le salmétérol comme prototype. Sa durée de traitement prévue, compte tenu de son format d'aérosol-doseur contenant 120 doses, est de 30 jours si l'on considère une consommation recommandée de deux inhalations deux fois par jour. Cependant, il a été décidé d'établir l'intervalle de renouvellement entre 25 et 35 jours considérant qu'un intervalle de 10% inférieur ou supérieur à la durée réelle attendue est acceptable.

Période limite de sélection de la première ordonnance.

Formotérol : 1er avril au 26 novembre.

Salmétérol : 1er avril au 26 novembre

La date du début de cette période provient de la prise en considération de la durée habituelle de traitement d'un format unitaire de corticostéroïdes inhalés qui, utilisé sur une base quotidienne, à une posologie de deux fois par jour atteint trois mois. La sélection d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action antérieure au 1^{er} avril n'aurait pas permis de déceler une association existante avec des corticostéroïdes inhalés faute du recul nécessaire. L'écart de 35 jours entre la fin de la période de sélection, soit le 26 novembre et la fin de la période d'observation, soit le 31 décembre, correspond à la "durée d'utilisation prévue" d'un format unitaire de l'un ou de l'autre des trois agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action à laquelle sont additionnés cinq jours de façon à inclure les renouvellements tardifs.

Élimination des cas pour création des fichiers

L'application des critères d'inclusion et d'exclusion et les modalités d'application de ces critères pour la création des fichiers 1 et 2 sur les β_2 agonistes inhalés à courte et à longue durée d'action a eu pour conséquence d'entraîner une importante réduction du nombre de sujets admissibles à l'analyse des critères de bon usage. Nous avons conservé respectivement 8.3 % de notre échantillon en 1996 et 8.4 % en 1997. Toutes les informations concernant cette élimination sont décrites dans les paragraphes qui suivent.

Fichier 1 : pour application des critères de conformité sur les β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action.

Le fichier 1 comportait au départ les sujets du sous-groupe considéré comme assurés toute l'année. Ce groupe comprenait 7,653 cas en 1996 et 11,366 en 1997. De ce nombre, 1,924 sujets en 1996 et 2,813 sujets en 1997 n'ont pu être retenus parce qu'ils

n'avaient consommé aucun β_2 agoniste inhalé à courte durée d'action durant la période étudiée.

Chaque critère d'exclusion n'est pas mutuellement exclusif, de sorte qu'un cas spécifique peut être éliminé pour plus d'une raison. Donc, si l'on fait l'addition de la somme des cas éliminés, celle-ci est supérieure au nombre réel de cas éliminés.

En 1996, 4,062 sujets et 5,895 sujets en 1997 n'ont pu être inclus dans l'étude soit parce qu'ils avaient reçu un format multiple (c'est-à-dire plus d'un aérosol à la fois), soit parce que le moment où l'ordonnance a été servie n'était pas inclus dans la période valide de sélection de l'ordonnance. Ceci représente 58 % de notre élimination en 1996 et 56 % de l'élimination réalisée en 1997.

En 1996, 943 sujets ont été éliminés et 1,076 sujets en 1997 parce qu'ils avaient acquis des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action dans les formes autres qu'aérosol oral (MDI - Metered-Dose Inhaler) et turbuhaleur. Cette exclusion a été appliquée parce que le travail de validation des quantités nous apparaissait ardu compte tenu des multiples dénominations communes et des formats multiples utilisés par les usagers et que chaque catégorie contenait relativement peu de sujets.

En 1996, 1,400 sujets et en 1997, 2,242 sujets ont été éliminés en raison de leur âge (inférieur à 5 ans).

En 1996, 2,030 sujets et en 1997, 3,197 sujets ont été éliminés parce qu'ils n'avaient consommé qu'une ordonnance de corticostéroïdes.

La description ci-haut identifie les raisons de la majeure partie de nos exclusions. Pour les exclusions moins importantes, se rapporter au **Tableau VII** détaillant l'ensemble des exclusions.

Des 5,729 sujets ayant consommé un β_2 agoniste inhalé à courte durée d'action en 1996 durant la période de sélection, nous avons retenu, après avoir appliqué les exclusions, 639 sujets pour l'étude de la conformité aux critères de conformité pour les β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action alors que pour 1997, 957 sujets sur 8,553 sont conservés dans l'étude après application des critères d'exclusion. Le tableau suivant, **Tableau VII**, démontre l'ensemble des cas éliminés pour chaque année.

Tableau VII : élimination des cas pour création du fichier 1 sur les β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action.

	Année	
	1996	1997
Exclusion par catégorie		
Nombre de cas au départ	7 653	11 366
Aucun β_2	1 924	2 813
Tobramycine	1	28
Epinéphrine racémique	0	0
Acétylcystéine	0	0
Ipratropium	117	148
Antinéoplasique	0	0
β_2 agoniste; autres formes	943	1 076
QTE erronée	159	182
< 5 ans	1 400	2 242
CST oraux	1 024	1 633
Format multiple ou QTE non valide	4 062	5 895
Dénomination commune différente	78	115
Doses de CST trop élevées	312	512
Seulement un CST durant l'année	2 030	3 197
Nombre de cas éliminés	6 738	1 005
Nombre de cas restants	639	957

Fichier 2 Pour application des critères de conformité 3 et 4 sur les β 2 agonistes inhalés à longue durée d'action.

Le fichier 2 comportait au départ les sujets du sous-groupe considéré comme ayant été assurés toute l'année. Comme pour le fichier 1, ce groupe comprenait 7,653 cas en 1996 et 11,366 en 1997.

Encore une fois, chaque critère d'exclusion n'est pas mutuellement exclusif de sorte qu'un cas spécifique peut être rejeté pour plus d'une raison.

En 1996, 2,840 cas et en 1997, 4,437 cas ont été éliminés en raison de leur âge (< 12 ans) car les β 2 agonistes à longue durée d'action n'étaient pas indiqués avant cet âge.

Bon nombre de sujets n'avaient consommé aucun β 2 agoniste inhalé à longue durée d'action, soit 7,272 en 1996 et 10,812 en 1997. Les autres critères d'exclusion appliqués sont détaillés dans le **tableau VIII** ci-joint.

Tableau VIII : élimination des cas pour création du fichier 2 sur les β_2 agonistes inhalés à longue durée d'action

Exclusion par catégorie	Année	
	1996	1997
Nombre de cas au départ	7 653	11 366
Aucun β_2 à longue durée d'action	7 272	10 812
Tobramycine	1	28
Acétylcystéine	0	0
Epinéphrine racémique	0	0
Ipratropium	117	148
Antinéoplasique	0	0
QTE erronée	159	182
Âge < 12 ans	2 840	4 437
Date invalide	65	123
Nombre de cas éliminés	7 339	10 935
Nombre de cas restants pour critère 3	38	74
Nombre de cas avec une seule ordonnance	13	17
Nombre de cas restants pour critère 4	25	57

2D) Théophylline

Méthodologie appliquée pour l'analyse des données de la CAPSS concernant les critères sur la théophylline.

Comme pour la phase descriptive de l'étude, deux années différentes ont été étudiées : l'année 1996 (ordonnances exécutées entre le 1er janvier 1996 et le 31 décembre 1996) et l'année 1997 (ordonnances exécutées entre le 1er janvier 1997 et le 31 décembre 1997).

Comme pour l'analyse des β_2 agonistes inhalés, nous n'avons retenu que le sous-groupe de sujets pour lequel une réclamation avait été faite au cours de la première période et au cours de la dernière période de l'année étudiée, afin de s'assurer que la personne avait été présente toute l'année. Les réclamations pouvaient porter sur un médicament

antiasthmatique, un antibiotique ou un antinéoplasique. Seuls les sujets âgés de 5 à 45 ans ont été retenus.

Afin d'éliminer les sujets ayant reçu de la théophylline pour une autre raison que de l'asthme, les analyses ont exclu tout sujet ayant fait usage d'un ou de plusieurs des médicaments suivants au cours de l'année sous étude: tobramycine injectable, acetylcystéine, épinéphrine racémique et ipratropium. Les sujets ayant fait usage d'antinéoplasiques ont été exclus afin d'éliminer les sujets atteints de cancer. Les sujets ayant reçu de la pancrélipase n'ont pas été exclus puisque nous n'avions pas les données à la source, mais nous espérons que le jeu des autres exclusions a pu éliminer la majorité des patients atteints de fibrose kystique.

Pour le critère de conformité # 1 concernant l'indication de la théophylline, seuls les sujets ayant fait exécuter au moins une ordonnance pour une théophylline à longue action sous forme de comprimé au cours de la période du 1^{er} avril au 31 décembre seront retenus. Comme nous nous intéressons à la couverture avec les corticostéroïdes, la période du 1^{er} janvier au 1^{er} avril nous laisse une période d'observation suffisante pour l'écoulement d'une médication de corticostéroïdes inhalés qui aurait débuté dans l'année précédant celle étudiée.

Afin de vérifier la conformité ayant trait à l'utilisation conjointe de corticostéroïdes et de théophylline, les premières ordonnances de corticostéroïdes oraux ou en inhalations peuvent commencer avant (jusqu'à 90 jours) ou à la date de service de l'ordonnance de théophylline.

Pour le critère de conformité # 2 concernant l'intervalle de renouvellement de la théophylline, seuls les sujets ayant fait exécuter au moins deux ordonnances pour une

théophylline à longue action sous forme de comprimé au cours de la période du 1^{er} janvier au 31 décembre de l'année étudiée seront retenus.

Analyse des données.

Pour chaque critère et chaque groupe de sujets, nous avons calculé la proportion (pourcentage) de sujets où l'utilisation était conforme aux critères étudiés. Nous avons également étudié le taux de conformité selon l'âge et la région de résidence.

Pour tous les résultats, le numérateur représente donc le nombre de patients dont l'utilisation était jugée appropriée et le dénominateur représente le nombre de sujets total pour chaque catégorie, le tout étant ramené sur 100.

L'analyse de l'association entre le taux de conformité et les caractéristiques des sujets tels que l'âge et la région de résidence ont été étudiés en utilisant un test de Pearson (χ^2 test).

3) Résultats

3A) Beta2-agonistes inhalés à courte durée d'action.

COMPLIANCE WITH EXPERT GUIDELINES: SHORT-ACTING BETA-AGONISTS STILL OVERUSED.

M. Labrecque*, C. Laurier, F. Champagne**, W. Kennedy**, M. Paré**, and A. Cartier*

*Chest Department, Sacre-Cœur Hospital, 5400 Gouin West, Montreal (Quebec) Canada H4J 1C5

**Groupe de recherche interdisciplinaire en santé, University of Montreal, 2375, Chemin Côte Sainte-Catherine, Montreal (Quebec) Canada H3T 1A8

Corresponding author's name : Dr Manon Labrecque, Chest Department, Sacre-Cœur Hospital, 5400 Gouin West, Montreal (Quebec) Canada H4J 1C5
Tel : 514 338 2162 – fax : 514 338 3699 - manon.labrecque1@sympatico.ca

Keywords: asthma management, Consensus guidelines, asthma drug therapy

ABSTRACT

Canadian asthma guidelines recommend that inhaled steroids (IS) be added when short-acting beta2-agonist (SBA) are needed daily .

Objectives: Data base analyse to determine adherence to asthma guidelines concerning (SBA) utilisation in 5- to -45-year olds asthmatics subjects in Québec province.

Materials and methods:

We analyzed 1996 and 1997 claims submitted to private insurance plans by 5- to -45-year olds in Québec province. Individuals who received a SBA were selected, and their subsequent acquisition was monitored for up to 9 months. Compliance was said to exist if the quantity of SBA acquired corresponded to an average daily dose of two puffs or less.

Results:

In 1996, compliance was found for 74.4% of the 394 patients who received a SBA without IS compared to 70.7% for 593 patients in 1997. If we consider those who received an IS at low to moderate doses, compliance was 51% for 375 patients in 1996 and 57.6% for 254 patients in 1997. If we exclude patients who did not renew their SBA, compliance drops to 46.3% for 1996 and 34.3% for 1997 (29.4% and 37.6% respectively for those with IS).

Conclusions:

Our results indicate that adherence to asthma guidelines concerning (SBA) is poor and they are still over-used and even more so among IS users, which might be explained by under-treatment or poor compliance.

INTRODUCTION:

Asthma affects 5 to 10% of the population, although some studies suggest that these numbers underestimate its prevalence (1). Asthma is a chronic disease with most of its morbidity and mortality resulting from acute exacerbations. In 1990, there were 463,500 asthma-related hospitalizations in the United States. It was estimated that approximately 1% of all US health-care costs (approximately \$6.2 billion) was spent on asthma-related health care during 1990. Hospitalization charges alone exceeded \$2.6 billion (2). The same year, a study done in Canada on the direct and indirect costs of asthma estimated the total cost at \$648 million per year. The single largest component of direct cost was the cost of drugs (\$124 million) (3).

Despite the fact that we now understand the basic pathophysiology of asthma better, its prevalence is still rising (4). Asthma is an inflammatory disease of the airway. Even when asthma is mild, airway inflammation remains an important feature, and there is evidence of a causal relationship between the presence of inflammatory cells and the development of airway hyperresponsiveness.

Because of the increase in asthma prevalence and asthma-related costs, practice guidelines are being developed to standardize the management of asthma with the aim of improving care and safely reducing health-care costs (5). Treatment has been aimed at

long-term improvement with avoidance of trigger factors by controlling the environment whenever possible. The pharmacological approach is based on the treatment of inflammation with inhaled steroids, coupled with symptom control by intermittent bronchodilator usage. All consensus documents have stressed the importance of patient education. Recommendations have included teaching patients about the nature of asthma, its inciters and inducers, treatment goals, means of achieving control and preventing deterioration, effects of medication and side-effects, measurements of peak expiratory flow rates, and the use of action plans (6).

These guidelines are currently considered the standard of care for patients with asthma in many industrialized countries; that is why in the last few years, many studies have been conducted to determine adherence to these recommended guidelines. A recent study published in 1998 (7) and conducted in a large health maintenance organization in California has shown that adherence to National Asthma Management Guidelines was poor. An analysis of the data from survey whose sample consisted of 5,580 members with asthma, showed that 72% of respondents with severe asthma reported having a steroid inhaler, while only 54% of these patients used it daily. Furthermore, the results showed that some of the variation in rates of emergency-department visits and hospitalizations might be explained by the underuse of preventive medication, which is not surprising. Other studies have also demonstrated that there is proportionally lower use of emergency and hospital services by those patients treated in accordance with asthma guidelines (8-9).

The objective of this study is to evaluate short-acting beta-2 agonists use in relation to the proposed guidelines in the Quebec asthmatic population aged from 5 to 45 years owned private insurance plans for drug. The consensus, which has been widely distributed

among medical practitioners, defines treatment guidelines for asthma. There can be no question of the value of determining the true impact of consensus and guidelines on actual medical practice.

Material and Methods

Study Subjects

This study includes all patients aged between 5 and 45 years for whom at least one asthma medication claim was submitted either in 1996 or 1997. A cut-off age of 45 years was set in order to exclude patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease.

The application of the criteria implies a longitudinal analysis and thus requires that only subjects admissible throughout the year be retained. As the CAPSS* (Centre d'autorisation des paiements des services de santé) was unable to provide the data pertaining to the duration of coverage used to control for the period of admissibility, the study year was divided into three 4-month periods. The study was restricted to the subgroup of patients for whom a claim was submitted during the first period and the last period of the year under study. This group was made up of 7,653 subjects in 1996 and 11,366 subjects in 1997.

In order to exclude subjects who had received beta-2 agonists for indications other than asthma, the analysis has excluded all subjects that had received any of the following: injectable tobramycin, acetylcysteine, racemic epinephrine, ipratropium or antineoplastics.

In addition, all subjects who had received a quantity of beta-2 agonists not corresponding to a single format were excluded due to the difficulty in estimating true consumption by

these subjects. Indeed some subjects obtain more than one MDI at a time, one for their primary residence and another for their secondary residence. In such cases, it cannot be assumed that both MDIs would have been consumed by the time refills are obtained. Subjects receiving beta-2 agonists in dosage forms other than metered-dose inhaler (MDI) or turbuhalers were not included in the analysis.

In order to exclude subjects with severe asthma for whom early refills might be acceptable in the light of the severity of illness, the analysis did not include any subjects who had used oral corticosteroids during the period from April 1 to December 31, or high doses of inhaled corticosteroids during the period covered by the β_2 agonist prescription targeted for the analysis (defined as the equivalent of more than 800 mcg/day of beclomethasone for 5- to 11-year-olds or more than 1000 mcg/day for subjects 12 years old or more).

Study design

To evaluate short-acting beta-2 agonists use, we analysed a computerized database of refund claims submitted to a group of private insurers. Population-based retrospective drug utilization review using a computerized database of refund claims submitted.

Methods

For the purpose of our analysis we have used the criteria established by the Comité de revue d'utilisation des médicaments (CRUM). This Committee was established by the Government of Quebec by virtue of the 1996 *Loi sur l'assurance-médicament*. Its mandate includes the promotion of proper drug use, notably by conducting drug utilization reviews.

The criteria we used were elaborated in the spring of 1998 by a group of asthma experts from Quebec mandated by the CRUM. For the short-acting beta-2 agonists, criteria are based on the Canadian Consensus on Asthma Treatment (5).

This analysis focused on subjects who have had one prescription filled for a short-acting beta-2 agonist (fenoterol, pirbuterol, salbutamol, terbutaline) in the form of an oral aerosol or turbuhalor during the period from April 1 to June 30 for terbutaline, from April 1 to August 15 for pirbuterol, or from April 1 to September 30 for salbutamol and fenoterol. These dates were chosen to allow, a follow-up period, for each year that was sufficiently long to detect early refills. The duration of the follow-up period was based on the expected duration of a unit-of-use container administered at a dose corresponding to two inhalations of salbutamol per day. According to the treatment guidelines followed, an acceptable refill interval may be 10% shorter than the expected duration of that same unit-of-use container. Consequently, the minimum refill interval is 180 days for terbutaline, 135 days for pirbuterol and 90 days for salbutamol and fenoterol (see **Table 1**).

Subjects were assigned to one of two groups: those who had not submitted a claim for an inhaled corticosteroid; and those who had received at least two corticosteroid prescriptions during the year under study.

Table 2 below contains criteria established by the CRUM and adopted in our analysis of conformity to the asthma treatment guidelines.

Results :**Short-Acting Beta-2-Agonists.**

Of the 7,653 subjects for whom one asthma medication claim was submitted and who were eligible throughout 1996 and the 11,366 subjects meeting the comparable criteria for 1997, 5,729 (74.8%) subjects in 1996 and 8,553 (75.2%) subjects in 1997 had used a short-acting beta-2 agonist during the period selected for inclusion. Exclusion criteria are not mutually exclusive with the result that a particular case might be excluded on the basis of several criteria. Exclusions totalling 4,062 subjects in 1996 and 5,895 subjects in 1997 were a result of the subject receiving multiple MDIs at one time, or because refill execution occurred outside of the valid prescription selection period. Failure to meet these two criteria accounted for 58% of exclusions in 1996 and 56% in 1997.

As well, 943 subjects in 1996 and 1,076 subjects in 1997 were excluded because they had received short-acting β_2 agonists in dosage forms other than oral aerosols (MDI - Metered-Dose Inhaler) or turbuhaler. In 1996, 1,400 subjects and in 1997 2,242 subjects were excluded as a result of their age (less than 5 years).

An additional 2,030 subjects in 1996 and 3,197 subjects in 1997 were excluded because they had executed only one corticosteroid prescription.

The foregoing identifies the majority of exclusions used in our study.

Applying the aforementioned exclusion criteria, and restricting beta-2 agonist prescriptions to a single format used during the selected period, 394 subjects who had not received any inhaled corticosteroid and 254 subjects who had received at least two inhaled corticosteroid prescriptions were subjected to the short-acting beta-2-agonist

refill conformity criteria during 1996. In 1997, the corresponding numbers were 593 and 375, respectively.

Fig 1. reports conformity results. In 1996, of the 394 subjects who had received a short-acting beta-2-agonist prescription during the study period without an inhaled corticosteroid, 74.4% had an acquisition profile compatible with a utilization of two inhalations per day or less and therefore met the treatment guideline criteria. In 1997, the proportion of treatments conforming was 70.7%. These conformity rates are due in part to the fact that for each year studied, a large number of users did not have their prescriptions refilled during the remaining portion of the year.

Restricting the analysis to subjects who had their prescriptions refilled during the year, the conformity rate decreases to 46.3% for 1996 and to 34.3% for 1997 (see Fig. 2).

Among subjects who had received inhaled corticosteroids (i.e., at least two prescriptions at a dose not exceeding 1000 mcg/day), conformity to short-acting beta-2 agonist utilization was lower at 51% in 1996 and 57.3% in 1997 (see Fig. 3).

This might be explained in part by the severity of the asthma in these subjects, by a sub-therapeutic dose of the inhaled corticosteroid or by a poor compliance to the anti-inflammatory therapy.

Once again, when the analysis focuses on subjects who had actually refilled their inhaled beta-2-agonist prescription, conformity rates drop to 29.4% for 1996 and 37.6% for 1997.

Discussion.

The analysis reveals that 25 to 30% of subjects who had received short-acting inhaled beta-2 agonists without inhaled corticosteroids get their prescription refilled too early. These rate however, apply to a group of subjects, some of whom have had only one

prescription. One could criticize the diagnosis of asthma in these subjects. In fact, among users who had received at least two prescriptions for short-acting inhaled beta-2 agonists targeted by the study, over-utilization was more frequent.

Early refills are common among subjects using inhaled short-acting beta-2 agonists with inhaled corticosteroids, suggesting a maladjusted dose of corticosteroids or non-compliance to the treatment.

Results regarding conformity to refill criteria of short-acting inhaled beta-2 agonists suggest that in the case of a non-negligible proportion of patients, we observed an under-utilization of inhaled corticosteroids; some patients not receiving corticosteroids should receive them, while others already receiving them should receive a higher dose.

In general terms, results indicate that asthma therapy is not optimal among our group of subjects. This may be attributed in part to the behaviour of practitioners and patients. The literature highlights the practitioners tendency to under-estimate asthma severity and to underuse inhaled corticosteroids (10-11). Patient behaviour might also explain the high rate of non-conformity; in fact, reports indicate that less than 50% of asthmatics are compliant with medical directives and follow the recommended treatment plan (12-13). In particular, deficient knowledge regarding asthma and its treatment are believed to be contributing to non-compliance (14).

Finally, the financial contribution assumed by the patient in purchasing these medications might hinder compliance with treatment, particularly in the cases of the more expensive medications and in those that do not provide an immediate effect, such as inhaled corticosteroids.

As is the case with all studies relying on administrative databases, the current study has certain limits. For example, the absence of a diagnostic leads us to presume a diagnosis

of asthma based on the use of asthmatic medication. Restricting the analysis to subjects aged 5 to 45 years considerably increases the likelihood that this presumption is correct. Also, the database used did not contain clinical information to accurately assess severity of asthma. The impossibility of determining the duration of eligibility of the insured and the impossibility of determining whether a subject was insured for the whole year has led us to limit our conformity analysis to a restrained sub-group of beneficiaries. Finally, it must be noted that medication consumption is not measured directly but rather is estimated from dispensed medication. So, we are aware that daily dosage of medication may have been underestimated because the data source used did not include samples that were given to patients by physicians.

REFERENCES:

1. NCHS. National Health Interview Survey. Hyattsville, Md: US Department of Health Service, Center for disease Control, 1980-87.
2. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992; 326 :862-66.
3. Krahn MD, Berka C, Langlois P, Detsky AS. Direct and indirect cost of asthma in Canada, 1990. *Can Med Assoc J* mar. 15, 1996; 154 (6).
4. Sears MR. Epidemiologic trends in asthma. *Can Resp J* 1996; 3 :261-267.
5. Ernst P, FitzGerald JM, Spier S. Canadian Asthma Consensus Conference Summary of Recommendations. *Can Respir J* 1996; 3 :89-100.
6. Boulet LP, Chapman KR, Green L, FitzGerald M. Asthma Education. *Chest* 1994; vol 106; 4; oct 184s-196s.
7. Legorreta AP, Christan-Herman J, O'Connor RD, Hasan MM. Compliance with National Asthma Management Guidelines and Specialty Care. *Arch Intern Med.* 1998; 158 :457-464.
8. Nestor A, Calhoun AC, Dickson M, Kalik CA. Cross-sectional analysis of the relationship between national guideline recommended asthma drug therapy and emergency/hospital use within a managed care population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998 Oct; 81(4):327-30.
9. Laumann JM; Bjornson DC. Treatment of medicaid patients with asthma: comparison with treatment guidelines using disease-based drug utilisation review methodology. *Ann Pharmacother* 1998 Dec; 3(12):1290-4.
10. Baldwin DR, Ormerod LP, Madkay AD. Change in hospital management of acute severe asthma by thoracic and general physicians in Birmingham and Manchester during 1978 and 1985. *Thorax*;1990:130-134.
11. Bauman A, McKenzie DK, Young L. Asthma education ; the perception of family physicians. *J Asthma*; 27(6):385-392.
12. Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. (1995) The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Resp J*; 8:899-904.
13. Partridge MR.(1995) Delivering optimal care to the person with asthma: what are the key components and what do we mean by patient education? *Eur Resr J* ; 8:298-305.

14. Pauwells R (1995). Non-compliance due to lack of understanding about asthma and the need for preventive treatment. *Eur Resp Rev*; 5(28):173-5.

Table 1: Duration of a Canister of the Short-Acting Beta-2 Agonists for Inhalation administered at a dose corresponding to two inhalations of salbutamol per day.

Generic Name	Format	No. of inhalations equivalent to 2 inhalations of salbutamol	Duration of a canister on the basis of a daily dose equivalent to 2 inhalations of salbutamol
Fenoterol	200 inh	2	90 days
Pirbuterol	300 inh	2	135 days
Salbutamol	200 inh	2	90 days
Terbutaline	200 inh	1	180 days

Table 2 : Conformity Criteria for Short-acting Beta-2 agonists**Subjects with no inhaled corticosteroid use**

- A treatment is conforming with the guidelines if the refill interval between the targeted prescription and the following refill corresponds to a maximum consumption rate of two inhalations per day.*
- There is non-conformity if the refill interval between the targeted prescription and the subsequent refill corresponds to a consumption rate in excess of two inhalations per day.

Subjects with inhaled corticosteroid use

- A treatment is conforming if the refill interval between the targeted beta-2 agonist prescription and the subsequent refill (if applicable) corresponds to a maximum consumption of two inhalations per day, and if the inhaled corticosteroid dose (in beclomethasone equivalents) is less than 800 mcg/day for subjects 5 to 11 years old or less than 1000 mcg/day for subjects 12 years or older.
- A treatment is non-conforming if the refill interval between the targeted beta-2 agonist prescription and the subsequent refill (if applicable) corresponds to a maximum consumption of two inhalations per day, and if the inhaled corticosteroid dose (in beclomethasone equivalents) is less than 800 mcg/day for subjects 5 to 11 years old or less than 1000 mcg/day for subjects 12 years or older.
- in salbutamol equivalent (see table 1).

Legends to figure:

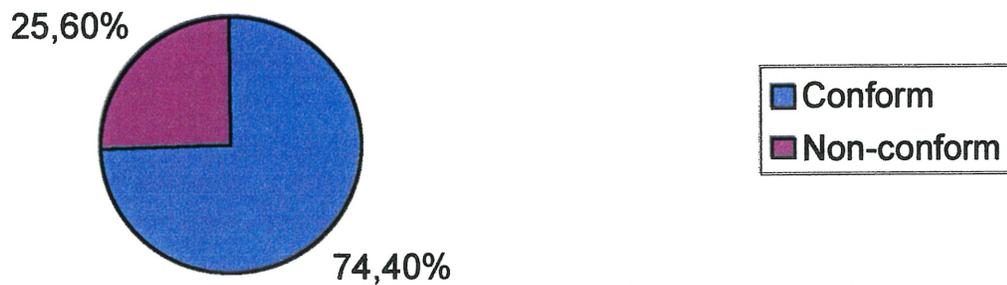
Figure 1. Percentage of subjects who had received at least one prescription of a short-acting beta-2-agonist during the study period without an inhaled corticosteroid, and met the treatment guideline criteria (acquisition profile compatible with an utilization of two inhalations per day or less of a short-acting agonist) year 1996 and 1997.

Figure 2. Percentage of subjects who had received at least two prescriptions of a short-acting agonist during the study period without an inhaled corticosteroid, and met the treatment guideline criteria. (acquisition profile compatible with an utilization of two inhalations per day or less of a short-acting agonist.) year 1996 and 1997.

Figure 3. Percentage of subjects who had received at least one prescription of a short-acting beta-2-agonist during the study period with an inhaled corticosteroid, and met the treatment guideline criteria (acquisition profile compatible with an utilization of two inhalations per day or less of a short-acting β_2 agonist.) year 1996 and 1997.

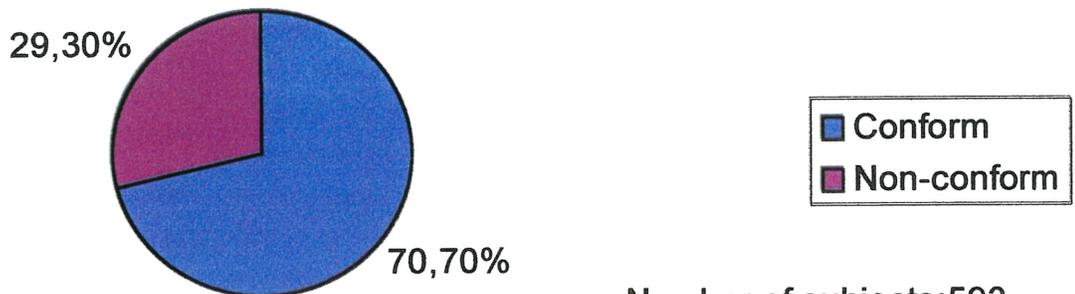
FIG.1 : Conformity Criteria for Short-acting Beta-2 agonists use for Subjects without inhaled corticosteroid.

% of Conformity for short-acting B2-agonists without inhaled corticosteroid



Number of subjects:394
year:1996

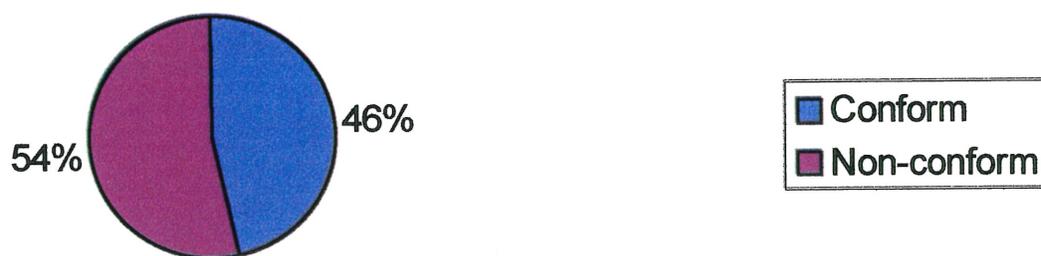
% of Conformity for short-acting B2-agonists without inhaled corticosteroid



Number of subjects:593
year:1997

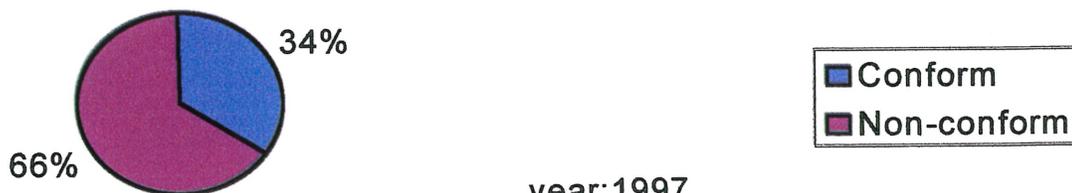
FIG.2 : Conformity Criteria for Short-acting Beta-2 agonists use for subjects without inhaled corticosteroid .Subjects who had at least 1 prescriptions of B2-agoniste refilled during the year

% of conformity for short acting B2-agonistes without inhaled corticosteroide:Subjects who had at least 1 prescription of B2 refilled during the year



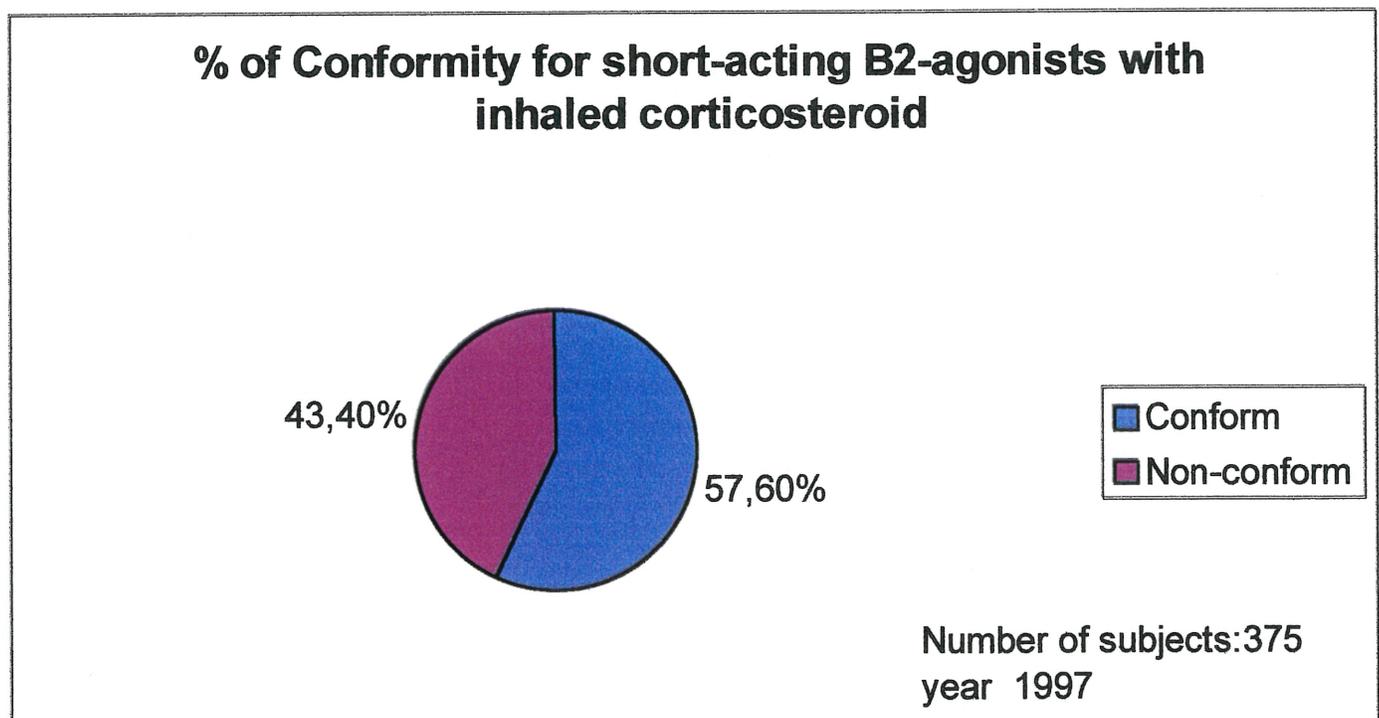
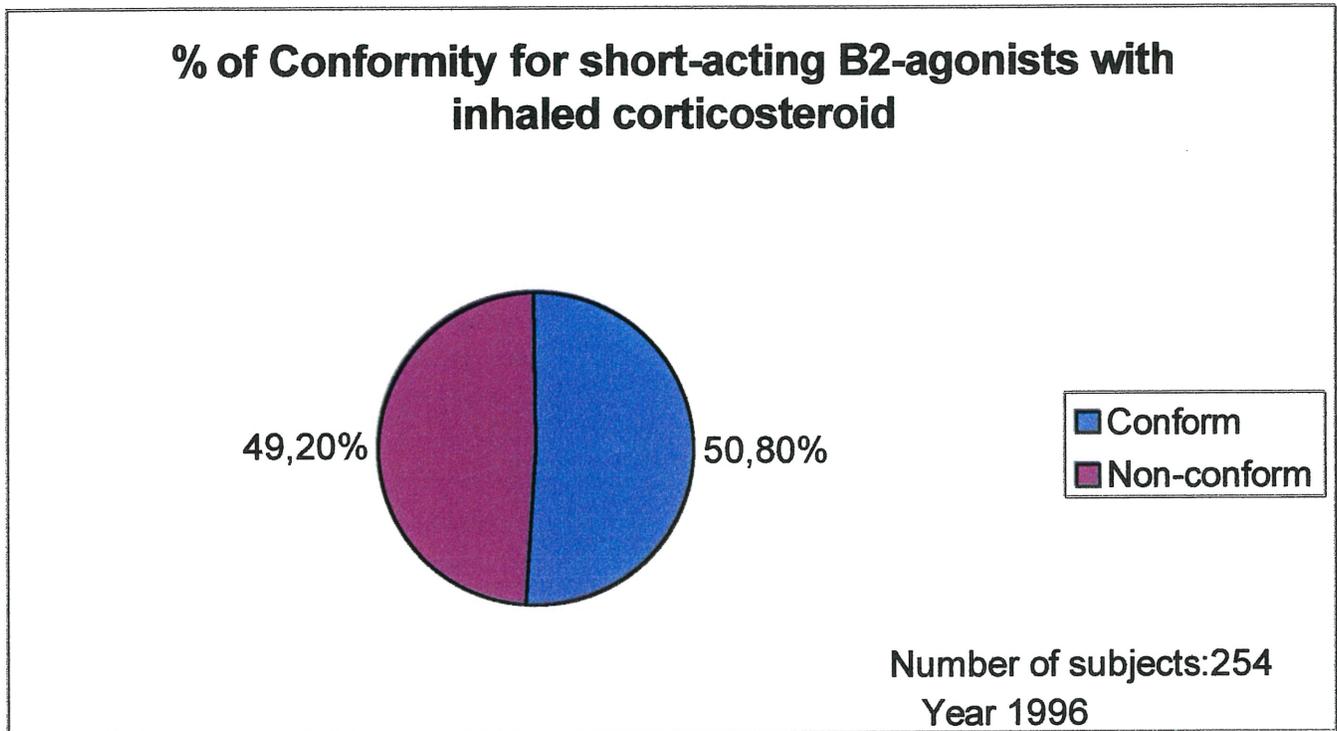
year:1996
Nb of subjects:188

% of conformity for short acting B2-agonistes without inhaled corticosteroide:Subjects who had at least 1 prescription of B2 refilled during the year



year:1997
Nb of Subjects:264

FIG 3 : Conformity Criteria for Short-acting Beta-2 agonists use for subjects with inhaled corticosteroid



β 2 agonistes inhalés à courte durée d'action; résultats complémentaires

Taux de conformité selon l'âge

Le **tableau IX** suivant rapporte le taux de conformité selon l'âge. En 1997, les taux de conformité sont plus élevés chez les 5-14 ans. Le même phénomène est noté dans l'étude du CRUM.

Tableau IX : Conformité au critère de renouvellement de β 2 agonistes inhalés à courte durée d'action selon l'âge.

Catégorie d'âge	1996	1996	1997	1997
	Sans Cst % Nombre	Avec Cst % Nombre	Sans Cst % Nombre	Avec Cst % Nombre
5-14	83 94	58,5 106	86,6 119	73,0 152
15-24	72,6 95	46,7 28	64,6 130	49, 53
25-34	65,6 90	51,4 37	68,6 156	43,5 62
35-45	75,7 115	42,0 81	66,5 188	48,1 108
	P = .06	P = .15	P < .05	P < .05

Les données ont été réanalysées en ne conservant que les sujets ayant consommé au moins deux β 2 agonistes inhalés. Les résultats demeurent en faveur d'un taux de conformité supérieur chez les 5-14 ans, P < .05.

Le **tableau X** suivant démontre les résultats.

Tableau X : Conformité au critère de renouvellement de $\beta 2$ agonistes inhalés à courte durée d'action selon l'âge. Sujets ayant utilisé au moins deux $\beta 2$ agonistes inhalés durant la période étudiée.

% de sujets conformes	1996	1996	1997	1997
	Sans Cst % Nombre	Avec Cst % Nombre	Sans Cst % Nombre	Avec Cst % Nombre
5-14 ans	52 33	39 74	58% 38	54% 92
15-24 ans	45 47	27 22	25 61	29 45
25-34 ans	31 45	28 25	32 72	23 57
35-45 ans	55 63	17 58	33 94	26 98
	P = .08	P <.05	P <.05	P < .05

On peut alors se demander si la dose moyenne de corticostéroïdes inhalés est plus élevée ou plus adéquate chez l'enfant pour expliquer un taux de conformité plus élevé face à l'utilisation des $\beta 2$ agonistes inhalés. On a donc calculé la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés en fonction de l'âge. Celle-ci est répertoriée dans le tableau suivant (voir **Tableau XI**).

Tableau XI : Dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés (en mcg) selon l'âge. Sujets conformes et non conformes.

Groupes d'âge (ans)	Dose quotidienne moyenne μg			
	1996 Sujets conformes	1996 Sujets non conformes	1997 Sujets conformes	1997 Sujets non conformes
5-14	203	226	205	245
15-24	168	314	271	360
25-34	260	261	305	358
35-45	359	353	345	449

Selon le Consensus, la dose recommandée pour l'enfant de moins de 12 ans est de 200 à 800 $\mu\text{g}/\text{jour}$, alors que la dose recommandée est de 400 à 1000 $\mu\text{g}/\text{jour}$ chez les sujets de 12 ans et plus. Donc, si l'on calcule l'intervalle de confiance pour la dose quotidienne moyenne pour chaque catégorie d'âge, l'on constate que les catégories des 15-24 ans et des 25-34 ans ont un intervalle de confiance pour la dose moyenne qui est complètement en dehors des doses recommandées (voir tableau XII).

Tableau XII : Intervalle de confiance pour la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés (en mcg) selon l'âge. Sujets conformes et non conformes.

1996 conformes				IC(moyenne) à 95%	
	Moyenne	Écart-Type	n	borne inférieure	borne supérieure
5-14ans	203,4358	202,0641	64	153,9300955	252,9415045
15-24ans	168,8014	137,1382	14	* 96,96401773	240,6387823
25-34ans	260,9719	167,6227	20	*187,5080127	334,4357873
35-45ans	359,2237	254,5562	36	276,0686747	442,3787253

1996 non-conformes				IC(moyenne) à 95%	
	Moyenne	Écart-Type	n	borne inférieure	borne supérieure
5-14ans	226,2604	167,6222	45	177,2846212	275,2361788
15-24ans	314,1974	219,7962	16	206,497262	421,897538
25-34ans	261,5228	119,9416	18	*206,1126078	316,9329922
35-45ans	353,3794	256,364	49	281,59748	425,16132

1997 conformes				IC(moyenne) à 95%	
	Moyenne	Écart-Type	n	borne inférieure	borne supérieure
5-14ans	205,9304	176,1647	112	173,304241	238,556559
15-24ans	271,7237	234,6074	26	*181,5435187	361,9038813
25-34ans	305,3199	237,6964	28	*217,2759213	393,3638787
35-45ans	345,5533	258,6565	54	276,563865	414,542735

1997 non-conformes				IC(moyenne) à 95%	
	Moyenne	Écart-Type	n	borne inférieure	borne supérieure
5-14ans	245,3551	194,0887	42	186,6559683	304,0542317
15-24ans	360,3679	249,5384	27	266,2414726	454,4943274
25-34ans	358,8281	246,2693	38	280,5257946	437,1304054
35-45ans	449,2029	221,711	61	393,564018	504,841782

* en dehors de la dose recommandée qui est entre 400-800 mcg pour ce groupe d'âge

Taux de conformité selon la région

Le taux de conformité pour les différents critères a été analysé en fonction des diverses régions de la pharmacie où le médicament a été dispensé. Pour ces analyses, les régions de Laval et de la Montérégie ont été regroupées sous l'étiquette «Banlieue de Montréal». Les régions du Bas Saint-Laurent, de la Gaspésie, du Saguenay et du Lac-St-Jean constituent le groupe "Est, Nord-Est". Les régions de la Mauricie, des Bois-Francs, de la

Chaudière et de l'Estrie ont été réunies dans le groupe "centre" et celles de l'Outaouais, de l'Abitibi, des Laurentides et de Lanaudière dans le groupe "Ouest, Nord-Ouest".

Sauf pour la région de Montréal qui est sous-représentée parce qu'elle représente 12 à 15% des utilisateurs alors qu'elle compte 25% de la population québécoise (Laurier C., 1999), la répartition des utilisateurs par région est assez représentative.

Les tableaux XIII à XVI suivants mettent en évidence les taux de conformité en regard des critères sur les β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action, avec et sans corticostéroïdes inhalés pour les différentes régions pour l'ensemble des résultats. On ne note pas de différence significative au taux de conformité entre les régions.

Tableaux XIII : Sujets ayant reçu au moins une ordonnance de β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action sans corticostéroïdes inhalés – 1996.

1996		
Régions	% de conformité	Nombre de sujets
Banlieu de Montréal	70.6%	85
Est/Nord-Est	70.7%	58
Québec	74.1%	54
Centre	75.3%	89
Ile Montréal	77.8%	45
Ouest/Nord-Ouest	80%	60

$\chi^2 = .79$

Tableaux XIV : Sujets ayant reçu au moins une ordonnance de β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action sans corticostéroïdes inhalés – 1997.

1997		
Régions	% de conformité	Nombre de sujets
Banlieu de Montréal	67.2%	128
Est/Nord-Est	70.6%	68
Québec	72.1%	86
Centre	74.1%	112
Ile Montréal	66.3%	98
Ouest/Nord-Ouest	74.3%	101

$\chi^2 = .77$ Ces différences ne sont pas significatives $p > .05$

Tableau XV: Sujets ayant reçu des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action avec au moins deux ordonnances d'un corticostéroïde inhalé au cours de la période étudiée – 1996.

1996		
Régions	% de conformité	Nombre de sujets
Banlieu de Montréal	53.7%	54
Est/Nord-Est	45.7%	46
Québec	46.4%	28
Centre	46.6%	58
Ile Montreal	56.0%	25
Ouest/Nord-Ouest	58.1%	43

$$\chi^2 = .70$$

Tableau XVI : sujets ayant reçu des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action avec au moins deux ordonnances d'un corticostéroïde inhalé au cours de la période étudiée – 1997.

1997		
Régions	% de conformité	Nombre de sujets
Banlieu de Montréal	67.9%	84
Est/Nord-Est	59.1%	66
Québec	48.0%	50
Centre	52.8%	72
Ile Montréal	55.1%	49
Ouest/Nord-Ouest	57.4%	54

$$\chi^2 = .27$$

Ces différences ne sont pas significatives $p > .05$

3B) β2 agonistes inhalés à longue durée d'action.

Fichier 2 : pour application des critères de conformité 3 et 4 sur les β2 agonistes à longue durée d'action.

Le fichier 2 comportait au départ les sujets du sous-groupe considéré comme ayant été couverts toute l'année. Comme pour le fichier 1, ce groupe comprenait 7,653 cas en 1996 et 11,366 en 1997.

Encore une fois, chaque critère d'exclusion n'est pas mutuellement exclusif, de sorte qu'un cas en particulier peut être rejeté pour plus d'une raison.

Deux mille huit cent quarante cas en 1996 et 4,437 cas en 1997 ont été éliminés en raison de leur âge (< 12 ans) car les β2 agonistes à longue durée d'action n'étaient pas indiqués avant cet âge durant la période étudiée.

Bon nombre de sujets n'avaient consommé aucun β2 agonistes à longue durée d'action; soit 7,272 en 1996 et 10,812 en 1997. Les autres critères d'exclusion appliqués sont détaillés dans le tableau ci-joint.

Intervalle de renouvellement du β2 agoniste à longue durée d'action.

Des 25 personnes évaluées en 1996, 16% seulement montrent une utilisation conforme au critère d'intervalle de renouvellement du β2 agoniste inhalé à longue durée d'action.

Pour 1997, des 57 sujets évalués, 14% seulement montrent une utilisation conforme à ce critère, ce qui est comparable à la situation de 1996. Rappelons que l'utilisation est jugée conforme si l'intervalle de renouvellement du β2 agoniste inhalé à longue durée d'action varie de 25 à 35 jours, compte tenu des quantités généralement dispensées par les pharmaciens et des recommandations d'usage régulier de ce médicament. La moyenne de délai pour le renouvellement du β2 agoniste inhalé à longue durée d'action

dans le groupe non conforme s'établit à 79,2 jours, ce qui témoigne de la présence d'un important problème d'adhérence à cette médication chez ce groupe d'utilisateurs. On ne retrouve pas de différence significative du taux de conformité selon l'âge ou la région.

Association du β 2 agoniste inhalé à longue durée d'action avec un corticostéroïde inhalé ou administré par voie orale.

Rappelons que l'utilisation est jugée conforme si la première ordonnance (formotérol ou salmétérol) sélectionnée est entièrement couverte par un corticostéroïde inhalé ou par voie orale.

Pour l'année 1996, on retrouve 38 utilisateurs. De ce groupe, 34,2 % seulement montrent une utilisation conforme au critère de couverture du β 2 agoniste inhalé à longue durée d'action par un corticostéroïde inhalé ou oral.

Pour l'année 1997, on remarque une augmentation du nombre d'utilisateurs de β 2 agonistes à longue durée d'action, leur nombre étant passé de 38 en 1996 à 74 en 1997.

Le taux de conformité est passé à 41,9 %.

Les résultats concernant les deux critères d'utilisation des β 2 agonistes inhalés à longue durée d'action sont présentés dans le **tableau XVII** qui suit.

Tableau XVII : Conformité aux critères de renouvellement et de couverture de corticostéroïdes pour les β 2 agonistes inhalés à longue durée d'action.

	1996		1997	
	Renouvellement	Couverture avec Cst	Renouvellement	Couverture avec Cst
% de sujets conforme	16	34,2	14	41,9

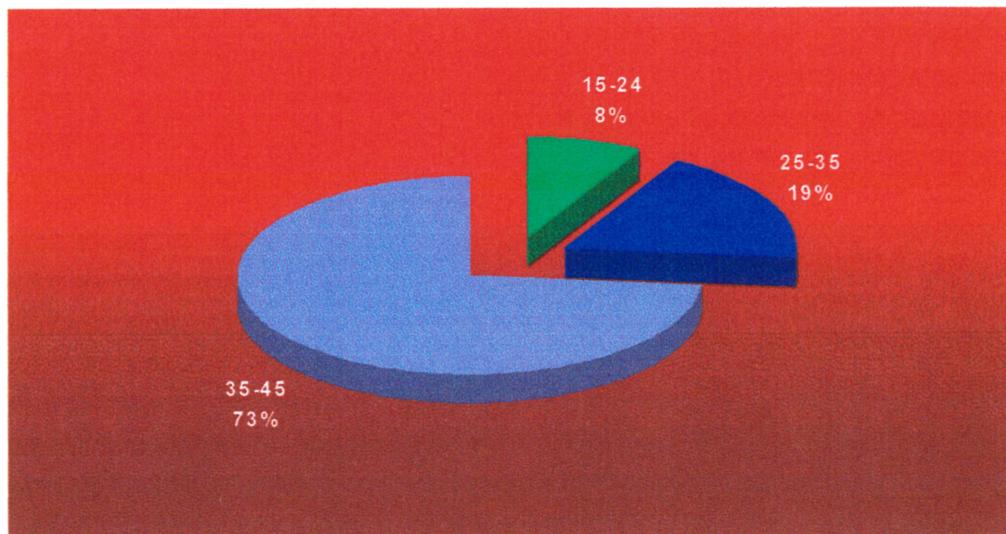
3C) Théophyllines

Résultats

Pour l'année 1996, 75 sujets ont été retenus pour analyse. De ce nombre, 73% était âgés entre 35 et 45 ans, 19% avait entre 25 et 35 ans et 8% des sujets avaient entre 15 et 25 ans (voir **Figure 1**). Les comprimés de théophylline à longue action n'étant pas recommandés avant l'âge de 12 ans, l'indication selon l'âge est donc bien appliquée.

Figure 1

Théophylline;répartition des utilisateurs selon l'âge, 1996



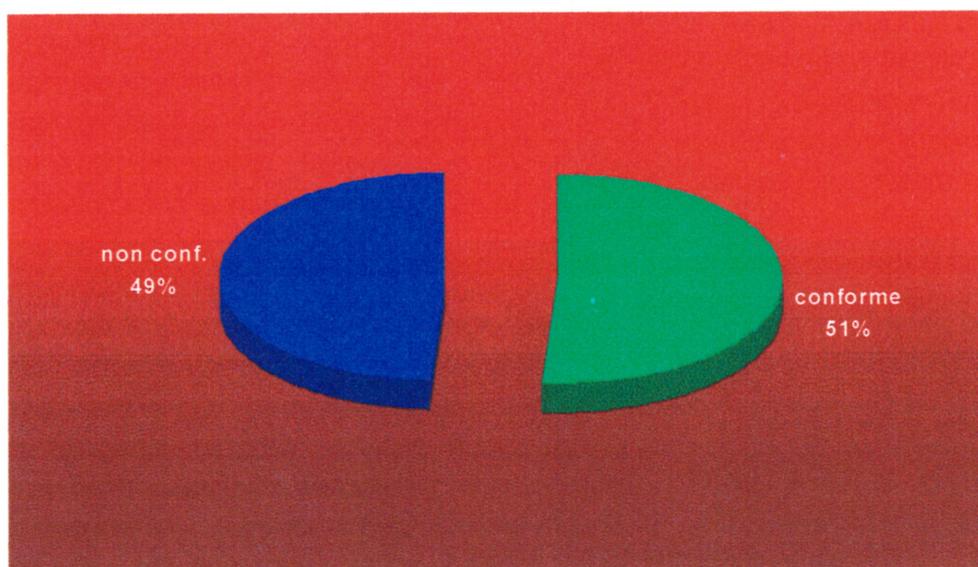
Critère de conformité # 1 : Association de la théophylline avec un corticostéroïde inhalé ou administré par voie orale.

- Il y a conformité si la première ordonnance (de théophylline à longue action) sélectionnée est associée à au moins une ordonnance de corticostéroïdes inhalés ou par voie orale retrouvée dans les 90 jours précédents.
- Il y a non-conformité si la première ordonnance (de théophylline à longue action) sélectionnée n'est pas associée à au moins une ordonnance de corticostéroïdes inhalés ou par voie orale retrouvée dans les 90 jours précédents.

Pour l'année 1996, 51% des ordonnances respectaient le critère de conformité 1. (voir **Figure 2**). Il n'y avait pas de différence significative du taux de conformité selon la région étudiée.

Figure 2

1996: Critère de conformité 1. Association de la théophylline avec un corticostéroïde inhalé ou oral



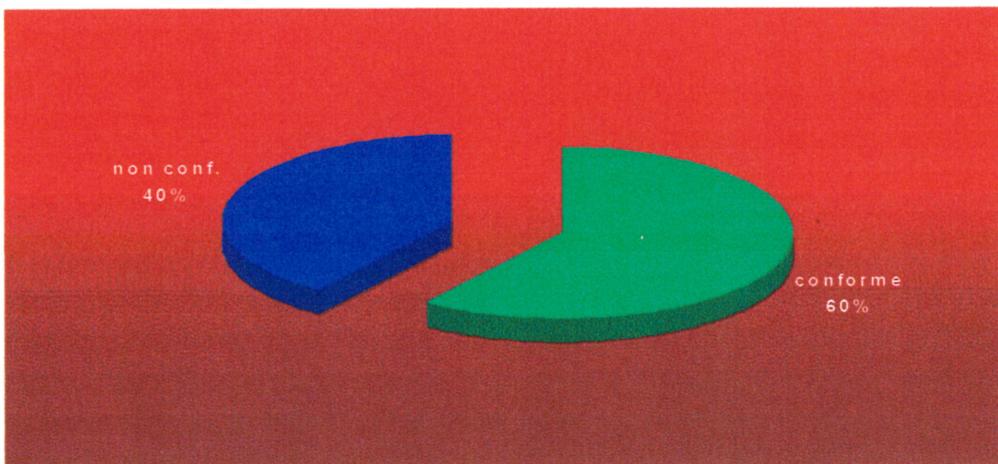
Pour l'année 1997, 94 sujets ont été retenus pour analyse. De ce nombre, 79% étaient âgés entre 35 et 45 ans. Seize pour cent avait entre 25 et 35 ans et 5% des sujets avaient entre 15 et 25 ans.

Pour l'année 1997, 60% des ordonnances respectaient le critère de conformité 1. C'est donc dire que dans 40% des cas, la théophylline n'était pas associée à un traitement de corticostéroïdes et avait donc été prescrite comme traitement de première ligne (voir

Figure 3). Il n'y avait pas de différence significative du taux de conformité selon la région étudiée.

Figure 3

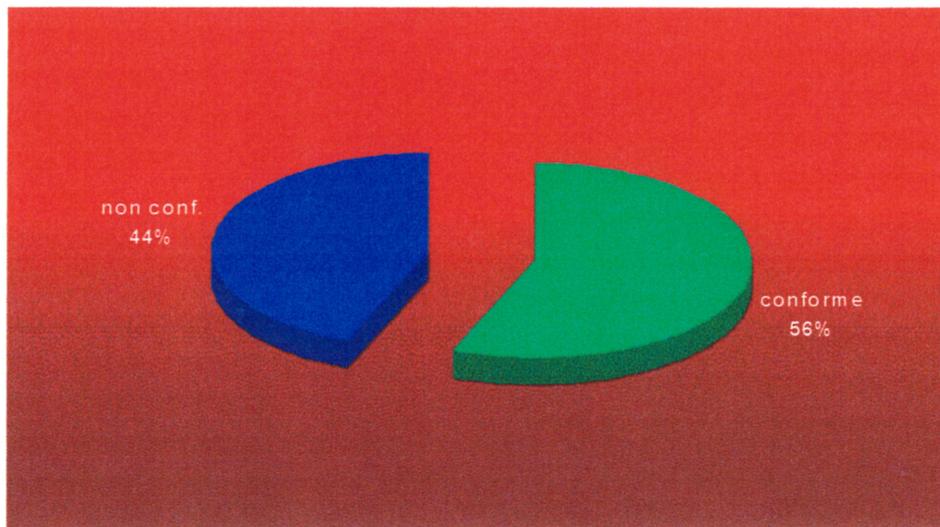
1997; Critère de conformité # 1 : Association de la théophylline avec un corticostéroïde inhalé ou oral.



Critère de conformité # 2 : Intervalle de renouvellement de la théophylline.

- Il y a conformité si l'intervalle entre la date de service de la première ordonnance de théophylline sélectionnée et la date de service de la seconde ordonnance varie entre 25 et 35 jours (limites incluses) pour une durée de traitement établie à 30 jours.
- Il y a non conformité si l'intervalle entre la date de service de la première ordonnance de théophylline sélectionnée et la date de service de la seconde ordonnance est inférieure à 25 jours ou supérieure à 35 jours (limites incluses) pour une durée de traitement établie à 30 jours.
- Il y a conformité si l'intervalle entre la date de service de la première ordonnance de théophylline sélectionnée et la date de service de la seconde ordonnance varie entre 55 et 65 jours (limites incluses) pour une durée de traitement établie à 60 jours.
- Il y a non conformité si l'intervalle entre la date de service de la première ordonnance de théophylline sélectionnée et la date de service de la seconde ordonnance est inférieure à 55 jours ou supérieure à 65 jours (limites incluses) pour une durée de traitement établie à 60 jours. Pour l'année 1996, 56% des ordonnances respectaient le critère de conformité 2.

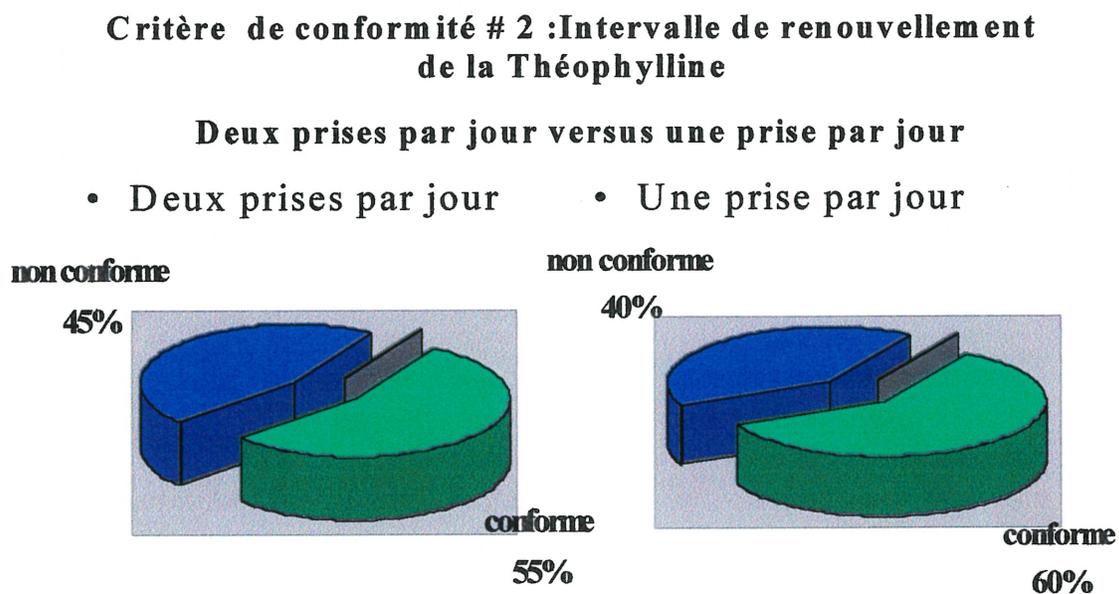
Critère de conformité # 2 : Intervalle de renouvellement de la Théophylline



C'est donc dire que 56% des sujets avaient renouvelé la théophylline dans un délai acceptable en tenant compte de la durée de traitement établie par le pharmacien (voir **Figure 4**). Il n'y avait pas de différence significative du taux de conformité selon le groupe d'âge ou la région.

Fait très intéressant, nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans le taux de conformité pour l'intervalle de renouvellement entre les théophyllines à deux prises par jour par rapport aux théophyllines à dose unique quotidienne (voir Figure 5).

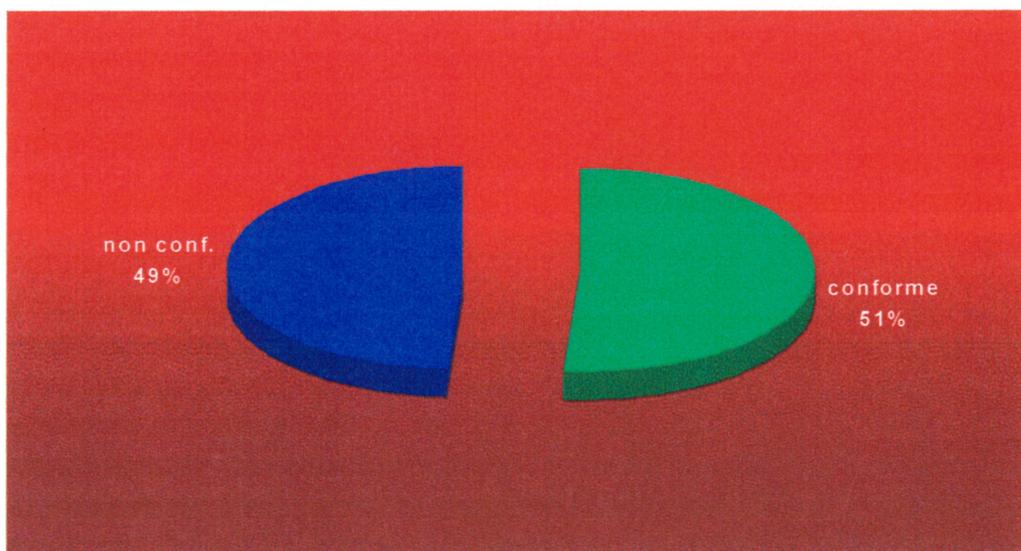
Figure 5



Pour l'année 1997, 51% des ordonnances respectaient le critère de conformité 2. C'est donc dire que 51% des sujets avaient renouvelé la théophylline dans un délai acceptable en tenant compte de la durée de traitement établie par le pharmacien (voir **Figure 6**). Encore une fois, il n'y avait pas de différence significative du taux de conformité selon le groupe d'âge ou la région.

Figure 6

1997; Critère de conformité # 2 : Intervalle de renouvellement de la Théophylline



4) Discussion

L'objectif de l'étude était donc d'analyser, à partir d'une banque de données de réclamations d'ordonnances, l'utilisation des β_2 agonistes à courte et à longue durée d'action, de même que les théophyllines dans le traitement de l'asthme en fonction de critères de bon usage chez les sujets adhérant à des régimes d'assurances privées. À partir de ces analyses, nous voulions tenter de définir s'il existait au Québec un écart important dans le traitement de l'asthme par rapport aux recommandations du Consensus canadien. Puis, avec les informations disponibles dans la banque de données, nous voulions déterminer si certains facteurs étaient associés ou non à une meilleure utilisation de la médication anti-asthmatique visée dans l'étude.

Mentionnons tout d'abord que nous avons tenté de reproduire le plus fidèlement possible, dans une population assurée par le secteur privé, l'analyse que le CRUM a réalisée en ce qui concerne l'usage des agonistes β_2 inhalés à courte et à longue durée d'action chez les sujets bénéficiant du régime d'assurance publique, le but étant de comparer les habitudes de consommation en ce qui concerne les β_2 agonistes chez ces deux types de clientèle. Au départ, notre source de données comprenait certains désavantages. Le fait que la CAPSS n'était pas en mesure de transmettre les données sur la durée de la couverture qui aurait permis de contrôler pour la durée d'admissibilité, nous a obligés à diviser l'année en 3 périodes de 4 mois. Les analyses n'ont porté que sur le sous-groupe de sujets pour lesquels une réclamation pour un médicament antiasthmatique, un antibiotique ou un antinéoplasique avait été faite au cours de la première période de l'année et au cours de la dernière période de l'année étudiée, le but étant de s'assurer que ces réclamants étaient demeurés assurés tout au cours de l'année. Cette procédure méthodologique a restreint de

façon considérable notre population de départ et a pu contenir un biais puisque les sujets n'ayant fait exécuter qu'une seule ordonnance ont été automatiquement exclus, alors qu'ils pouvaient avoir été présents toute l'année. Ceci comporte le risque de sur-représenter les sujets les plus malades.

Pour l'analyse de conformité au critère sur les β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action, on peut nous reprocher d'avoir conservé ceux qui, dans la période étudiée, n'ont pas eu de seconde ordonnance de β_2 agonistes à courte-action, à cause de la mise en doute du diagnostic d'asthme chez ces sujets. On peut ici amener l'argument suivant : le fait de ne conserver que ceux ayant eu au moins deux ordonnances de β_2 agonistes inhalés, comporte le risque de sélectionner le sous-groupe de sujets asthmatiques qui sont des consommateurs réguliers de β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action. La consommation régulière de β_2 agonistes inhalés témoigne de la présence d'un asthme plus important et il existe une corrélation positive entre la sévérité de l'asthme et le degré d'utilisation des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action. Cette procédure comporte aussi un biais de sélection des asthmatiques les plus sévères.

On remarque d'ailleurs que si on ne conserve que ceux ayant eu au moins deux ordonnances de β_2 agonistes, le taux de conformité en 1996 chute de 70 % à 46% et en 1997, chute de 70,7 % à 34%, témoignant de la présence d'un taux important de surutilisateurs chez ce groupe de sujets.

Malgré les limites liées au problème méthodologique, les résultats de cette étude permettent certains constats. Les β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action sont surutilisés. Le problème est encore plus important chez les utilisateurs de corticostéroïdes inhalés, ce qui témoigne soit d'un mauvais ajustement des doses de

corticostéroïdes, soit d'une mauvaise fidélité au traitement. La dose quotidienne moyenne calculée démontre bien que la quantité consommée est faible et inférieure aux doses recommandées par le Consensus. Les taux de conformité au critère sur les β_2 agonistes à courte durée d'action sont plus élevés dans le groupe d'âge des 5-14 ans, ce qui suggère que les enfants soient mieux traités ou plus fidèles à leur traitement.

Le plus haut taux de conformité chez les 5 à 14 ans aurait pu être un reflet de la sévérité si un nombre important d'utilisateurs n'avait pas renouvelé son β_2 agoniste à courte durée d'action, mais lorsque l'on réanalyse les données en ne conservant que les sujets ayant consommé au moins deux β_2 agonistes; les résultats demeurent en faveur d'un taux de conformité supérieur chez les 5-14 ans ($p < .05$)

On peut soulever l'hypothèse que les parents s'impliquent et suivent mieux les recommandations face aux traitements.

Si l'on analyse les résultats en les comparant à ceux du CRUM, précisons d'abord que le CRUM a analysé l'usage des agonistes β_2 inhalés à courte et à longue durée d'action dans le traitement pharmacologique de l'asthme au Québec pour la période du 1^{er} août 1997 au 30 avril 1998. L'analyse a été réalisée de façon rétrospective à partir des données de facturation du régime d'assurance-médicaments administré par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Elle comprenait 34,191 sujets âgés entre 5 et 45 ans ayant reçu des agonistes β_2 inhalés au cours d'une période de sélection spécifique à chaque médicament.

Nous analysons l'usage des β_2 agonistes chez les sujets adhérant à un régime d'assurance privée utilisant une carte d'autorisation gérée par la CAPSS pour les années 1996 et 1997. Pour fin de comparaison, nous allons donc utiliser nos résultats de 1997.

La méthodologie des deux études est relativement similaire puisque nous avons tenté de reproduire les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion. Cependant, certains critères ont différé dans leurs modalités d'application. Au nombre de ces critères, mentionnons qu'en ce qui concerne les critères d'inclusion, nous n'avons pas inclus les formes en poudre d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action préférant nous concentrer à l'étude des formes en aérosol-doseur.

Pour ce qui est de l'utilisation concomitante ou non de corticostéroïdes inhalés chez les utilisateurs de β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action, la méthodologie diffère dans la sélection de ces deux groupes. Dans notre étude, nous avons observé les sujets au cours d'une période de 12 mois (1^{er} janvier au 31 décembre) et les avons répartis par la suite en deux groupes : les sujets n'ayant pas de réclamation pour un corticostéroïde inhalé et les sujets ayant reçu au moins deux ordonnances de corticostéroïdes dans l'année étudiée. En effectuant ce choix, nous avons éliminé tous les sujets ayant reçu moins de deux corticostéroïdes inhalés au cours de l'année. Cependant, nous pensons que cette méthode discrimine bien les utilisateurs réguliers de corticostéroïdes inhalés de ceux qui n'en utilisent pas et permet d'analyser la consommation de β_2 agoniste inhalé à courte durée d'action chez ces deux types de sujets asthmatiques. On peut nous reprocher le fait que la période d'observation de trois mois entre le 1^{er} janvier et le 1^{er} avril, avant la date du début de la période d'admissibilité pour la sélection des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action ciblés par l'étude, n'est pas suffisante et comporte le risque d'inclure dans le groupe sans corticostéroïdes inhalés des sujets qui en utilisent, puisqu'ils pourraient théoriquement utiliser un aérosol-doseur de stéroïdes inhalés qu'ils se seraient procurés dans l'année précédant celle étudiée. Pour éviter ce

biais, le CRUM a étendu sa période d'observation à sept mois, du 1^{er} décembre au 1^{er} août. Comme contre argumentation, mentionnons qu'en 1997 il n'était pas de pratique courante d'utiliser les corticostéroïdes inhalés à moins de deux inhalations par jour pour une utilisation régulière puisque la recommandation habituelle était de les prescrire aux douze heures. Dans ce contexte, un aérosol de 200 doses dure tout au plus 100 jours et non pas sept mois comme le CRUM le mentionne dans son rapport. Le CRUM a sélectionné son groupe sans corticostéroïdes inhalés de la façon suivante :

- n'ayant reçu aucune ordonnance de corticostéroïdes inhalés entre le 1^{er} janvier 1997 et la date de service de la deuxième ordonnance de β_2 agoniste inhalé à courte durée d'action, dispensée au cours de la période de sélection dans le cas des sujets ayant reçu au moins deux ordonnances de β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action OU, n'ayant reçu aucune ordonnance de corticostéroïdes inhalés entre le 1^{er} janvier 1997 et la date de fin de traitement de la première ordonnance du β_2 agoniste inhalé à courte durée d'action, dispensée au cours de la période de sélection, établie en fonction de la "durée d'utilisation prévue" du médicament à l'étude dans le cas des sujets n'ayant reçu qu'une seule ordonnance de β_2 agoniste inhalé à courte durée d'action.

En ce qui concerne les critères d'exclusion, nous avons appliqué sensiblement les mêmes que ceux du CRUM, sauf en ce qui concerne la morphine. Comme nous ne disposions pas de cette information, nous avons éliminé les sujets ayant fait usage d'un antinéoplasique afin d'éliminer les sujets avec une néoplasie. Pour ce qui est de l'exclusion en ce qui concerne les corticostéroïdes administrés par voie orale, nous avons

appliqué cette exclusion du 1^{er} avril au 31 décembre, soit la date correspondant à notre période d'analyse de nos β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action.

Avant de comparer de façon exhaustive les taux de conformité pour chacun des critères, mentionnons que le CRUM a probablement modifié quelque peu son approche méthodologique entre la publication des premiers résultats (CRUM 1998) et la publication des résultats finaux (Blais R, 2001) puisque leurs taux de conformité ont passablement été modifiés à la baisse. Mentionnons que nos résultats sont plus près de la première version publiée et qu'il nous est impossible d'expliquer complètement une différence aussi importante du taux de conformité, particulièrement pour les sujets ayant utilisé au moins deux ordonnances de β_2 agonistes à courte durée d'action durant la période étudiée. Nous n'avons malheureusement pas eu accès aux modifications méthodologiques effectuées par le CRUM.

Les tableaux XVIII à XXII rapportent les taux comparatifs de conformité pour les deux études.

GROUPE 1 : Sujets ayant reçu des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action sans corticostéroïdes inhalés.

Tableau XVIII : Taux de conformité chez les sujets ayant utilisé au moins un inhalateur de β_2 agoniste inhalé à courte durée d'action entre le 1er avril et le 31 décembre 1997 pour la CAPSS et entre le 1^{er} août et le 30 avril 1998 pour le CRUM.

ÉTUDE	CAPSS	CRUM
Sans corticostéroïdes	70,7%	74,8%

Tableau XIX : Taux de conformité chez les sujets ayant utilisé deux inhalateurs et plus de β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action entre le 1er avril et le 31 décembre 1997 et entre le 1^{er} août et le 30 avril 1998 pour le CRUM.

ÉTUDE	CAPSS	CRUM
Sans corticostéroïdes	38%	8,5 %

Tableau XX : Sujets ayant reçu des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action avec au moins deux ordonnances d'un corticostéroïde inhalé au cours de la période étudiée.

ÉTUDE	CAPSS	CRUM
Avec corticostéroïdes	57,3%	42,7 %

Si l'on conserve que les sujets ayant eu au moins deux ordonnances, notre taux de conformité au critère d'utilisation des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action avec corticostéroïde inhalé en 1997 est de 38 %. L'étude du CRUM retrouve pour ce même critère un taux de conformité égale à 7,5 %. Le taux de conformité supérieur dans notre population peut possiblement s'expliquer par une plus grande proportion de sujets actifs et un statut socio-économique plus élevé.

Tableau XXI : Sujets ayant reçu au moins deux ordonnances de β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action avec au moins deux ordonnances d'un corticostéroïde inhalé au cours de la période étudiée.

ÉTUDE	CAPSS	CRUM
Avec corticostéroïdes	38%	7,5 %

Taux de conformité: Intervalle de renouvellement du $\beta 2$ agoniste inhalé à longue durée d'action

Pour 1997, nous avons très peu d'utilisateurs, soit 57 sujets, qui avaient renouvelé leurs $\beta 2$ agonistes à longue durée d'action et rencontraient les autres critères d'inclusion. Le taux de conformité dans ce groupe était seulement de 14%.

Dans l'étude du CRUM, on retrouve un taux de conformité pour ce critère à 18.6% alors que le nombre de sujets étudiés est de 775.

Tableau XXII : Taux de conformité, intervalle de renouvellement du $\beta 2$ agoniste inhalé à longue durée d'action.

ÉTUDE	CAPSS	CRUM
Intervalle de renouvellement du $\beta 2$ agoniste inhalé à longue durée d'action	14%	18,6%

Taux de conformité : Association du $\beta 2$ agoniste inhalé à longue durée d'action avec un corticostéroïde inhalé ou administré par voie orale.

Pour ce critère, nous avons 74 cas en 1997 avec un taux de conformité de 41,9%.

Dans l'étude du CRUM, le taux de conformité était de 15,4% seulement (voir **Tableau XXIII**)

Tableau XXIII : Taux de conformité - Association du $\beta 2$ agoniste inhalé à longue durée d'action avec un corticostéroïde inhalé ou administré par voie orale.

ÉTUDE	CAPSS	CRUM
Association du $\beta 2$ agoniste inhalé à longue durée d'action avec un anti-inflammatoire	41,9%	15,4%

Concernant les β_2 agonistes inhalés à longue durée d'action, le nombre de cas étudiés ici est restreint, ce qui soulève un questionnement sur la représentativité. Cependant, pour les taux de conformité très faibles au critère de renouvellement, on peut soulever le prix de la médication qui peut représenter une barrière à l'achat de l'ordonnance du β_2 agoniste à longue durée d'action dans notre population. On doit noter que l'assuré doit généralement défrayer d'abord le coût de la médication et ensuite se faire rembourser. Quant au critère sur l'association avec un anti-inflammatoire, les taux plus faibles de conformité dans l'étude CRUM peuvent s'expliquer par une barrière administrative à leur utilisation. En effet, le salmétérol, en 1996, était le seul bronchodilatateur à longue durée d'action disponible au Canada et était sur la liste des médicaments d'exception pour les bénéficiaires du programme public. En effet, il n'était remboursé que dans la mesure où il visait à traiter «des malades d'asthme modéré à sévère, sous une dose adéquate de corticostéroïdes inhalés, qui nécessitaient malgré tout un bronchodilatateur à courte-durée d'action plus de deux fois par jour » (RAMQ, 1996). Ceci a pu constituer une barrière administrative à l'utilisation adéquate des β_2 agonistes inhalés à longue durée d'action dans le groupe de sujets de l'étude CRUM. Même si de fait le salmétérol ne faisait plus partie des médicaments d'exception en 1997, on a pu assister à un délai entre le changement administratif et l'ajustement de la pratique médicale.

Pour expliquer des taux de conformité plus élevés dans notre étude en comparaison au CRUM, on peut soulever deux hypothèses probablement coexistantes. La première, étant que notre population contient plus de sujets actifs, c'est-à-dire plus de sujets qui occupent un emploi. Ces sujets ont peut-être un asthme moins sévère leur permettant de

travailler et de conserver leur emploi. La deuxième hypothèse est le niveau socio-économique plus élevé de notre population. On reconnaît que le niveau socio-économique influence l'évolution de l'asthme en terme du nombre de visites à l'urgence et du nombre d'hospitalisations. (Bindman A., 1995, Claudio L., 1999, Demers M., 1998, Gottlieb D.,1995). On peut émettre ici l'hypothèse que le niveau socio-économique influence également le taux de conformité aux critères de bon usage de la médication. Cependant, on ne peut pas déterminer de quelle façon le niveau socio-économique module l'évolution de l'asthme. Le niveau socio-économique influence-t-il la sévérité en affectant l'environnement, les habitudes de vie ou influence-t-il l'asthme par l'intermédiaire des attitudes et des comportements de l'utilisateur face à son asthme? Puisqu'il existe une corrélation entre la surutilisation des β_2 agonistes inhalés et la morbidité dans l'asthme et qu'il existe d'importantes variations géographiques du taux d'hospitalisation et de visites à l'urgence (Laberge 2000) on se serait attendu à retrouver une variation géographique semblable pour le taux de conformité à l'utilisation des β_2 agonistes, ce qui n'a pas été le cas. Dans l'étude du CRUM, le taux de conformité ne varie pas de façon significative selon la région socio-sanitaire de résidence des sujets sauf pour la région "le Nord-du-Québec" ayant un taux de conformité plus bas concernant l'utilisation des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action avec ou sans corticostéroïdes inhalés. On note que cette région n'est pas représentée dans notre étude et qu'au total nous ne retrouvons pas de variation significative du taux de conformité selon les régions. Comme facteurs explicatifs, retenons que le découpage géographique n'était pas le même pour les différentes études, que Montréal-Centre était sous-représenté dans notre population et que l'étude du CRUM et la nôtre s'adressaient

chacune à une population différente mais relativement homogène. Ceci a pu avoir comme conséquence d'effacer l'effet des variations géographiques, l'hypothèse étant que la variation géographique de la morbidité s'explique d'abord par le niveau socio-économique (Laberge A., 2000). L'accessibilité aux soins de santé est un facteur probablement moindre qui peut être retenu comme facteur explicatif d'une surutilisation plus marquée des β_2 agonistes au Nord du Québec et tel que démontré par le CRUM.

Concernant les β_2 agonistes inhalés à longue durée d'action, leur utilisation en 1996-1997 était sous-optimale, ceux-ci n'étant pas toujours accompagnés d'un corticostéroïde. De plus, ils ne sont pas utilisés, comme recommandé, sur une base régulière. Au nombre des explications possibles, on doit retenir le prix de cette médication qui peut freiner les utilisateurs. Contrairement aux β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action qui produisent un soulagement immédiat de la dyspnée, le manque de soulagement immédiat avec les β_2 agonistes inhalés à longue durée d'action, peut rendre cette médication moins attrayante. Les piètres taux relatifs aux critères de conformité retrouvés par le CRUM viennent probablement du fait que pour le régime public, la médication en 1996 était sur la liste des médicaments d'exception. Ceci a pu constituer une barrière administrative à l'utilisation de ces derniers même si, de fait, le salmétérol ne faisait plus partie des médicaments d'exception en 1997. On a pu assister à un délai entre le changement administratif et l'ajustement de la pratique médicale.

En ce qui concerne les théophyllines, les impératifs méthodologiques ont réduit le nombre de sujets éligibles à l'analyse des critères de bon usage. On constate tout de même que dans près de 50%, la théophylline est prescrite comme traitement de première ligne, ce qui va à l'encontre des recommandations canadiennes. L'observance estimée

par l'intervalle de renouvellement est faible pour la théophylline mais est nettement supérieure au critère de renouvellement des B2 agonistes inhalés à longue durée d'action. Ceci est en accord avec la littérature qui démontre une meilleure observance à la médication en comprimé par rapport à la médication inhalée (Kelloway J.S., 1994).

5) Conclusion

À la lumière de cette étude apparaît un écart important entre l'approvisionnement des médicaments antiasthmatiques évalués et les recommandations du Consensus canadien (Ernst P. et al., 1996).

On doit d'abord mentionner que l'étude actuelle porte sur des données concernant l'acquisition de la médication et non la prescription médicale. On ne peut donc pas déterminer la part des responsabilités qui incombent à l'usager ou au prescripteur face à cet écart. Plusieurs éléments de la littérature démontrent que le problème est présent tant du côté des sujets que du côté des médecins; la gravité de l'asthme est sous-estimée.

La non observance aux stéroïdes topiques est un problème important en fréquence et en complexité.

De plus, la littérature nous démontre que l'utilisation des consensus est relativement faible dans la population médicale. Le sujet a été très étudié, en particulier dans le diabète qui se rapproche de l'asthme en tant que maladie chronique; le peu d'adhérence des médecins aux recommandations des guides thérapeutiques témoigne soit d'un problème de connaissances, soit d'un problème d'implantation, soit d'un manque de confiance face aux consensus en général (Lawler F.H., 1997).

L'évaluation de type normative réalisée dans cette étude s'est appuyée sur des critères de conformité développés pour une étude portant sur les bénéficiaires du programme public,

étude menée par le CRUM. Même si l'application des critères n'a conduit qu'à un petit échantillon d'utilisateurs, on a noté un problème de renouvellement hâtif des β_2 agonistes inhalés à courte durée d'action et des problèmes de mauvais usage des β_2 agonistes inhalés à longue durée d'action. Phénomènes qui s'expliquent, en partie du moins, par une sous-utilisation des corticostéroïdes inhalés.

Les résultats obtenus sont cohérents avec les impressions qui émanent de la littérature et des avis des experts.

Le défi des prochaines années est donc de développer des programmes d'intervention auprès des asthmatiques à risque afin de modifier leur comportement pour les conduire à adopter une attitude préventive et à apprendre à mettre en œuvre des mesures efficaces lors d'exacerbation de leur asthme. L'intensification du suivi, nécessaire à la diminution des récurrences suivant une visite à l'urgence ou une hospitalisation, passe essentiellement par une meilleure intégration des divers services auprès de l'utilisateur.

Différents projets de gestion thérapeutique (PRIISME) qui incluaient un programme de formation pour les professionnels de la santé (médecins, pharmaciens, infirmières) ont démontré que l'amélioration des connaissances concernant l'asthme chez ces derniers est également essentielle à une meilleure gestion thérapeutique de l'asthme et peut avoir une influence importante sur la diminution de la morbidité.

Références

- Allen R.M., Jones M.P., Oldenberg B.** Randomised trial of an asthma self-management programme for adults *Thorax*; 50 :731-738, 1995.
- Anonyme**, « Global strategy for asthma management and prevention : NHLBI/WHO Workshop », US Department of health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication No. 96-3659B, Bethesda, déc., 1995.
- Bailey W.C., Richards J.M., Brooks C.M. et al.** A randomized trial to improve self management practices of adults with asthma, *Arch Intern Med*; 150 : 1664-1668, 1990.
Baldwin D.R., Ormerod L.P., Madkay A.D. Change in hospital management of acute severe asthma by thoracic and general physicians in Birmingham and Manchester during 1978 and 1985. *Thorax*;45 :130-134, 1990.
- Ball T., Castro-Rodriguez J., Griffith K.A., Holberh C., Martinez F.** Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *NEJM* ; 343;8; 538-545, 2000.
- Bauman A., McKenzie D.K., Young L.** Asthma education :the perception of family physicians. *J Asthma*; 27 (6) : 385-392, 1990.
- Bindman A., Grumbach K., Osmond D., Komaromy M., Vranizan K., Lurie N., Billings J., Stewart A.** Preventable hospitalizations and acces to health care. *Journal of american Medical Association.* 274:305-311, 1995.
- Blainey A.D., Beale A., Lomas D., Partridge M.R.** The cost of acute asthma. How much is preventable ? *Health Trends*; 22 : 151-153, 1991.
- Blais L., Suissa S., Boivin J.F., Ernst P.** First treatment with inhaled corticosteroids and the prevention of admissions to hospital for asthma. *Thorax*; 53:12 : 1025-9, 1998.
- Blais R., Gregoire J.P., Rouleau R., Cartier A., Bouchard J., Boulet L.P.** Ambulatory Use of Inhaled beta (2)-Agonists for the Treatment of Asthma in Quebec : A Population-Based Utilization Review. *Chest* 2001, May 119(5) :1316-1321.
- Bosley C.M., Fosbury J.A., Cochrane G.M.** The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Resp J*; 8 :899-904, 1995.

- Boulet L.P., Chapman K.** Asthma Education : the Canadian experience. Chest;106:206-210, 1994.
- Boulet L.P., Chapman K.R., Green L., FitzGerald M.** Asthma Education. Chest ;vol 106; 4; oct 184s-196s, 1994.
- Boulet, L.P., Boutin H., Côté J.** Evaluation of an asthma education program aimed at increasing self-management of asthmatics : effects on knowledge, acute care needs and quality of life, Journal of asthma;32 :199-206, 1995.
- Boulet L.P.** L'asthme : notions de base, Éducation Intervention. Presses de l'Université Laval, 5-18, 1997.
- Boulet L.P.** Perception of the rôle and potentiel side effects of inhaled corticosteroids among asthmatique patients. Chest 113;3 :587-592, 1998.
- Boulet L.P., Becker A., Bérubé D., Beveridge R., Ernst P.** Canadian asthma consensus report.CMAJ; 161(11 Suppl) 1s-62s, 1999.
- British Thoracic Society**,« Guidelines for the management of asthma : a summary », British Med J ,306 :776-782, 1993.
- British Thoracic Society**, «The British Guidelines on asthma management 1995 : review and position statement» , Thorax,52,suppl. 1 : 1-21, 1997.
- Bucknall C.E., Moran F., Robertson C., Stevenson R.D.** Difference in hospital asthma management. Lancet; April 2 ;748-750, 1998.
- Buist S.** Asthma mortality : What have we learned ? Journal of allergy and clinical immnology;september vol.84, no 3 ; 275-283, 1989.
- Cartier A., Malo J.L., Gautrin D. et al.** Glucocorticoid use and risks of ocular hypertension and glaucoma (letter). JAMA; 277 : 1929-30, 1995.
- Claudio L., Tulton L., Doucette J., Landrigan P.J.** Socioeconomic factors and asthma hospitalization rates in New York City. Journal of asthma 36(4) :343-350, 1999.
- Cochrane G.M., Bosley C.** Compliance with inhaled therapy in asthma. Eur Respir Rev;4 92-94, 1994.
- Cochrane G.M.** Compliance and outcomes in patients with asthma. Drugs; 52 (suppl. 6): 12-19, 1996.
- Cockcroft D.W., Swystun VA.** Asthma control versus asthma severity. J Allergy Clin Immunol 1996;98:1016-8
- Cockcroft D.W., Killian D.N., Mellon J.J., Hargreave F.E.** Bronchial reactivity to inhaled histamine : a method and clinical survey. Clin Allergy ;7 :235-43, 1997.

Crane J., Pearce N., Flatt A., Burgess C., Jackson R., Kwong T., et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83 : case-control study. *Lancet*;918-22, 1989.

CRUM. Bulletin du comité de revue de l'utilisation des médicaments Vol. 1 Num. 1 :1-6, 1998.

CRUM. Comité de revue de l'utilisation des médicaments. Revue de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés utilisés dans le traitement de l'asthme. Rapport final 1-52, 1999.

Demers M. Lien entre le statut socio-économique et la variation dans les taux d'hospitalisations pour des conditions médicales et chirurgicales entre 1994-95 et 1996-97. Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction générale de la planification stratégique et de l'évaluation. 1998.

De Palo V.A., Mayo P.H., Friedman P., Rosen M.J. Demographic influences on asthma hospital admission rates in New York city. *Chest*; 106;20:447-451, 1994.

Eggleston P.A., Malveaux F.J., Butz A.M. Medications used by children with asthma living in the inner city. *Pediatric Mar*;101 ;349-54, 1998.

Ernst P., Hemmelgrarn B., Cockcroft D. Overreliance on bronchodilators as a risk factor for life-threatening asthma. *Can Respir J* ;2 :34-39, 1995.

Ernst P., Fitzgerald M., Spier S. Canadien Asthma Consensus conference :summary of recommendations. *Can Resp J*;3 : 89-100, 1996.

Evans R., Mullaly D.I., Wilson R.W. & al. National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US. Prevalence, hospitalisation and death from asthma over two decades : 1965-1984. *Chest*; 91 (6) Suppl ; 65-74, 1987.

Gergen P.J., Weiss K.B. Changing pattern of asthma hospitalisation among children : 1979 to 1989. *JAMA*; 264 (13) : 1688-1692, 1990.

Glaxo Wellcome Inc. Rapport : L'asthme au Canada : un sondage déterminant. P 1-34, 2000.

Godman D.C., Stukel T.A., Chang C.H. Trends in pediatric asthma hospitalisation rates : regional and socioeconomic differences. *Pediatrics Feb*;101 (2) 208-213,1998.

Gottlieb D., Beiser A., O'Connor G. Poverty, race and medication use are correlates of asthma hospitalization rates. *Chest* 108:280-35, 1995.

Habbick B., Baker M.J., McNutt M., Cockcroft D.W. Recent trends in the use of inhaled B2-adrenergic agonist and inhaled corticosteroids in Saskatchewan. *Can Med Assoc J*; 153(10) :1437-43, 1995.

Hargreave F.E., Gibson P.G., Ramsdale E.H. Airway Hyperresponsiveness, airway inflammation, and asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*;10 :439-48, 1990.

Henderson F.W., Henry M.M., Ivins S.S., Morris R., Neebe E.C., Leu S.-Y., Stewart P.W. Correlates of recurrent wheezing in school-age children. *Am J Respir Crit Care Med*;151 :1786-93, 1995.

Horn C.R., Cochrane G.M. Management of asthma in general practice. *Respir Med*; 83;67-70, 1989.

International Asthma Management Project and NHLBI Institute, «International consensus report on diagnosis and treatment of asthma», *Eur Respir J* 5 :601-641, 1992.

Kelloway J.S., Wyatt R.A., Adlis S.A. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med*; 154 ; 1349-52, 1994.

Kesten S., Rebeck A.S., Chapman K.R. Trends in asthma and chronic obstructive pulmonary disease therapy in Canada, 1985 to 1990. *J Allergy Clin Immunol*;92(4):499-506, 1993.

Krahn M.D., Berka C., Langlois P., Detsky A.S. Direct and indirect cost of asthma in Canada, 1990. *Can Med Assoc J* mar. 15;154 (6), 1996.

Laberge A., Lajoie P., Lebel G., Demers M., Mercier P., Gagnon M.F., Lamarche P.A. Étude des variations géographiques et annuelles de la fréquence de décès, d'hospitalisations et de visites à l'urgence pour causes d'asthme au Québec. Direction de la santé public de Québec. 79 pages, 2000.

Laumann J.M., Bjornson D.C. Treatment of medicaid patients with asthma: comparison with treatment guidelines using disease-based drug utilisation review methodology. *Ann Pharmacother* Dec;3(12);1290-4, 1998.

Laurier C, Kennedy W et al. Utilisation of anti-asthma medications in two Québec populations of anti-asthma medication users ; a prescription database analysis. *Maladies chroniques au Canada* vol.18, no 1 ; 23-30, 1997.

Laurier C., Kennedy W., Paré M., Labrecque M. Utilisation des médicaments relatifs au traitement de l'asthme par les personnes assurées auprès des assureurs privés membres de la CAPSS. Rapport final 1-60, 1998.

Laurier C., Kennedy W., Malo J.L., Paré M. Rate and cost of hospitalizations for asthma in Quebec: An analysis of 1988/89, 1989/90 and 1994/95 data. *Chronic Dis Can*, 20:2, 82-8, 1999.

Lawler F.H., Viviani N. Patient and physician perspectives regarding treatment of diabetes : compliance with practice guidelines. *J Fam Pract* 1997 Apr;44(4):369-73, 1997.

Legorreta A.P., Christan-Herman J., O'Connor R.D., Hasan M.M. Compliance with National Asthma Management Guidelines and Specialty Care. *Arch Intern Med*; 158:457-464, 1998.

Lin S., Fitzgerald E., Hwang S.A., Munsie J.P., Starek A. Asthma hospitalization rates and socioeconomic status in New York State (1987-1993). *Journal of Asthma* 36(3):239-251, 1999.

Mitchell E.A. Increasing prevalence of asthma in children. *N Med J*;96:463-464, 1983.
McCarren M., McDermott M.F., Zalenski R.J. Prediction of relapse within eight weeks after an acute asthma exacerbation in adults. *J Clin Epidemiol* Feb;51(2) :107-18, 1998.

NCHS. National Health Interview Survey. Hyattsville, Md : US Department of Health Service, Center for Disease Control, 1980-1987.

Nestor A., Calhoun A.C., Dickson M., Kalik C.A. Cross-sectional analysis of the relationship between national guideline recommended asthma drug therapy and emergency/hospital use within a managed care population. *Ann Allergy Asthma Immunol* Oct;81(4):327-30, 1998.

Partridge M.R. Delivering optimal care to the person with asthma : what are the key components and what do we mean by patient education? *Eur Resr J*;8:298-305, 1995.
RAMQ, Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments 46, janvier 1996.

Pauwells R. Non-compliance due to lack of understanding about asthma and the need for preventive treatment. *Eur Resp Rev*;5(28) :173-5, 1995.

Persky V.W., Slezak J., Contreras A., Becker L., Hernandez E., Ramakrishnan V., Piorkowski J. Relationships of race and socioeconomic status with prevalence, severity, and symptoms of asthma in Chicago school children. *Annals of allergy, asthma and immunology* 81(3) :266-271, 1998.

Rosenstreich D.L., Eggleston Kattan M., et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med*;336 :1356-63, 1997.

Rouleau M., Boucher S., Bourbeau J. Le traitement de l'asthme à la salle d'urgence. Dans : *L'asthme : notion de base, éducation, intervention*;vol 2 (chap. 9) Les Presses de l'Université Laval, Sainte-Foy; 388 pages, 1996.

Schwartz J., Gold, Douglas W.D. et al. Predictors of asthma and persistent Wheeze in a national sample of children in the United States. *Am Rev Respir Dis*; 142 ; 555-562, 1990.

Sears M.R. Epidemiologic trends in asthma. *Can Resp J*; 3 :261-267, 1996.

Sibbald B. Patient self care in acute asthma. *Thorax*;44 :97-101, 1989.

Sly R.M., O'Donnell R. Stabilisation of asthma mortality. *Ann Allergy Asthma Immunol* Sapr;78(4):347-54, 1997.

Sporik R., Holgate S.T., Platts-Mills T.A.E., Cogswell J.J. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood : A prospective study. *N Engl J Med*;323:502-7, 1990.

Stick S.M., Burton P.R., Gurrin L., Sly P.D., Lesouef P.N. Effects of maternal smoking during pregnancy and family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet*; 48 :1060-4, 1996.

Suissa S., Ernst P., Boivin J.F. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonist. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149 : 604-610, 1994.

Suissa S., Ernst P., Benayoun S., Baltzan M., Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*, 343: 5 : 332-6, 2000.

Taitel M.S., Kotses L., Bernstein D.I., Bernstein D.I., Créer T.L. A self-management program for adult asthma. Part II : Cost-benefits analysis, *J Allergy Clin Immunol*; 95:672-676, 1995.

Taylor D.R., Sears M.R., Herbison G.P., Flannery E.M., Print C.G., Lake D.C. et al. Regular inhaled B-agoniste in asthma : effect on exacerbations and lung function. *Thorax*;48 :134-8, 1993.

Weiss K.B., Gergen P.J., Hodgson T.A. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med*; 326 :862-66, 1992.

Weiss K.B., Sullivan S., Lyttle C. Trends in the cost of illness for asthma in the United States, 1985-1994. *J Allergy Clin Immunol* 106 :493-499, 2000.

Wilkins K., Mao Yang. Trends in rates of admission to hospital and death from asthma among children and young adults in Canada during the 1980s. *Can Med Assoc J*;148(2):185-190, 1993.