

**ANALYSE DE L'EVOLUTION DES PRESCRIPTIONS ET DES
CONSOMMATIONS DES ANTI-ASTHMATIQUES EN FRANCE
EN AMBULATOIRE ET EN MILIEU HOSPITALIER**

Juin 2001

**COMITE D'ORIENTATION DE
L'OBSERVATOIRE**

Professeur Patrick CHOUTET, Président
Monsieur Gérard PUYOU de POUVOURVILLE,
Vice-président
Professeur Jean ADES
Professeur Bernard BEGAUD
Professeur Jacques BENICHOU
Docteur Claire BRICAIRE
Docteur Brigitte CALLES
Professeur Jean-Claude CAREL
Madame Emmanuelle CONESA
Docteur Benoît CROCHET
Professeur Jacques DANGOUMAU
Docteur Jean DELIGNE
Docteur Christian DOREAU
Professeur Jean DOUCET
Docteur Pierre DURIEUX
Professeur Joseph EMMERICH
Docteur Bruno FALISSARD
Monsieur Alain FOULON
Madame Caroline GARDETTE
Docteur Raymond GLANTENET
Docteur Daniel GRUNWALD
Madame Dominique LAGARDE
Monsieur Jean LAMARCHE
Madame Michèle LARREUR
Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
Professeur Dominique MOTTIER
Professeur Henri PORTIER
Madame Virginie RINGA
Madame Catherine SERMET

**DIRECTION DES ETUDES
MEDICO-ECONOMIQUES ET DE
L'INFORMATION SCIENTIFIQUE**

Docteur Frédéric FLEURETTE, directeur
Docteur Alain RAUSS
Monsieur Philippe CAVALIE
Monsieur Philippe MAUGENDRE
Madame Christel BECK
Madame Florence COIGNARD
Madame Stéphanie LECLERC
Docteur Sophie STAMENKOVIC
Docteur Pascale ZAGURY

Rédacteurs du rapport :

Florence COIGNARD
Emmanuel GUIN*
Alain RAUSS

Nous sommes reconnaissants à Eric JOUGLA et Gérard PAVILLON (SC8 de l'INSERM), Hubert ALLEMAND, Pierre FENDER et Alain WEILL (CNAMTS), Claudine BLUM-BOISGARD et Pierre REGNARD (CANAM), Benoît CROCHET, Michèle REY et Steven ROUGERIE (CCMSA) ainsi qu'à Bertrand THELOT d'avoir contribué à ce rapport en fournissant des données spécifiques.

Enfin, nous remercions Philippe CAVALIE, Philippe MAUGENDRE et Sophie STAMENKOVIC au sein de la DEMEIS, ainsi qu'Olivier DAVY, pour leur contribution à ce rapport.

* Emmanuel GUIN, interne de Santé Publique de novembre 1999 à mai 2000

RESUME

L'objectif de ce rapport est d'établir un bilan général sur l'épidémiologie descriptive de l'asthme en France, ainsi que sur la prescription et la consommation des antiasthmatiques, au regard des recommandations et des différents indicateurs de morbi-mortalité.

En 1992, l'OMS et le National Heart, Lung and Blood Institute des Etats-Unis ont lancé ensemble une initiative contre l'asthme, en élaborant et en mettant en œuvre une stratégie optimale de prise en charge par paliers de sévérité.

Malgré les difficultés liées à la définition de la pathologie et au recueil de l'information, il est possible d'estimer aujourd'hui en France la prévalence de l'asthme actuel (symptômes dans les 12 derniers mois) à 2,6% chez l'enfant, entre 2,6% et 6,6% chez l'adolescent et entre 2,9 et 4,6% chez l'adulte. Si les enquêtes montrent une probable augmentation de la prévalence de l'asthme déclaré depuis les années 1970, l'augmentation réelle de l'incidence reste très discutée.

Il est difficile de se prononcer, avec les données actuelles, sur la part relative des différents stades de sévérité, information pourtant fondamentale compte tenu des conséquences sur la prise en charge des patients.

Les deux classes pharmacologiques les plus prescrites en ville sont les corticoïdes inhalés et les bêta-2 adrénergiques inhalés. En ville, les unités de ventes d'adrénergiques inhalés ont été multipliées par 2,5 entre 1988 et 1999. L'augmentation des ventes de bêta-2 adrénergiques d'action longue, multipliées par 13,5 depuis leur commercialisation en 1994, pourrait s'expliquer par la baisse des prescriptions de xanthines, mais aussi par une utilisation peut-être trop précoce à la place des bêta-2 adrénergiques d'action courte. La multiplication du chiffre d'affaire par 9 entre 1988 et 1999, des adrénergiques comme des corticoïdes, témoigne notamment de la part croissante prise par les dispositifs spéciaux, alors même que leur nombre d'unité de vente ne croit pas au même rythme. On peut cependant se demander si seuls les vrais destinataires en bénéficient et si l'observance est améliorée.

L'augmentation des ventes de corticoïdes pour inhalation, multipliées par 4 entre 1988 et 1999, laisserait supposer une amélioration de l'adéquation des prescriptions avec les recommandations, qui préconisent un traitement par corticoïdes dès le stade persistant. Elle masque cependant de nombreuses situations inadaptées, mises en évidence par des études spécifiques.

Il faut noter que cette adéquation est malaisée à estimer, notamment en raison de la difficulté à définir le stade de sévérité des patients. Une étude comportant un historique de la pathologie asthmatique et du traitement permettrait d'identifier les patients sous-traités, mais aussi ceux qui ne bénéficieraient pas d'une adaptation de leur traitement lorsque leur asthme est bien stabilisé.

Parallèlement, le total des hospitalisations en Ile-de-France augmente chez les jeunes de 0 à 19 ans et est stable chez l'adulte. La mortalité par asthme reste stable depuis 1988 avec un gradient suivant l'âge, la mortalité restant constamment très faible chez les jeunes. Ces deux indicateurs partiels de résultats de la prise en charge de l'asthme apparaissent décevants au vu des données sur l'évolution de la prévalence de l'asthme.

Au regard des données disponibles, plus encore que le niveau d'information des médecins sur la stratégie optimale de traitement de l'asthme, c'est la prise en charge globale de cette pathologie qui apparaît insuffisante, son efficacité étant liée à l'éducation du patient asthmatique. En effet, l'observance, la technique d'utilisation des aérosols et l'évitement des facteurs déclenchants pourraient jouer un rôle important dans l'efficacité de la prise en charge de l'asthme. L'amélioration du pronostic et de la qualité de vie des patients asthmatiques nécessite une amélioration de la maîtrise de ces facteurs, ainsi que la prise de conscience de l'importance de la régularité d'un traitement de fond.

LISTE DES ABREVIATIONS

- AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- ALD : Affection longue durée
- ANAES : Agence nationale pour l'évaluation en santé (ex ANDEM)
- ANDEM : Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale
- AP-HP : Assistance publique – Hôpitaux de Paris
- ATC : Classification anatomique, thérapeutique, chimique
- BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
- CANAM : Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes
- CCMSA : Caisse centrale de la mutualité sociale agricole
- CIM : Classification internationale des maladies
- CNAMTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
- CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie
- CREDES : Centre de recherche, d'étude et de documentation en économie de la santé
- DDD : Defined daily dose
- DEMEIS : Direction des études médico-économiques et de l'information scientifique (Afssaps)
- DEP : Débit expiratoire de pointe
- ECHRS : European community respiratory health survey
- EPAS : Echantillon permanent d'assurés sociaux
- ESSM : Enquête décennale santé et soins médicaux
- ESPS : Enquête annuelle sur la santé et la protection sociale
- GINA : The global initiative for asthma
- INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques
- INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
- ISAAC : International study of asthma and allergies in childhood
- NHLBI : National heart, lung and blood institute (USA)
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information hospitaliers
- URCAM : Union régionale des caisses d'assurance maladie
- URML : Union régionale des médecins libéraux
- VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

SOMMAIRE

1	INTRODUCTION	7
2	SOURCES D'INFORMATIONS UTILISEES DANS CE RAPPORT	8
2.1	RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	8
2.2	AUTRES SOURCES D'INFORMATION	8
2.3	ELÉMENTS MÉTHODOLOGIQUES DES PRINCIPALES SOURCES UTILISÉES	8
3	DESCRIPTION DE LA PATHOLOGIE ASTHMATIQUE	11
3.1	DÉFINITION	11
3.2	PRÉVALENCE DE L'ASTHME EN FRANCE	12
3.2.1	Prévalence de l'asthme par âge et par sexe	13
3.2.2	Variation de la prévalence dans le temps	16
3.3	RÉPARTITION PAR STADE DE SÉVÉRITÉ	16
3.3.1	Répartition globale	16
3.3.2	Répartition par stade de sévérité en fonction de l'âge	18
3.4	UNE AUTRE APPROCHE DE LA SÉVÉRITÉ DE L'ASTHME : LES DONNÉES D'ALD 30	19
3.4.1	Données des trois régimes d'assurance maladie	19
3.4.2	Rapport du CREDES : « Asthme : la place de l'hôpital »	19
3.5	ASTHME ET HOSPITALISATION	21
3.5.1	Hospitalisations en Ile de France	21
3.5.2	Hospitalisations en France, données du PMSI	26
3.6	MORTALITÉ ASTHMATIQUE EN FRANCE	27
4	LES CONSOMMATIONS MEDICAMENTEUSES	29
4.1	EVOLUTION DES VENTES D'ANTIASTHMATIQUES EN OFFICINE	31
4.1.1	Evolution globale	31
4.1.2	Adrénérgiques pour inhalations en officine (R03A)	32
4.1.3	Autres antiasthmatiques pour inhalation : Glucocorticoïdes, anticholinergiques, cromones (R03B)	34
4.1.4	Adrénérgiques à usage systémique (R03C)	35
4.1.5	Autres antiasthmatiques à usage systémique (R03D)	35
4.2	EVOLUTION DES PRÉSENTATIONS DES ANTIASTHMATIQUES À L'OFFICINE	36
4.3	EVOLUTION DES VENTES D'ANTIASTHMATIQUES À L'HÔPITAL	38
4.3.1	Evolution globale	38
4.3.2	Adrénérgiques pour inhalation à l'hôpital	40
4.3.3	Autres antiasthmatiques pour inhalation : Glucocorticoïdes, anticholinergiques, cromones .. à l'hôpital (R03B)	40
5	STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ET RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES	41
6	ADÉQUATION ENTRE PRATIQUE ET RECOMMANDATIONS	43

7	DONNÉES INTERNATIONALES.....	46
7.1	PRÉVALENCE PAR TRANCHE D'ÂGE.....	46
7.2	EVOLUTION DE LA PRÉVALENCE DE L'ASTHME DANS LE TEMPS.....	46
7.3	ASTHME ET HOSPITALISATION.....	47
7.4	MORTALITÉ PAR ASTHME.....	47
7.5	CONSOMMATION D'ANTIASTHMATIQUES.....	48
8	DISCUSSION.....	49
8.1	CONTEXTE DE LA MALADIE ASTHMATIQUE EN FRANCE : PRÉVALENCE ET RÉPARTITION PAR STADE DE SÉVÉRITÉ.....	49
8.1.1	Importance et évolution de la maladie asthmatique en France.....	49
8.1.2	Répartition par stade de sévérité.....	50
8.1.3	Evolution du nombre de patients exonérés du ticket modérateur (ALD 30).....	51
8.2	PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ASTHMATIQUES, DE LA PRESCRIPTION À LA CONSOMMATION ..	51
8.2.1	Intérêts et limites des unités de mesure de la consommation des antiasthmatiques.....	51
8.2.2	Adéquation des prescriptions aux recommandations.....	52
8.2.3	Traitement antiasthmatique, observance et évitement des facteurs déclenchants.....	54
8.3	BÉNÉFICES APPORTÉS PAR LA PRISE EN CHARGE SUR LES INDICATEURS DE SANTÉ.....	56
8.3.1	Asthme et hospitalisation.....	56
8.3.2	Mortalité par asthme.....	58
9	CONCLUSION.....	60
10	BIBLIOGRAPHIE.....	62
11	INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX.....	68
11.1	FIGURES.....	68
11.2	TABLEAUX.....	69
12	ANNEXES.....	70

1 INTRODUCTION

Malgré les progrès dans la compréhension de la physiopathologie de l'asthme et l'avancée pharmacologique ayant abouti à un fort consensus sur la prise en charge de la maladie asthmatique, une augmentation de la mortalité par asthme dans les deux dernières décennies est souvent évoquée. Par ailleurs, la consommation d'antiasthmiques semble avoir fortement augmenté ces dernières années, dans un contexte où l'évolution de la prévalence de la maladie asthmatique est discutée.

L'Observatoire des prescriptions et consommations des médicaments dans les secteurs ambulatoire et hospitalier a donc rédigé, à la demande de la Direction de la sécurité sociale, une analyse de l'évolution de la consommation des antiasthmiques, en mettant en parallèle les données de prévalence, de mortalité par asthme, les hospitalisations et réhospitalisations pour asthme avec les ventes d'antiasthmiques.

L'objectif de ce travail est donc faire le point sur trois éléments clés:

- l'épidémiologie descriptive de l'asthme en France ;
- la consommation des antiasthmiques en France ;
- l'analyse de cette consommation au regard des recommandations et des indicateurs de morbi-mortalité.

Après une revue des sources d'information utilisées, ces différents points seront successivement abordés ; une discussion tentera ensuite de dégager une première analyse issue de la confrontation de ces données, en mettant en évidence les aspects de la prise en charge des patients asthmatiques qui pourraient être modifiés.

Il s'agit d'une synthèse des données disponibles, qui peuvent être, selon les sujets, de qualités très différentes. Devant l'objectif d'établir un bilan général, à même de fournir des hypothèses de travail, les études ont été retenues dans la mesure où elles ne risquaient pas de biaiser l'interprétation des tendances observées.

2 SOURCES D'INFORMATIONS UTILISEES DANS CE RAPPORT

2.1 Recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été réalisée sur la base de donnée Medline®.

Les mots-clés étaient les suivants : *asthma, epidemiology, prevalence, incidence, morbidity, mortality, childhood, adults, elderly, France, French, treatment, prescription, consumption, drug, medication, patient compliance, adherence, guideline*. Parmi les articles ainsi sélectionnés, seuls les articles dont le sujet annoncé dans le titre était en relation avec les thèmes présentés ici ont été analysés. Les articles se rapportant à la thérapeutique, particulièrement bien codifiée dans les recommandations, n'ont pas été retenus dans la revue de la littérature. Au total sur 161 références sélectionnées, seules 69 entrent dans la constitution de ce rapport.

2.2 Autres sources d'information

Des données complémentaires ont été recherchées et demandées auprès des différents organismes à même de mettre à notre disposition des informations utiles à ce rapport et non recensées dans les bases de données bibliographiques. Les données auxquelles nous avons pu avoir accès sont les suivantes : des données épidémiologiques ont été obtenues de l'unité 408 de l'INSERM, des données de mortalité du service commun SC8 de l'INSERM, des données sur l'hospitalisation de l'AP-HP et du PMSI, des données sur les patients en ALD 30 pour asthme des caisses nationales d'assurance maladie (CNAMTS, CCMISA, CANAM) et de la CPAM de Moselle, ainsi que des données sur les prescriptions de l'URCAM de Picardie. Des recherches ont été effectuées sur Internet et seront présentées dans les comparaisons internationales.

2.3 Eléments méthodologiques des principales sources utilisées

- **European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) :**

Il s'agit d'une enquête de grande envergure réalisée de 1991 à 1996 dans 55 centres répartis dans 23 pays. Le protocole est standardisé et comporte 2 phases : un questionnaire postal envoyé à des échantillons représentatifs des populations considérées et un questionnaire détaillé accompagné d'examen cliniques pour un sous-échantillon ayant répondu au questionnaire postal. Les données françaises sont issues de 5 villes : Bordeaux, Grenoble, Montpellier, Nancy et le 18ème arrondissement de Paris [1].

- **International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) :**

Il s'agit de l'équivalent de l'étude ECRHS chez l'enfant. L'estimation de la prévalence de l'asthme chez l'enfant et l'adolescent a ainsi été réalisée selon une approche standardisée. Les sujets de l'enquête ont été recrutés en milieu scolaire entre 1993 et 1996. Pour les 13-14 ans, le questionnaire était rempli par les intéressés, dans 155 centres dans 56 pays. Pour les 6-7 ans, ce sont les parents qui remplissaient le questionnaire, dans 91 centres dans le monde [2,3].

- **“Approche médico-économique de l’asthme”, rapport du CREDES (1994) :**

Il présente le résultat des 4 années d’enquêtes “Santé et Protection Sociale” (ESPS) à travers l’Echantillon Permanent d’Assurés Sociaux (EPAS). L’échantillon d’étude est d’environ 35 000 personnes et peut être considéré comme globalement représentatif des ménages comportant au moins une personne assurée sociale. La non-représentativité résulte d’une répartition des personnes refusant de répondre à l’enquête qui n’est pas homogène en France. Un auto-questionnaire, dit de « santé individuelle », a été utilisé. Il s’agit donc d’une morbidité déclarée par les personnes et non directement par les médecins. Par la suite, les déclarations des personnes répondant à l’enquête sont codées selon la Classification Internationale des Maladies (CIM9) [4].

- **Etude de l’URCAM de Picardie :**

Réalisée en 1997 sur 287 sujets asthmatiques de 18 à 60 ans, elle porte sur un échantillon élaboré à partir des ordonnances de pharmacie parvenues au remboursement dans la région. Le recueil des données se fait par un questionnaire rempli par le médecin traitant, renseignant sur les traitements et l’état de la pathologie asthmatique. Cette étude excluait les enfants et les personnes âgées en raison de la faible représentation des premiers et des comorbidités associées des deuxièmes. Cette étude donne une estimation de la part relative des différents stades de sévérité en médecine générale [5].

- **Données des trois régimes d’assurance maladie :**

Bien que ces données ne soient pas destinées à une exploitation épidémiologique, le nombre des nouvelles exonérations du ticket modérateur au titre des affections longues durées (ALD30) peut constituer une approche de l’incidence de l’asthme grave. Le nombre de nouveaux cas d’asthme enregistrés en ALD pour insuffisance respiratoire chronique grave (ALD n°14) en France est décrit sur la période 1990-1998. L’évolution par âge des nouveaux cas d’asthme est également disponible.

- **« Asthme : la place de l’hôpital », rapport du CREDES :**

Il traite, entre autre, de l’évolution de l’incidence de l’asthme en tant qu’affection longue durée. Il est à noter qu’il n’existe pas d’ALD «asthme » à proprement parler mais que la maladie asthmatique est incluse dans l’ALD n°14 « insuffisance respiratoire chronique grave ». La façon dont la maladie asthmatique en a été extraite n’est pas précisée [6]. Les données exploitées ici sont celles de la CNAMTS entre 1990 et 1995 [A].

- **Données de l’INSERM (SC8) :**

La mortalité par asthme et ses variations sur une période de 20 ans seront décrites à partir des données du service d’information sur les causes de décès de l’INSERM [B].

- **Etude du service médical de la région Alsace-Moselle :**

Il s’agit d’une étude transversale réalisée en janvier 1994 et portant sur 107 malades exonérés du ticket modérateur au titre de l’insuffisance respiratoire grave dans la circonscription de la CPAM de Mulhouse. L’échantillon n’est donc pas représentatif de la population des asthmatiques exonérés du ticket modérateur, d’autant que des sujets avaient refusé de participer à l’étude et qu’aucune analyse des non-répondeurs n’a été réalisée. Tous les patients ont été examinés par les médecins conseils avec systématiquement une mesure du débit expiratoire de pointe et un test d’utilisation de l’aérosol-doseur. Une évaluation du traitement de la maladie asthmatique a été réalisée. Les critères de jugement retenus sont basés sur les recommandations internationales d’Orlando en 1992 [7].

- **Fichier OTARIE des hôpitaux de l'AP-HP :**

Ce fichier, constitué entre 1981 et 1996, permet notamment d'apprécier l'évolution des taux d'hospitalisation et de réhospitalisations pour asthme à l'AP-HP. Chaque hospitalisation en secteur de court ou de moyen séjour a donné lieu à l'enregistrement de données démographiques, sur les conditions de séjour et sur le diagnostic principal. Par convention, il a été retenu qu'un nouveau malade pour une année X était un malade hospitalisé au moins une fois pendant l'année X et non hospitalisé pendant les cinq années précédentes (X-1 à X-5) [C]. Le détail de la méthodologie sur l'évolution de ces taux est fourni en annexe.

- **Données du PMSI**

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information hospitaliers seront fournies pour 1997 et 1998, afin de disposer d'un recueil suffisamment exhaustif [D].

- **Données de l'Afssaps :**

Le fichier «taxe» constitué par les déclarations de ventes que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM) doivent adresser chaque année à l'Afssaps, permet de connaître les volumes de vente de l'industrie pharmaceutique et donc d'estimer les consommations d'antiasthmatiques. Les données disponibles sont pour chaque spécialité le nombre d'unités vendues et le chiffre d'affaire généré en ville et à l'hôpital. Le calcul des unités de prises totales vendues par spécialité, à partir du nombre d'unités par boîte, a également été effectué [E].

- **Etudes prises en compte partiellement :**

Le rapport du CREDES 2000 sur l'asthme n'entre pas dans l'analyse de l'évolution de la prévalence dans le temps, car les données sont issues de l'Enquête Santé et Protection Sociale, d'une méthodologie différente de celle des enquêtes décennales de 1970, 1980 et 1991.

Par contre, la répartition par stades de sévérité présentée sera discutée, même si l'algorithme non validé aboutit certainement, par sa construction, à une surestimation des asthmes graves [8].

- **Etudes non prises en compte :**

Le rapport du CRESGE au Syndicat national de l'industrie pharmaceutique d'octobre 1999

Ce rapport, dont une partie traitait de l'asthme, est basé sur une analyse de la littérature essentiellement internationale et extrapole des résultats à la situation française, sans pour autant les confronter à des données factuelles. Les résultats du rapport du CRESGE sont en contradiction avec les chiffres issus des institutions françaises comme l'INSERM, l'AP-HP et les caisses d'assurance maladie (prévalence, mortalité et hospitalisation).

3 DESCRIPTION DE LA PATHOLOGIE ASTHMATIQUE

3.1 Définition

Le clinicien définit l'asthme comme un accès de dyspnée, de toux et de sifflement paroxystique, dont l'expression peut varier d'un stade indétectable à un stade sévère (asthme aigu grave). D'un point de vue physiopathologique, c'est une affection caractérisée par une réactivité augmentée de l'arbre trachéo-bronchique à une variété de stimuli. Lors de la crise d'asthme, on observe trois désordres principaux :

- une inflammation de la muqueuse, avec œdème et infiltration de cellules monocytaires, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, ces derniers libérant d'autres médiateurs (histamine, leucotriènes, prostaglandines, PAF, interleukines) ;
- l'hypersécrétion d'un mucus épais ;
- un bronchospasme.

Ces trois désordres induisent une obstruction variable des voies aériennes. Cela peut prendre la forme de fluctuations spontanées de l'obstruction, d'amélioration suite à la prise de bronchodilatateurs ou de corticoïdes ou d'aggravation suite à la prise de certaines drogues ou suite à d'autres stimuli.

Le plus souvent, l'asthme survient sur un terrain atopique.

La maladie asthmatique a été précisément décrite et comporte différents stades de sévérité. Les stades de sévérité croissante sont principalement fonction de la fréquence et de l'intensité des crises, ainsi que du degré d'obstruction bronchique.

En 1992, l'OMS et le National Heart, Lung and Blood Institute des Etats-Unis ont lancé ensemble une initiative mondiale contre l'asthme, GINA (The Global Initiative for Asthma), en élaborant et en mettant en œuvre une stratégie optimale de prise en charge. La dernière version de 1998 de ce travail reprend les guidelines américaines du National Asthma Education and Prevention Program de 1997 « Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma » [9]. La classification par stade de sévérité de la maladie asthmatique est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Classification de l'asthme selon les stades de sévérité

Stade	Symptômes	Fonction pulmonaire
Stade 1 Asthme léger intermittent	<ul style="list-style-type: none"> < Symptômes présents # 1 / semaine < Fonctions pulmonaires normales entre les crises < Crises de quelques heures à quelques jours. < Intensité des crises variable 	<ul style="list-style-type: none"> DEP ou VEMS \geq 80% de la valeur théorique Variabilité < 20%
Stade 2 Asthme léger persistant	<ul style="list-style-type: none"> < Symptômes présents > 1 fois/semaine mais < 1 fois/jour < Crises pouvant affecter l'activité et le sommeil < Symptômes d'asthme nocturne plus de 2 fois par mois 	<ul style="list-style-type: none"> DEP ou VEMS \geq 80% de la valeur théorique Variabilité 20-30%
Stade 3 Asthme modéré persistant	<ul style="list-style-type: none"> < Symptômes quotidiens < Crises affectant l'activité et le sommeil < Symptômes d'asthme nocturne plus d'une fois par semaine < Utilisation quotidienne de bêta 2 agoniste inhalé d'action brève 	<ul style="list-style-type: none"> DEP et VEMS : 60-80% de la valeur théorique Variabilité > 30%
Stade 4 Asthme sévère persistant	<ul style="list-style-type: none"> < Symptômes en continu < Activité physique limitée < Crises fréquentes < Symptômes d'asthme nocturne fréquents 	<ul style="list-style-type: none"> DEP et VEMS # 60% de la valeur théorique Variabilité > 30%

DEP : Débit Expiratoire de Pointe VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

Source : National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI)/OMS, GINA 1998

3.2 Prévalence de l'asthme en France

Nous présenterons la prévalence de l'asthme actuel, c'est-à-dire concernant des symptômes dans les 12 derniers mois, par âge, dans le temps et enfin par niveau de sévérité. Chez les enfants et les adolescents, l'asthme cumulé, c'est-à-dire survenant au cours de la vie, sera également présenté.

Dans la plupart des enquêtes de prévalence sur l'asthme, les auteurs utilisent des auto-questionnaires pour identifier les cas d'asthme, les sujets se déclarant asthmatiques ou utilisateurs d'antiasthmatiques. Cette méthode est adoptée pour des raisons de logistique et de coût propre à de telles études. Cependant, un biais de classement peut exister, entraînant une sous-estimation ou surestimation de la prévalence de la maladie par rapport à celle que l'on obtiendrait avec une exploration fonctionnelle respiratoire réalisée par un spécialiste.

De plus, ce biais de classement peut évoluer dans le temps, ce qui pose problème lorsque l'on veut apprécier l'évolution de la prévalence. La maladie asthmatique est davantage connue par le public qu'il y a 10 ans et il est possible qu'à fonction respiratoire équivalente, des sujets se déclarent asthmatiques alors qu'ils ne l'auraient pas fait 10 ans auparavant.

3.2.1 Prévalence de l'asthme par âge et par sexe

Les études estimant la prévalence sont présentées dans le tableau 2 [1, 10, 11, 12].

Il existe une grande variabilité dans les données de prévalence en raison du manque de précision avec laquelle l'affection asthmatique est définie. En effet, le manque de définition en France de l'asthme, avant la conférence de consensus de 1995 et les différentes recommandations internationales, outre les difficultés de diagnostic, rend les comparaisons dans l'espace et dans le temps difficiles [13]. Notamment, il est important de faire la distinction entre l'asthme actuel, défini par les symptômes dans les 12 derniers mois, et l'asthme cumulé, au cours d'une vie entière.

Chez l'adulte d'âge moyen, les résultats issus de l'European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), étude multicentrique incluant cinq villes françaises, permet de connaître et surtout de comparer, à méthodologie équivalente, les différentes prévalences de l'asthme en Europe et dans le monde. Il s'agit d'une enquête postale dont le taux de réponse varie de 67 à 100%. Ainsi, certains pays possèdent une forte prévalence, comme l'Australie ou les Etats-Unis [1]. La forte prévalence australienne est confirmée par l'article de Abramson M [14].

Les pays d'Europe ont des prévalences plus faibles avec pour la France 2,9 % à 4,6 % de personnes asthmatiques, définies comme ayant eu au moins une crise d'asthme dans les 12 derniers mois [1]. En France, l'étude met en évidence des prévalences comparables d'une ville à l'autre puisque les intervalles de confiance à 95% des prévalences se chevauchent (ceci permet une approche de la significativité de la différence) [11].

Une étude réalisée en 1988 en milieu rural et urbain, auprès d'une population légèrement plus âgée, donne des chiffres comparables [12].

Les enquêtes "Santé et Protection Sociale" (ESPS) et "Santé et Soins Médicaux" (ESSM) réalisées par le CREDES permettent de détailler en France la prévalence en fonction de l'âge [2]. Cependant, les résultats de ces études sont à interpréter en tenant compte de certaines limites :

- il s'agit de morbidité déclarée directement par les personnes et non par les médecins. Il existe un réel problème de définition de la pathologie et de possibles sous-déclarations ou sur-déclarations peuvent en découler ;
- il s'agit d'enquêtes de morbidité générale, dont l'objectif principal n'est pas l'asthme.

Les taux de prévalence de l'asthme en fonction de l'âge permettent d'identifier deux pics de fréquence aux âges extrêmes de la vie.

Chez l'enfant, l'étude de référence est l'International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC), enquête internationale conduite en 1996 comme ECRHS selon une approche standardisée et parfois complétée par un questionnaire vidéo [2,3]. Les taux de réponse vont de 67,4% à 99,7%. Chez l'enfant de 6-7 ans, la prévalence actuelle, définie par plus de 4 crises dans les 12 derniers mois, est de 2,6% à Bordeaux. Au cours de la vie, la prévalence des symptômes d'asthme varie de 6,7% (Strasbourg) à 9,3% (Bordeaux). Une prédominance est observée chez le garçon.

Chez les adolescents de 13-14 ans, la prévalence actuelle va de 2,6% (Strasbourg) à 6,6% (Montpellier). La prévalence des symptômes d'asthme au cours de la vie est de 12,9% sur l'ensemble du territoire français. Il existe un gradient nord-sud avec une prévalence plus élevée à Bordeaux, Marseille et Montpellier (respectivement 15%, 14,8% et 14,4%) qu'à Strasbourg et Paris (10,4% et 10,9%) [2,3]. La prévalence des garçons est plus élevée que celle des filles: 14,2% pour les garçons et 11,7% pour les filles [15].

Dans l'étude de Perdrizet, réalisée en 1987 dans une population d'enfants et d'adolescents, l'estimation de la prévalence s'échelonne de 4,1 % à 9,4 % [10].

Si l'ensemble des auteurs s'accorde sur une prévalence plus élevée chez l'enfant, il n'en est pas de même pour les personnes âgées. Une étude française basée sur la cohorte PAQUID (Personnes Agées QUID) estime que les taux de prévalence diminuent aux âges avancés (> 85 ans) pour les deux sexes [16].

Cette cohorte est constituée de 3800 personnes de plus de 65 ans vivant à domicile et ayant accepté de participer à l'enquête après tirage au sort sur les listes électorales. L'étude de Nejari et al. est une étude transversale réalisée en 1991 en Gironde et en Dordogne, incluant 2400 sujets. Deux questions ont été introduites au questionnaire général : "avez-vous déjà eu un asthme" (prévalence cumulée) et "avez-vous eu au moins une crise d'asthme dans les 12 derniers mois" (asthme actuel). Le caractère déclaratif du recueil des données constitue une limite à prendre en compte. De plus, il existe dans cette catégorie d'âge un risque d'erreur accru lié à la confusion avec les autres broncho-pneumopathies chroniques obstructives.

Les résultats diffèrent selon le sexe, ainsi :

- la prévalence chez les hommes est de 7,3% en cumulée et de 2,8% en actuel,
- la prévalence chez les femmes est de 5,2% en cumulée et de 2,2% en actuel.

Les taux de prévalence sont plus faibles, dans les deux sexes, après 85 ans.

Au total sur la base des données disponibles, la prévalence de l'asthme varie avec l'âge, avec une prédominance chez l'enfant.

En France, la prévalence de l'asthme actuel serait de 2,6% chez les enfants de 6-7 ans et de 2,6% à 6,6% chez les enfants de 13-14 ans.

Chez les adultes d'âge moyen, la prévalence de l'asthme varie selon les centres de 2,9 % à 4,6 % et chez les personnes âgées de plus de 65 ans, elle est de 2,8%.

Tableau 2 : Etudes estimant la prévalence de l'asthme en France et dans le monde

Référence	Type d'étude et date du recueil	Site	Prévalence (%)
Neukirch, F.	Multicentrique	☉ Grenoble N=2804	☉ 2,7 [2,1 - 3,3]
ECRHS 1995	Population	☉ Montpellier N=3774	☉ 3,5 [2,9 - 4,1]
Crise d'asthme dans les 12 derniers mois [11]	générale (20 - 44 ans) 1991-1992	☉ Paris N=3152	☉ 4,0 [3,3 - 4,7]
Burney, P.	Multicentrique	• Hambourg (Allemagne) N=3312	☉ 3,0 [2,4 - 3,6]
ECRHS 1996	Population	☉ Göteborg (Suède) N=2885	☉ 3,1 [2,4 - 3,7]
Crise d'asthme 12 derniers mois [1]	générale (20 - 44 ans) 1992-1994	☉ Aarhus (Danemark) N=3629	☉ 3,4 [2,8 - 4,0]
		☉ Vienne (Autriche) N=2131	☉ 2,2 [1,6 - 2,9]
		☉ Cambridge (UK) N=2595	☉ 5,7 [4,8 - 6,6]
		☉ Athènes (Grèce) N=3325	☉ 2,4 [1,9 - 2,9]
		☉ Pavie (Italie) N=816	☉ 2,6 [1,5 - 3,6]
		☉ Barcelone (Espagne) N=2731	☉ 2,1 [1,5 - 2,6]
		☉ Bombay (Inde) N=2210	☉ 2,6 [1,7 - 3,5]
		☉ Auckland (N. Zélande) N=2941	☉ 6,8 [5,8 - 7,7]
		☉ Melbourne (Australie) N=3200	☉ 9,7 [8,7 - 10,8]
		☉ Portland (USA) N=2982	☉ 5,8 [4,9 - 6,7]
		☉ Nancy (France) N=1263	☉ 2,9 [2,0 - 3,8]
		☉ Paris (France) N=3113	☉ 4,3 [3,6 - 5,1]
		☉ Bordeaux (France) N=2936	☉ 4,6 [3,8 - 5,3]
Charpin D. 1988	Population	☉ Trets (rural) N=1789	☉ 4,1 [3,7 - 4,5]
Crise d'asthme sans précision [12]	générale (18 - 65 ans)	☉ Marseille (urbain) N=4008	☉ 3,9 [3,2 - 4,6]
Abramson M.[14]	Population	• Melbourne, Australie N=3200	• 9,7 [8,6 - 10,7]
ECRHS 1996	générale (20 - 44 ans)		
Crise d'asthme 12 derniers mois	1992		
Perdrizet S. 1987	Population	☉ Bas Rhin 1976	☉ 4,1
[10]	générale, enfants et adolescents	☉ Bas Rhin 1979	☉ 6,1
		☉ Polynésie Française 1979	☉ 11,5
		☉ Paris 1978	☉ 6,8
		☉ Bordeaux 1981	☉ 9,4
		☉ Université de Paris 1982	☉ 5,4
ISAAC [2,3]	Population	☉ Bordeaux-Pessac N=3202	☉ 2,6
II 4 crises d'asthme 12 derniers mois	générale, enfants 6-7 ans 1996		
ISAAC [2,3]	Population	☉ Marseille N=3494	☉ 4,0
II 4 crises d'asthme 12 derniers mois	générale, enfants 13-14 ans 1993-1995	☉ Montpellier N=3384	☉ 6,6
		☉ Bordeaux-Pessac N=3302	☉ 3,9
		☉ Strasbourg N=5403	☉ 2,6
		☉ Paris N=2961	☉ 4,2

3.2.2 Variation de la prévalence dans le temps

La prévalence de l'asthme semble s'accroître dans tous les pays industrialisés depuis 30 ans. Cependant, la comparaison des prévalences estimées dans différentes études à différents moments doit être prudente. En effet, d'une étude à l'autre, la méthodologie peut varier.

Les études qui permettent de discuter le mieux une évolution de la prévalence de la maladie sont celles qui estiment la prévalence à un temps donné sur un échantillon représentatif de la population et qui sont répétées quelques années plus tard dans la même zone géographique sur un autre échantillon ayant la même représentativité. Ces études sont peu nombreuses et ont l'inconvénient de traiter de petits effectifs, ce qui induit des problèmes de puissance pour mettre en évidence des différences faibles. Mais cela pose aussi le problème de l'extrapolation de taux obtenus sur de petits effectifs à la population générale. En effet, si une étude met en évidence une augmentation de 2% de la prévalence de l'asthme correspondant à un passage de 4 à 6% d'asthmatiques, cela correspond à une augmentation de 50% du nombre de sujets asthmatiques [10].

De plus, sur de longues périodes, les connaissances et définitions de la pathologie ont pu être différentes.

Peu d'études permettent donc de suivre de façon correcte la prévalence de l'asthme dans le temps. En France, l'enquête périodique réalisée tous les 10 ans depuis 1970 en collaboration entre l'INSEE et le CREDES sur un échantillon représentatif de la population française, peut apporter une première approche du suivi de la prévalence de l'asthme. Cependant, les résultats sont à prendre avec beaucoup de précaution car il s'agit d'une étude de morbidité générale non spécifique de l'asthme et surtout cette enquête est basée sur la seule déclaration des sujets interrogés. Les patients étant de mieux en mieux informés, le caractère déclaratif constitue une limite majeure pour décrire l'évolution au cours du temps.

Ainsi, la prévalence a été estimée par un questionnaire de type déclaratif respectivement à 1,9%, 2,1% et 2,8% en 1970, 1980 et 1991. La prévalence augmenterait donc en France d'environ 50% lors des 20 dernières années, soit une augmentation annuelle moyenne de 2% par an [17,18]. L'augmentation de prévalence chez l'enfant pourrait être en partie due aux changements de CIM, qui ont contribué à préciser la définition de l'asthme au cours du temps et ont pu ainsi augmenter la sensibilité du recueil [19].

Il convient d'être prudent avec ces données, l'asthme étant mieux connu de la population. Il serait hasardeux de faire la part entre augmentation réelle et modification de la déclaration par le patient.

Au total, la prévalence de l'asthme déclaré en France augmenterait dans le temps d'environ 2% par an, avec une prévalence plus élevée chez les sujets jeunes.

3.3 Répartition par stade de sévérité

3.3.1 Répartition globale

Peu d'estimations de la répartition par stade de sévérité sont disponibles. La classification définie par les recommandations internationales et les Guidelines du National Asthma Education and Prevention Program est basée uniquement sur les symptômes et le traitement des crises, et non sur les traitements de fond.

Certains auteurs ont utilisé le recours aux soins pour identifier les asthmes sévères, mais ceux-ci n'ont pas établi de différence significative entre les traitements pour les deux stades de sévérité ainsi identifiés. Il est probable que cette méthode sélectionne plutôt les asthmes mal contrôlés, par exemple à cause d'une mauvaise observance, d'une utilisation inadéquate ou d'un non-respect de l'évitement des facteurs déclenchants, sans que ces cas soient nécessairement les plus graves [20].

L'étude URCAM établit un classement à partir des stades de sévérité définis par la conférence de consensus de 1995, qui est basé uniquement sur les symptômes. Elle reflète plutôt la pratique des médecins généralistes [3]. La répartition estimée à 60% d'asthme intermittent, 20% d'asthme persistant léger, 10-12% d'asthme persistant modéré et 8-10% d'asthme persistant sévère, reflète plus le niveau de contrôle de l'asthme obtenu qu'un réel niveau de sévérité des patients (tableau 3).

Une étude réalisée en pneumologie libérale en 1993 sur 14865 patients, utilisant une classification non superposable aux stades définis par le consensus international, donne la répartition suivante : pour les 6479 adultes jeunes de 16 à 45 ans, les parts d'asthme léger, modéré, modérément sévère et sévère sont respectivement de 40%, 32%, 19% et 9% [21].

Il faut garder à l'esprit que les patients suivis par un pneumologue sont probablement plus gravement atteints que la population générale de patients asthmatiques.

Les auteurs de l'étude SP'ASTHME ont validé un algorithme sur ces mêmes données recueillies en 1993, par rapport à trois critères (jugement des pneumologues, historique des hospitalisations pour asthme et historique des visites aux urgences pour asthme) [22, F]. Celui-ci consiste en une synthèse de deux classements :

- l'un selon la sévérité des symptômes
- l'autre selon le type de prescription.

Le stade de sévérité correspond au stade le plus élevé entre le classement symptomatique et le classement lié au traitement, d'après les recommandations GINA 1995. En effet, un patient bien équilibré avec un traitement lourd, conforme aux recommandations à la lumière de sa symptomatologie initiale, peut tout fait présenter un stade clinique inférieur au moment de l'enquête. Les objectifs de chaque stade de sévérité sont en effet les mêmes, à savoir des symptômes d'asthmes absents ou minimes. Il est alors difficile de distinguer niveau de sévérité et contrôle de l'asthme. C'est ce que les auteurs ont voulu prendre en considération. Les résultats préliminaires de l'étude comportant un échantillon de médecins généralistes, pneumologues, pédiatres et allergologues, à paraître, montrent une répartition comprenant plus de la moitié d'asthmes modérés ou sévères (tableau 3) [F].

Ainsi, l'étude de l'URCAM et l'étude SP'ASTHME mettent en évidence des répartitions très différentes. Si l'étude URCAM exclut les enfants et les personnes âgées, population sujette à des asthmes plus sévères, et recrute uniquement des médecins généralistes, ces éléments ne suffisent pas à expliquer la forte différence de répartition entre les deux études. Le classement basé uniquement sur les symptômes conduit certainement à une sous-estimation des asthmes sévères, alors que le classement basé également sur les prescriptions conduit probablement à une surestimation des asthmes sévères. Si cette méthode de classification ne permet pas de vérifier totalement l'adéquation du traitement avec le stade de sévérité, celle-ci ne permettant pas d'identifier les patients « sur-traités », il reste possible d'identifier les patients sous-traités.

Il est par ailleurs intéressant d'observer qu'à l'issue du classement de l'étude SP'ASTHME, seuls 22 % des patients sont classés uniquement par leur traitement médicamenteux.

La répartition proposée par le CREDES dans l'enquête santé et protection sociale en 1998 en population générale, est basée sur un algorithme proche de celui de l'étude SP'ASTHME mais uniquement basé sur la déclaration des patients (sans résultats d'épreuves fonctionnelles respiratoires, mesures pourtant plus objectives) (tableau 3) [8]. Deux éléments peuvent expliquer la forte proportion d'asthmes intermittents mise en évidence, proche de celle de l'URCAM :

- la sur-déclaration de la morbidité asthmatique dans l'étude en population générale, concerne probablement plutôt les asthmes légers ;
- l'étude CREDES, en population générale, a un recrutement plus large que les études utilisant le système de soins, cette différence concernant probablement les patients les moins sévères.

L'étude ECRHS en population générale estime la part d'asthme sévère dans la population des asthmatiques à 29% à Paris et 22% à Montpellier. Ces proportions sont proches de la prévalence d'asthme considéré comme « modérément sévère » ou « sévère » de l'étude de l'URCAM [1].

Tableau 3 : Répartition de la population asthmatique par stade de sévérité

Asthme	URCAM N=287	CREDES N=927	SP'ASTHME N=4533
	18-60 ans Système de soins	Population générale	Système de soins
Intermittent	59%	50%	12%
Persistant léger	20%	29%	23%
Persistant modéré	11%	11%	29%
Persistant sévère	8%	10%	36%

3.3.2 Répartition par stade de sévérité en fonction de l'âge

Les études donnant une répartition par âge des stades de sévérité sont très peu nombreuses. Cependant, il existe certainement un gradient de sévérité en fonction de l'âge, même s'il est difficile de se prononcer sur son amplitude (tableau 4) [8,22].

L'étude URCAM, dont l'échantillon est de trop petite taille, ne permet pas d'obtenir une répartition par tranche d'âge du stade de sévérité.

Tableau 4 : Répartition par stade de sévérité en fonction de l'âge

Asthme	Etude SP'ASTHME			CREDES		
	< 15 ans	15-44 ans	>= 45 ans	5-9 ans	20-29 ans	>= 70 ans
Intermittent	23%	13%	5%	58%	50%	24%
Persistant léger	34%	26%	14%	34%	31%	38%
Persistant modéré	27%	34%	23%	7%	13%	14%
Persistant sévère	16%	26%	59%	1%	7%	24%

En résumé, il est extrêmement difficile de se prononcer, avec les données actuelles, sur la part relative des différents stades de sévérité. Malgré tout, il conviendrait de mieux estimer cette répartition, compte tenu des implications sur la prise en charge des patients.

3.4 Une autre approche de la sévérité de l'asthme : les données d'ALD 30

3.4.1 Données des trois régimes d'assurance maladie

L'individualisation des patients asthmatiques au sein de l'ALD pour « insuffisance respiratoire chronique grave » n'est réalisée que depuis 1997 au niveau de la CNAMTS.

Les incidences de l'asthme enregistré en ALD n°14 à la CANAM et de l'insuffisance respiratoire chronique grave enregistrée en ALD n°14 à la CNAMTS suivent une évolution comparable, relativement stable dans le temps (figure 1). Pour la CNAMTS, en 1997 et en 1998, la part d'asthme grave parmi les insuffisances respiratoires chroniques graves peut être estimée à 42%.

L'incidence des insuffisances respiratoires chroniques graves à la CCMSA de 1991 à 1995 apparaît supérieure à celle de la CNAMTS. Ceci peut s'expliquer par un niveau socioprofessionnel plus faible et une moyenne d'âge plus élevée des personnes couvertes par la MSA, par rapport aux personnes couvertes par la CNAMTS. Enfin, les ouvriers agricoles peuvent être amenés à manipuler des produits allergisants (insecticides, pesticides, engrais). Ces trois éléments, niveau socioprofessionnel bas, âge élevé et conditions de travail, peuvent en effet représenter des facteurs de risque de développer des insuffisances respiratoires chroniques graves.

3.4.2 Rapport du CREDES : « Asthme : la place de l'hôpital »

Le rapport du CREDES : « Asthme : la place de l'hôpital » traite de l'évolution de l'incidence de l'asthme grave, en tant qu'affection longue durée (ALD). Les données recueillies entre 1990 et 1995 à la CNAMTS sont présentées dans la figure 2 [6].

La maladie asthmatique a été extraite de l'ALD par une méthode non précisée. L'incidence de l'asthme grave passe de 1,56 à 1,93 pour 10000 personnes assurées sociales entre 1990 et 1995. L'augmentation moyenne annuelle de l'incidence de l'asthme grave en tant qu'ALD entre 1990 et 1995 est égale à 6,2%, ce qui correspond à une augmentation globale un peu supérieure à 23,7% sur cette période.

Ici aussi, les sujets masculins semblent légèrement plus touchés que les sujets féminins, particulièrement chez les jeunes de 0 à 14 ans.

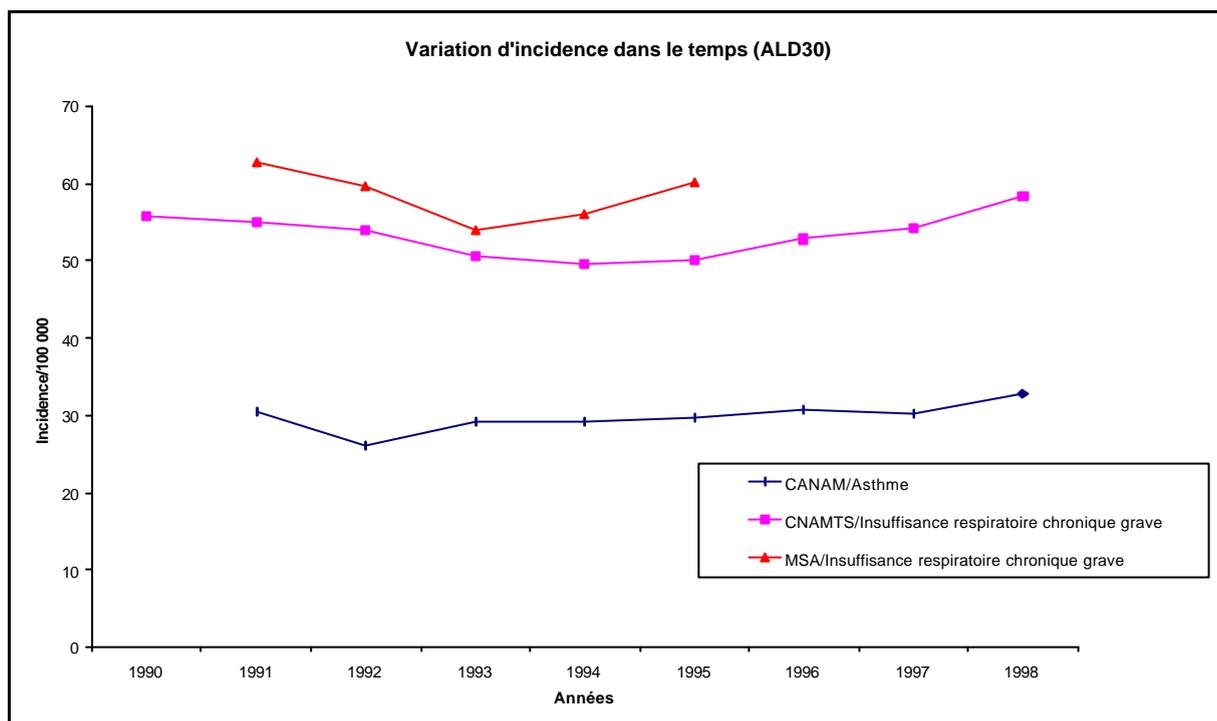
On retrouve une prédominance de l'asthme en fréquence chez les enfants et les personnes âgées :

- 0 à 9 ans : 2,8/10 000
- 20 à 29 ans : 0,9/10 000
- 70 à 79 ans : 3,0/10 000

Cependant, les données d'ALD doivent être interprétées avec beaucoup de précaution. En effet, ces données des caisses d'assurance maladie ne sont pas destinées à une exploitation épidémiologique et constituent des sous-estimations de la réalité, certains médecins ne demandant pas l'exonération pour leur patient, celui-ci ne souhaitant pas être déclaré en ALD ou négligeant l'inscription du fait d'une bonne couverture complémentaire. De plus, comme nous l'avons vu, la pathologie asthmatique n'est pas individualisée de façon très précise au sein des patients en ALD n°14.

Le nombre de nouveaux cas d'asthme enregistré en ALD est plus élevé chez le garçon que chez la fille de 0 à 14 ans. Les taux d'incidence sont relativement stables dans le temps.

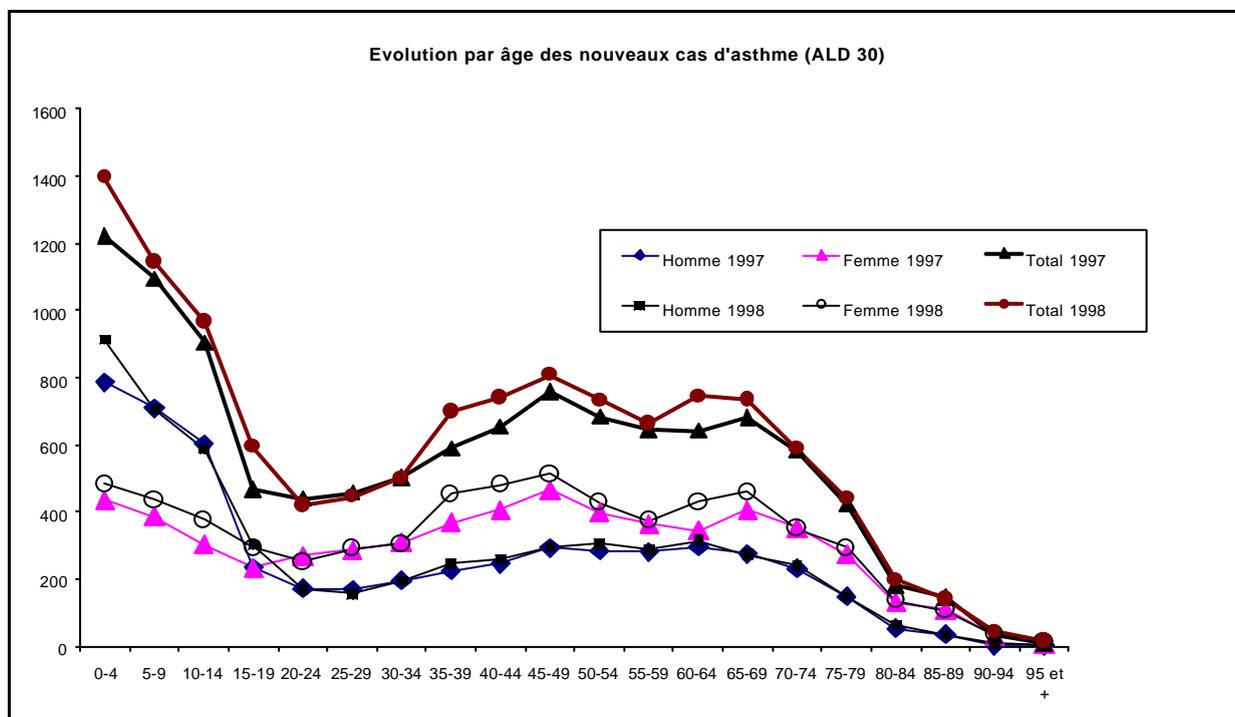
Figure 1 : Evolution de l'incidence de l'asthme de 1990 à 1998 (ALD 30)



Source : CNAMTS/CANAM/CCMSA.

CCMSA : calcul de l'incidence sur la base de la population couverte au 31 décembre 1996.

Figure 2 : Nombre de nouveaux cas d'asthme par âge en 1997 et 1998 (ALD 30)



Source : CNAMTS.

3.5 Asthme et hospitalisation

La fréquence des hospitalisations est un indicateur intéressant de la prise en charge de la maladie asthmatique. En effet, si l'on peut séparer de l'ensemble des hospitalisations les nouvelles hospitalisations, il devient possible d'apprécier à la fois l'impact de la prise en charge ambulatoire et l'impact de la « sensibilisation » mise en place à l'occasion de l'hospitalisation. De plus, celle-ci est reconnue comme un bon indicateur de l'asthme grave [19].

D'après les données de la littérature, les enfants semblent particulièrement concernés par l'augmentation des hospitalisations, notamment la tranche d'âge 0-4 ans, ce qui renforce l'intérêt d'analyser ces données [23].

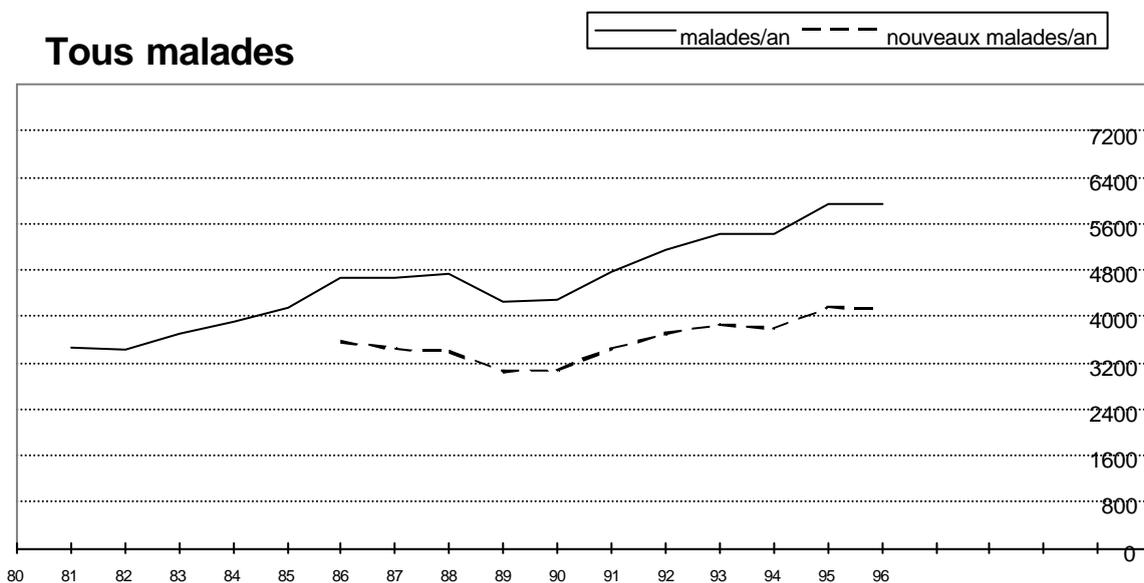
En France les données utilisables sont celles de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), disponibles depuis de nombreuses années, ainsi que celles du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information), outil d'avenir mais dont le caractère récent ne permet pas d'apprécier l'évolution dans le temps des hospitalisations.

3.5.1 Hospitalisations en Ile de France

Les données du fichier OTARIE de l'AP-HP sont résumées ci-dessous, le détail de la discussion méthodologique étant présenté en annexe.

Le nombre de malades hospitalisés pour asthme entre 1981 et 1996 à l'AP-HP est en constante augmentation, aussi bien chez l'homme que chez la femme. L'augmentation du nombre d'hospitalisations par an est parallèle à celle des nouveaux malades sur la période. La part des nouveaux malades représente environ 70% des hospitalisations pour asthme et semble stable depuis quasiment 10 ans (figure 3).

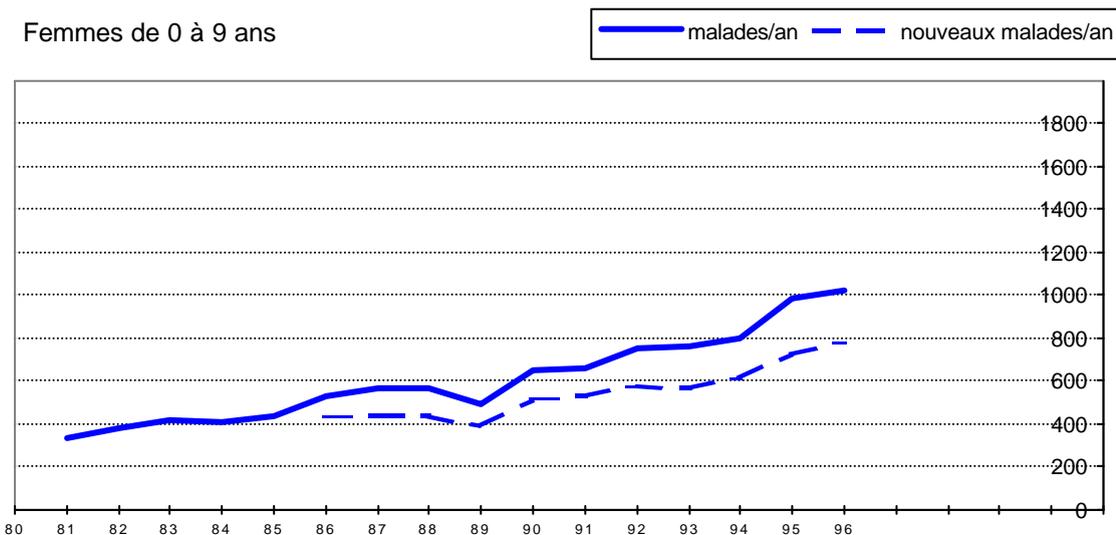
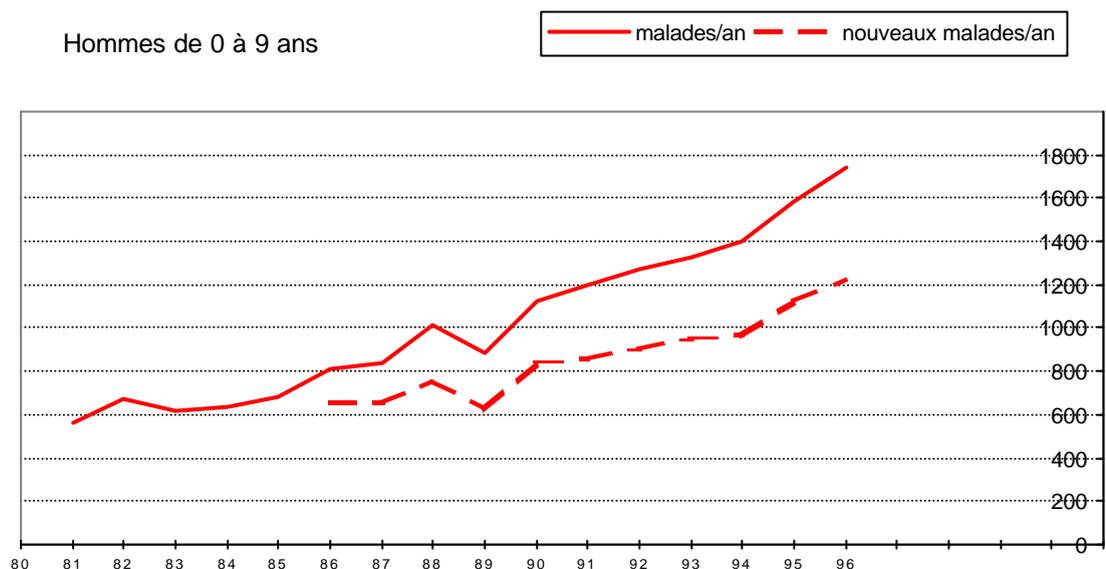
Figure 3 : Evolution des hospitalisations pour asthme en Ile de France



Source : AP-HP.

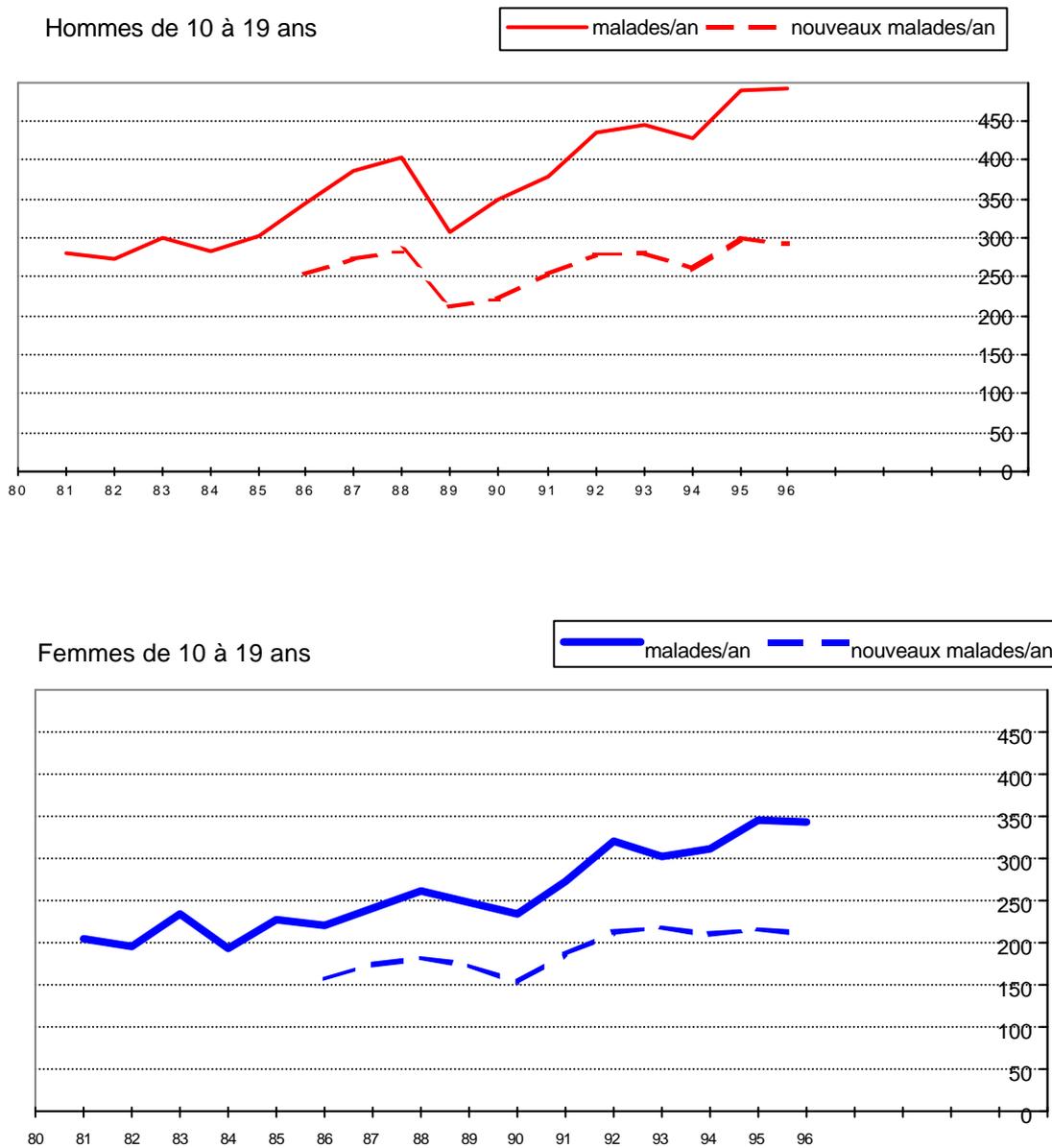
L'augmentation des hospitalisations concerne les tranches d'âge 0-9 ans et 10-19 ans. Pour la tranche d'âge 20-69 ans et chez les plus de 70 ans, la tendance est stable. Le nombre de cas d'asthme grave, et notamment de nouveaux cas, est plus élevé chez l'homme que chez la femme. Cette sur-représentation des hommes par rapport aux femmes dans les hospitalisations pour asthme est également retrouvée dans la littérature. Cependant, des précautions sont à prendre quant à l'interprétation de ces résultats, compte tenu des intervalles de confiance des données présentées (figures 4-7 bis).

Figure 4 et 4 bis : Hospitalisations pour asthme de 0 à 9 ans



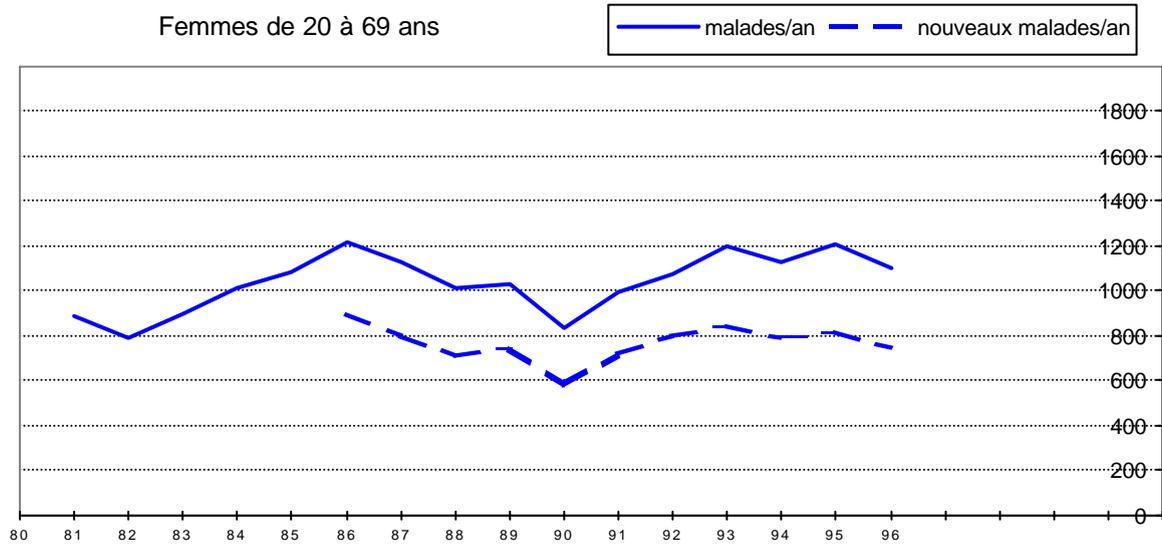
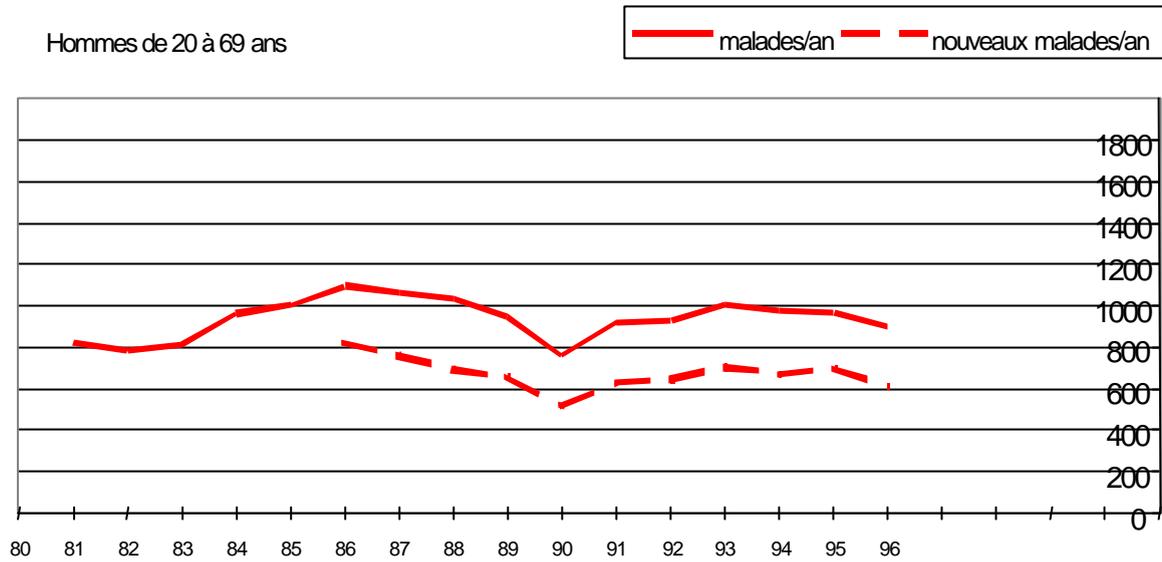
Source : AP-HP.

Figure 5 et 5 bis : Hospitalisations pour asthme de 10 à 19 ans



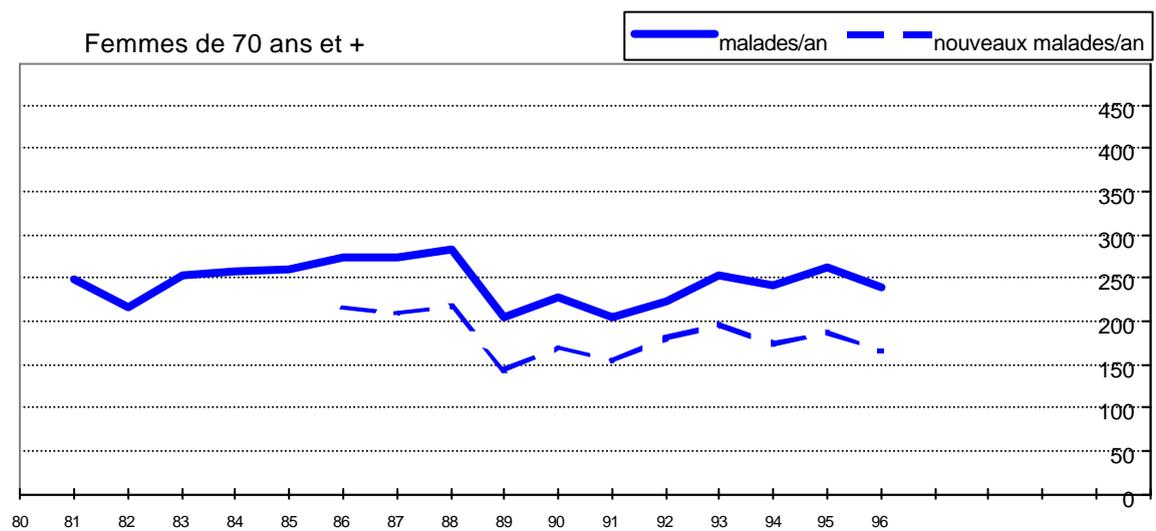
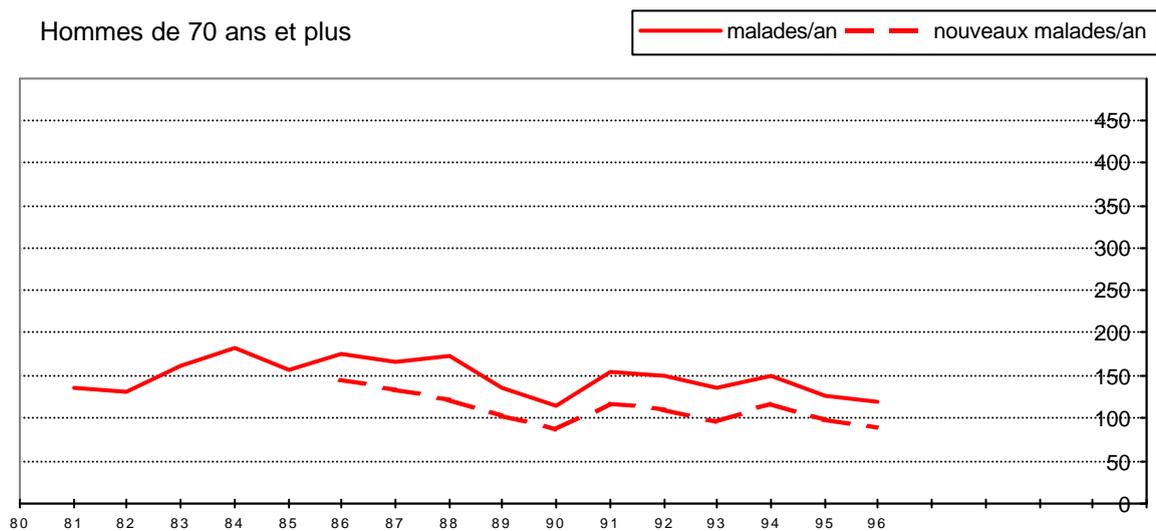
Source : AP-HP.

Figure 6 et 6 bis : Hospitalisations pour asthme de 20 à 69 ans



Source : AP-HP.

Figure 7 et 7 bis : Hospitalisations pour asthme chez les personnes de 70 ans et plus



Source : AP-HP.

Au total, les hospitalisations pour asthme en Ile de France augmentent chez les enfants et les adolescents, mais sont globalement stables chez les adultes et les personnes âgées.

3.5.2 Hospitalisations en France, données du PMSI

Quatre Groupes Homogènes de Malades (GHM) peuvent inclure des patients pour lesquels l'asthme est le motif principal d'hospitalisation :

- le GHM 127 : Œdème pulmonaire et détresse respiratoire
- le GHM 136 : Bronchites et asthme, âge supérieur à 69 ans et/ou Complications ou Morbidité Associée (CMA)
- le GHM 137 : Bronchites et asthme, âge de 18 à 69 ans sans CMA
- le GHM 138 : Bronchites et asthme, âge inférieur à 18 ans

Le GHM 127 inclut l'asthme aigu grave (code CIM-10 J46) ; même si on ne peut totalement exclure que le code de l'insuffisance respiratoire aiguë (J960) n'ait pas été utilisé pour certains patients asthmatiques, celui-ci n'est pas inclus dans les résultats présentés ici. Les GHM 136, 137, 138 incluent l'asthme sans précision (J45.9), l'asthme à prédominance allergique (J45.0), l'asthme non allergique (J45.1) et l'asthme associé (J45.8).

Ces données ne sont disponibles que depuis 1995 ; de plus, il faut garder à l'esprit que le recueil s'est mis en place progressivement, celui-ci s'étant probablement amélioré au cours du temps. Des erreurs de classification des patients selon leur pathologie peuvent cependant subsister.

Le nombre total d'hospitalisations recueilli dans le cadre du PMSI a en effet augmenté de 25% entre 1997 et 1998. Afin de garantir une qualité suffisante des données, il paraît donc préférable de ne s'intéresser qu'aux années 1997 et 1998.

Enfin, il n'est pas possible de présenter les données par sexe, ni par classe d'âge, car le GHM 136 contient à la fois les patients de plus de 69 ans et les patients de 18 à 69 ans ayant une complication ou une morbidité associée ; le GHM 127 contient les patients au stade d'asthme aigu grave quelle que soit la classe d'âge. On peut avoir une idée des hospitalisations des enfants et jeunes adultes, hors asthme aigu grave, par le GHM 138.

Le nombre d'hospitalisations concernant l'asthme pour 1997 et 1998 est donné par le tableau 5, ainsi que le nombre d'hospitalisation pour asthme rapporté au nombre total d'hospitalisations.

Les données du PMSI ne permettent pas d'obtenir le nombre de patients hospitalisés ; par ailleurs, il n'est pas possible, pour l'instant, de se prononcer sur l'évolution du nombre d'hospitalisations pour asthme au cours de ces dernières années.

Tableau 5 : Hospitalisations pour asthme en France, données du PMSI

GHM	Hospitalisations 1997		Hospitalisations 1998	
	Nbre d'hospitalisations pour asthme	Nbre d'hospitalisations pour asthme sur Nbre total d'hospitalisation	Nbre d'hospitalisations pour asthme	Nbre d'hospitalisations pour asthme sur Nbre total d'hospitalisation
127	8640		9105	
136	7874		7948	
137	12100		11354	
138	20869		23002	
Total	49483	0,51%	51409	0,42%

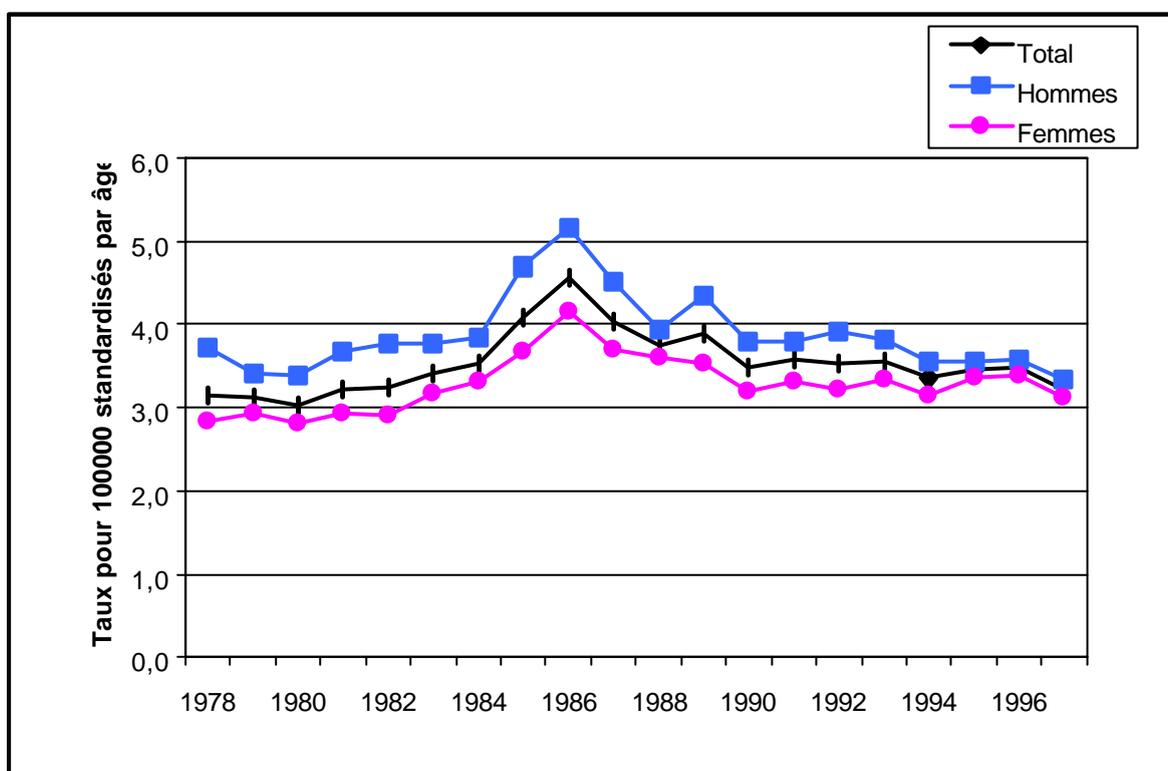
3.6 Mortalité asthmatique en France

On observe en France une hausse de la mortalité dans les années 70 et un pic de mortalité vers 1986. Les chiffres de mortalité bruts sont de 1 511 décès en 1979, 2 402 en 1986 et 1 992 en 1997.

Après une augmentation de mortalité importante entre 1978 et 1986 (45 % pour la mortalité totale, 39 % pour les femmes et 47 % pour les hommes), on peut s'interroger sur une éventuelle tendance à la baisse des chiffres de mortalité, avec une baisse de 30 % de la mortalité entre 1986 et 1997, tous sexes confondus. Cependant, les raisonnements sur de tels chiffres doivent se limiter aux tendances, traduisant une certaine stabilité de la mortalité depuis 1988.

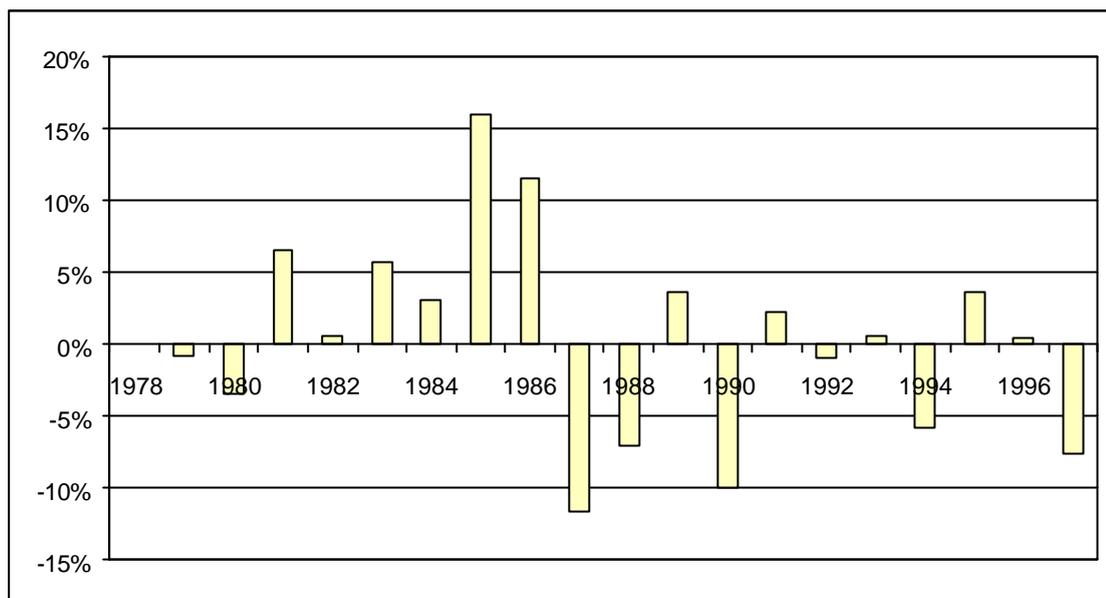
Les taux de décès par asthme (asthme codé 493 en cause principale) sont présentés dans la figure 8 standardisés par âge. Cette figure montre qu'à âge égal, les hommes ont une mortalité plus forte que les femmes, même si les tendances sont semblables.

Figure 8 : Evolution de la mortalité par asthme en France de 1978 à 1998



Source : INSERM – SC8.

Le pic de mortalité autour de 1986 mis à part, l'évolution des variations de mortalité par asthme à partir de 1988 est relativement stable, comme le montre la figure 9.

Figure 9 : Evolution des variations annuelles du taux de décès par asthme

Source : INSERM – SC8.

Les données du SC8 de l'INSERM montrent très clairement un gradient de mortalité en fonction de l'âge, même après les années 80. En 1997, 52% des personnes décédées par asthme avaient plus de 75 ans et 74% plus de 65 ans.

Les données de taux de mortalité (pour 100 000) par âge sur la période 1987-1996 sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Taux de mortalité par asthme pour 100 000 par âge sur la période 1987-1997

	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
<1 an	0,0	0,0	0,3	0,4	0,3	0,3	0,3	0,7	0,0	0,0	0,1
1-4 ans	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1
5-14 ans	0,1	0,3	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1
15-24 ans	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
25-34 ans	0,8	0,6	0,6	0,4	0,7	0,6	0,5	0,5	0,6	0,5	0,4
35-44 ans	1,1	1,2	1,2	0,8	1,2	1,0	1,0	0,9	0,8	0,9	1,0
45-54 ans	2,8	2,4	2,1	1,6	1,9	1,9	1,6	1,4	2,3	1,8	1,9
55-64 ans	5,5	4,9	4,6	3,9	4,1	4,1	4,4	3,7	4,1	3,9	3,7
65-74 ans	11,1	9,8	9,2	8,9	8,4	9,0	8,4	9,6	8,5	8,7	8,3
75-84 ans	24,0	21,6	23,4	22,2	21,7	22,3	22,2	20,6	22,0	21,2	18,0
> 85 ans	36,5	39,3	46,3	42,0	40,1	37,0	43,0	37,2	38,2	43,4	40,3

Source : INSERM – SC8.

Comme énoncé précédemment, la mortalité apparaît globalement stable dans le temps, quelle que soit la tranche d'âge.

Au total, la mortalité par asthme semble stable à partir de 1988. Elle est très légèrement supérieure chez l'homme et montre un fort gradient en fonction de l'âge.

4 LES CONSOMMATIONS MEDICAMENTEUSES

Les données présentées dans ce chapitre concernent les ventes d'antiasthmiques aux grossistes répartiteurs ou aux officines d'une part et aux établissements de soins d'autre part. Elles sont issues des déclarations de vente par l'industrie pharmaceutique à l'Afssaps au travers du fichier « Taxe ». S'agissant de produits vendus uniquement sur ordonnance, ces données peuvent être considérées comme très proches des prescriptions. Aucune base de données exhaustive sur les consommations médicamenteuses n'étant aujourd'hui disponible en France et sauf à considérer que la totalité des ventes n'est aujourd'hui pas consommée par les patients, il s'agit également d'une approche malgré tout intéressante des consommations d'antiasthmiques.

La Defined Daily Dose (DDD) est définie par l'OMS comme la quantité de principe actif théorique nécessaire par jour pour le traitement d'un adulte de 70 kg, en traitement d'entretien à visée curative, utilisé dans son indication principale, définie par un code ATC.

Considérant que les DDD à utiliser sont celles de l'année 2000, les changements de DDD sur la période d'étude ont un impact non négligeable sur les comparaisons de l'évolution dans le temps du nombre de journées de traitement des différentes classes pharmaco-thérapeutiques. Par exemple, si la DDD d'une spécialité pharmaceutique diminue (DDD à l'année n inférieure à celle de l'année n-1) l'utilisation de la seule DDD de l'année « n » va surestimer le nombre réel de journées de traitement dans les années antérieures, masquant des tendances à l'augmentation ou amplifiant des tendances à la baisse.

Inversement, si la DDD d'une spécialité pharmaceutique augmente, l'utilisation de la seule DDD de l'année « n » va sous-estimer le nombre réel de journées de traitement dans les années antérieures, amplifiant des tendances à l'augmentation ou minimisant des tendances à la baisse.

De plus, nous ne disposons pas d'une DDD pour tous les principes actifs commercialisés. La DDD n'est pas une posologie réelle d'utilisation, la description en journées de traitement par la DDD ne tient nullement compte du stade de sévérité de l'asthme : par exemple les DDD de la béclométazone inhalée aérosol/poudre et solution sont respectivement 0,8 mg et 1,5 mg. Pourtant, selon les recommandations internationales de la prise en charge de l'asthme, les 4 catégories croissantes de sévérité de la pathologie asthmatique ne sont pas traitées à posologie constante pour une même spécialité pharmaceutique. Toutes les DDD sont basées sur des traitements en monothérapie.

En raison de toutes ces limites, il ne paraît pas opportun de procéder à une transformation qui serait artificielle et ne représenterait pas le nombre réel de journées de traitement. Les ventes seront donc décrites en valeur et en nombre d'unités vendues. Les chiffres d'affaires sont exprimés en « prix fabricant hors taxe » pour l'officine et en « prix de cession effectif hors taxe » à l'hôpital. Les unités de ventes correspondent au nombre de conditionnements vendus. Les ventes seront également décrites en unités de prises, calculées à partir du nombre d'unités par boîte, afin de s'affranchir des évolutions qui seraient uniquement dues à des changements de présentation.

Ces données de ventes sont présentées selon la classification ATC 2000 (Anatomique, Thérapeutique, Chimique). Cette classification est une classification internationale issue de l'Organisation Mondiale de la Santé. Cette classification se décline en 5 niveaux :

- Niveau 1 : groupe « anatomique »,
- Niveau 2 : groupe « thérapeutique »,
- Niveau 3 : groupe « thérapeutique/pharmacologique »,
- Niveau 4 : groupe « chimique/thérapeutique/pharmacologique »,
- Niveau 5 : groupe « substance chimique ».

Par exemple : Code ATC du Budésonide : R03BA02.

- Niveau 1 : R (Système respiratoire)
- Niveau 2 : R03 (Antiasthmatique)
- Niveau 3 : R03B (Autres antiasthmatiques pour inhalation)
- Niveau 4 : R03BA (Glucocorticoïdes)
- Niveau 5 : R03BA02 (Budésonide)

Ainsi, pour la maladie asthmatique, la classification ATC se présente de la manière suivante :

R03A : Adrénergiques pour inhalation

- R03AA : Agonistes alpha et bêta adrénergiques
- R03AB : Agonistes non sélectifs bêta adrénergiques
- R03AC : Agonistes sélectifs bêta 2 adrénergiques
- R03AH : Associations d'Adrénergiques
- R03AK : Adrénergiques et autres antiasthmatiques

R03B : Autres antiasthmatiques pour inhalation

- R03BA : Glucocorticoïdes
- R03BB : Anticholinergiques
- R03BC : Antiallergiques, corticoïdes exclus (les cromones)
- R03BX : Autres antiasthmatiques pour inhalation

R03C : Adrénergiques à usage systémique

- R03CA : Agonistes alpha et bêta adrénergiques
- R03CB : Agonistes non sélectifs bêta adrénergiques
- R03CC : Agonistes sélectifs bêta 2 adrénergiques
- R03CK : Adrénergiques et autres antiasthmatiques

R03D : Autres antiasthmatiques à usage systémique

- R03DA : Xanthines
- R03DB : Xanthines et adrénergiques
- R03DC : Antagonistes des récepteurs aux leucotriènes
- R03DX : Autres antiasthmatiques à usage systémique

Il n'est pas possible d'individualiser les ventes de glucocorticoïdes oraux prescrits spécifiquement pour l'asthme.

Les pages suivantes présenteront l'évolution des données de ventes sur 12 ans, à l'officine puis à l'hôpital selon la classification ATC, d'abord de manière globale, puis par sous-classes principales de niveau 4.

4.1 Evolution des ventes d'antiasthmatiques en officine

4.1.1 Evolution globale

4.1.1.1 Evolution en valeur

De 1988 à 1999, les ventes d'antiasthmatiques à l'officine ont augmenté en valeur de 16,7 % par an en moyenne.

L'évolution indiciaire de ces ventes est essentiellement marquée par l'augmentation sur 12 ans d'un facteur 8 des ventes d'adrénergiques pour inhalations (R03A) et d'un facteur 14 des ventes de glucocorticoïdes (R03BA) (figure 10). L'évolution annuelle moyenne entre 1988 et 1999 pour ces deux classes est respectivement de 21,3 % et 27,1 %.

Les ventes des autres classes, à savoir les anticholinergiques inhalés (R03BB), les adrénergiques à usage systémique (R03C) et les autres antiasthmatiques à usage systémique (R03D), restent globalement stables au cours de cette période.

4.1.1.2 Evolution en unités de prises

Les données de vente exprimées en unités de prises donnent une idée plus juste de l'évolution de la prescription réelle d'antiasthmatiques. L'évolution annuelle moyenne entre 1988 et 1999 des adrénergiques pour inhalations et des glucocorticoïdes est respectivement de 7,0 % et 14,2 %. Les autres antiasthmatiques restent très minoritaires et voient leurs unités de prises délivrées rester relativement stables, excepté les unités de prises de théophyllines qui diminuent de 9,1 % en moyenne par an (figure 11).

Figure 10 : Officine, évolution indiciaire en valeur des ventes d'antiasthmatiques

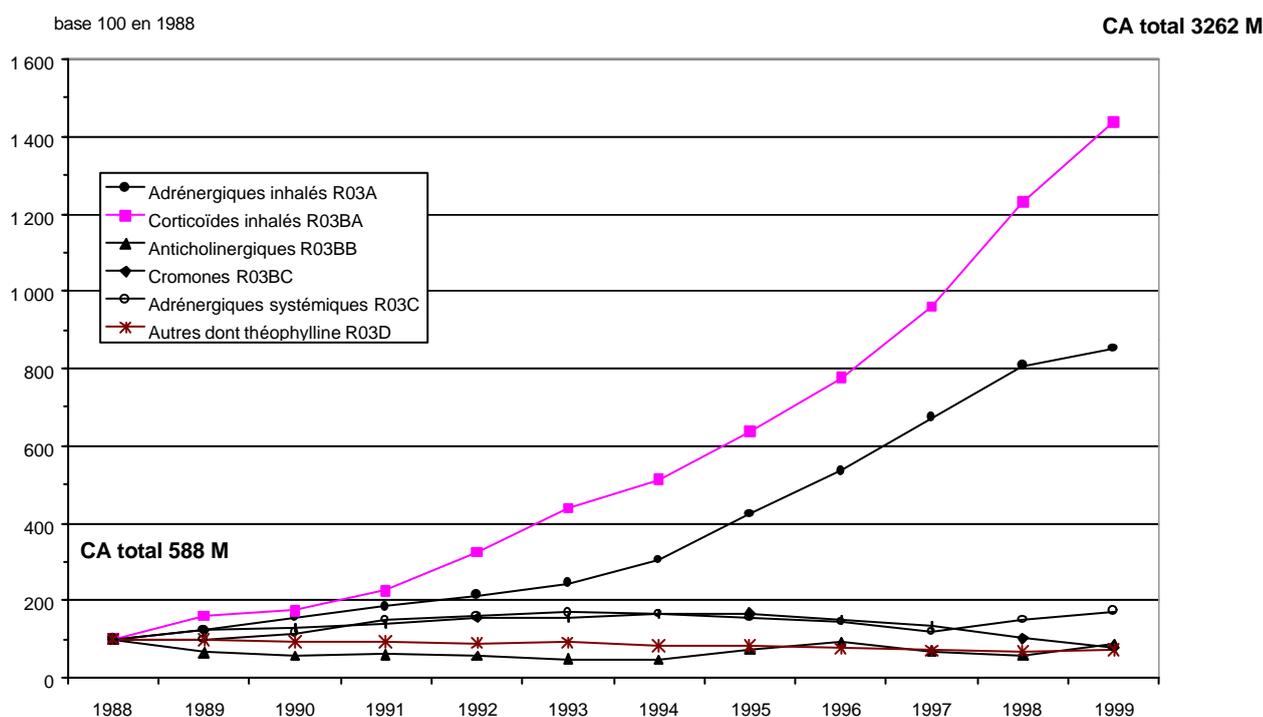
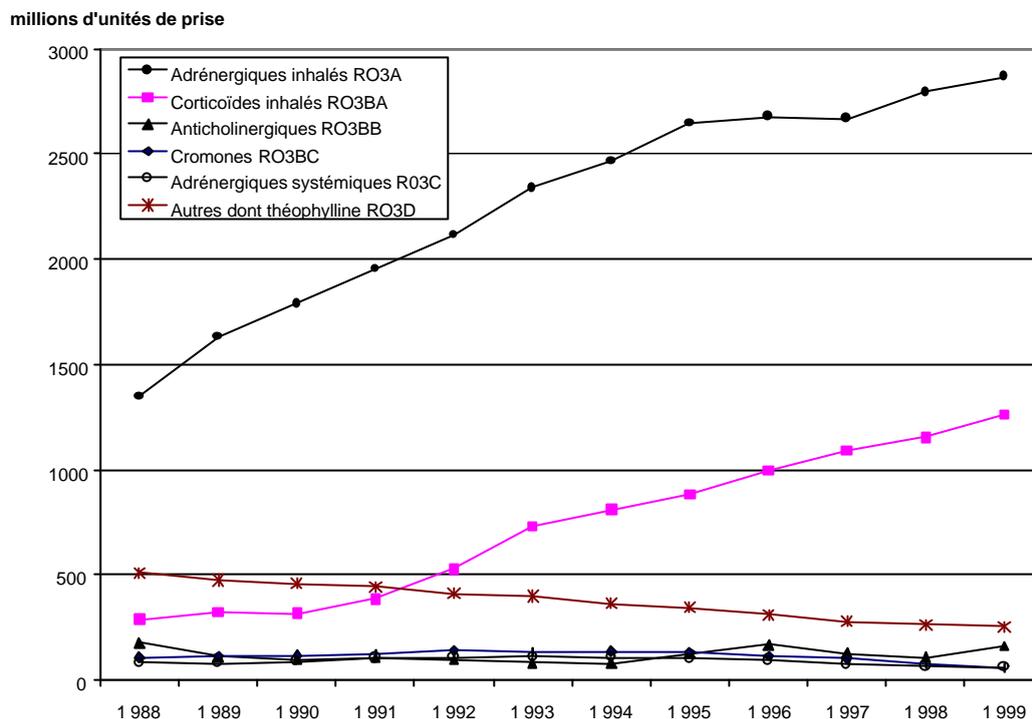


Figure 11 : Officine, évolution en unités de prise des ventes d'antiasthmatiques


Source : Afssaps (DEMEIS)

4.1.2 Adrénergiques pour inhalations en officine (R03A)

Les bêta-2 inhalés (R03AC) sont les spécialités les plus prescrites parmi les adrénergiques pour inhalations et se décomposent en deux catégories : les bêta-2 inhalés d'action courte et les bêta-2 inhalés d'action longue.

Les bêta-2 inhalés (R03AC) expliquent à eux seuls l'évolution de la classe R03A aussi bien en chiffre d'affaires qu'en nombre d'unités vendues ou en unités de prise (tableau 7, figures 12, 13). Les bêta-2 d'action longue sont commercialisés depuis 1994, les associations bêta-2 + anticholinergique depuis 1989.

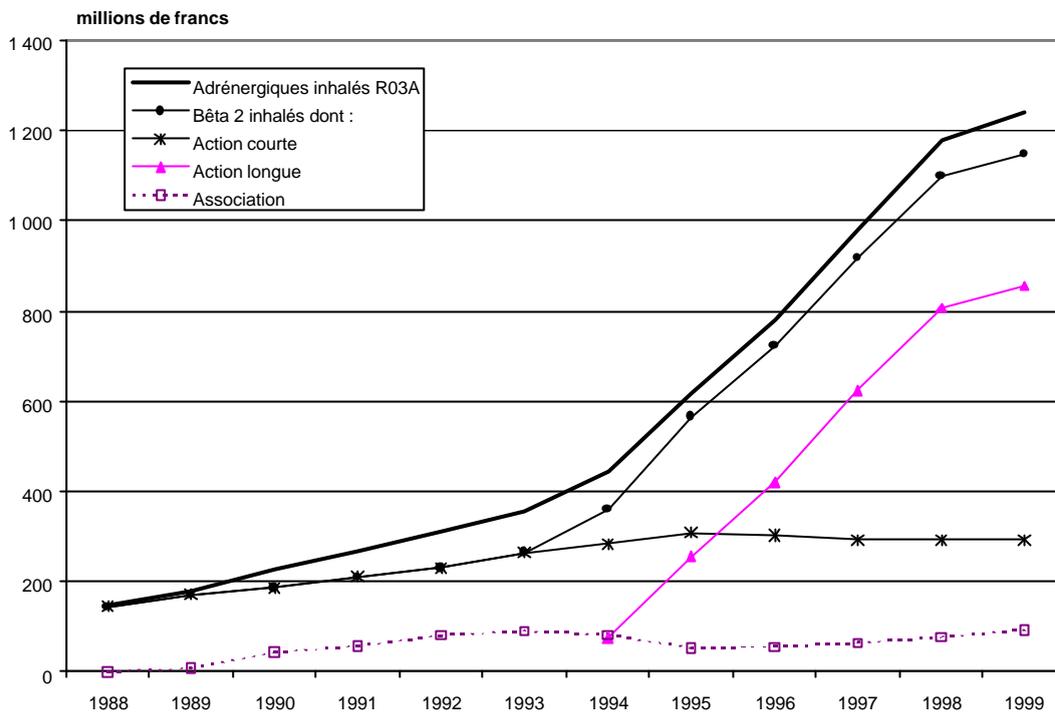
Tableau 7 : Officine, évolution des ventes des adrénergiques pour inhalations 1988-1999

Sous-classe d'ATC	Chiffre d'affaires	Unités de vente	Unités de prise
R03A	Multiplié par 8,5	Multiplié par 2,5	Multiplié par 2,1
Bêta-2 inhalés (R03AC)	x 8,0	x 2,2	x 1,9
Bêta-2 d'action courte	x 2,0	x 1,4	x 1,5
Bêta-2 d'action longue 1994-1999	x 11,3	x 13,5	x 9,3
Association Bêta-2 + Anticholinergique 1989-1999	x 11,4	x 14,5	x 12,6

Source : Afssaps (DEMEIS)

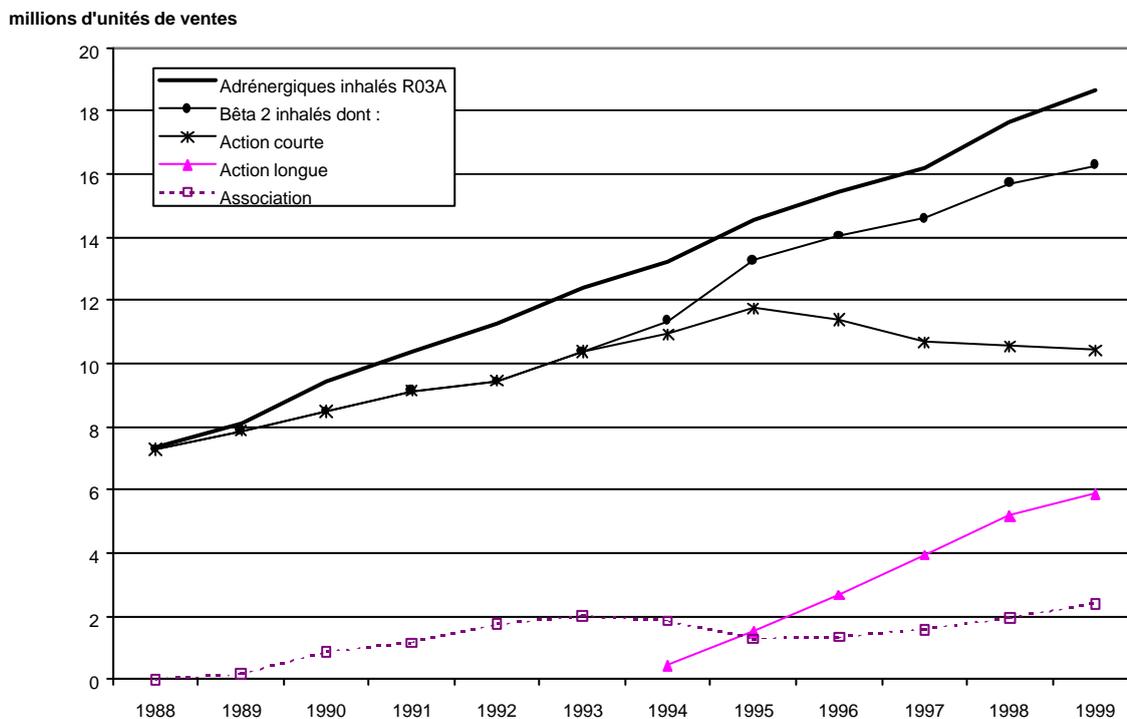
Plus précisément, ce sont les bêta-2 d'action longue qui expliquent l'augmentation importante du chiffre d'affaire des bêta-2 inhalés depuis 1994 (figure 13).

Figure 12 : Officine, évolution en valeur des adrénérgiques pour inhalation



Source : Afssaps (DEMEIS)

Figure 13 : Officine, évolution en unités de vente des adrénérgiques pour inhalation



Source : Afssaps (DEMEIS)

4.1.3 Autres antiasthmatiques pour inhalation : Glucocorticoïdes, anticholinergiques, cromones (R03B)

C'est l'augmentation des ventes de glucocorticoïdes inhalés (R03BA) qui explique en grande majorité l'évolution de la classe R03B aussi bien en chiffre d'affaires qu'en nombre d'unités vendues (tableau 8, figures 14, 15). Plus précisément, le béclométasone représente la majorité des ventes en valeur de glucocorticoïdes inhalés. En 1999, le marché en nombre d'unités vendues est constitué à 56 % par le béclométasone, 24 % par le budésonide (commercialisé en 1992) et 20% par la fluticasone (commercialisée en 1997).

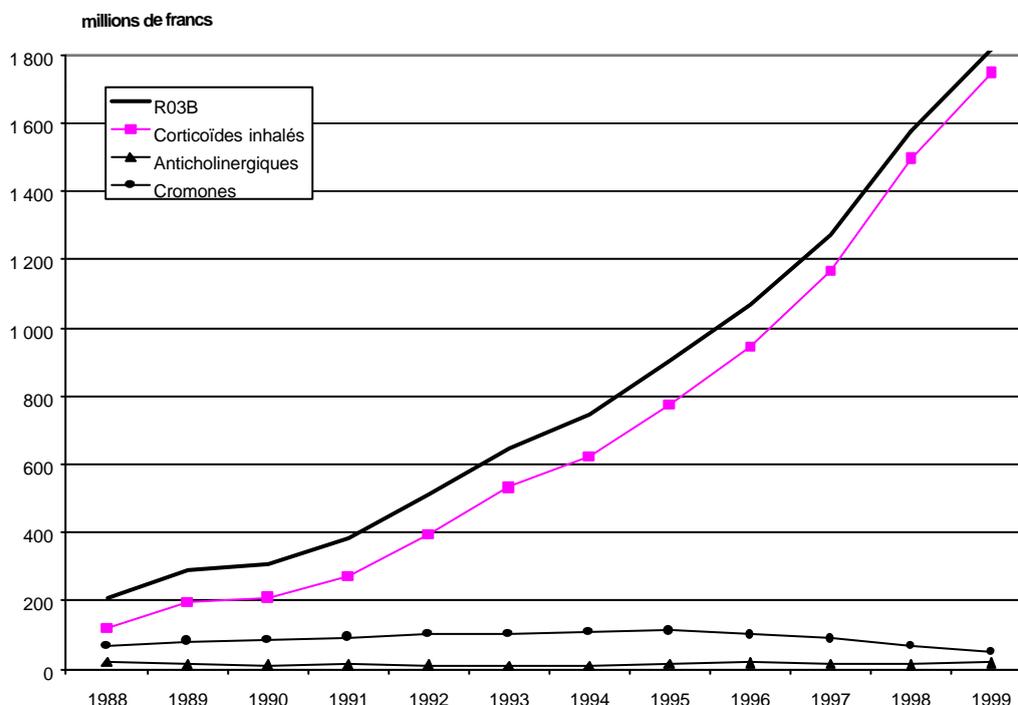
Tableau 8 : Officine, évolution des ventes des autres antiasthmatiques pour inhalation 1988-99

Sous-classe d'ATC	Chiffre d'affaires	Unités de vente	Unités de prise
R03B	Multiplié par 8,6	Multiplié par 2,4	Multiplié par 2,6
Glucocorticoïdes (R03BA)	x 14,4	x 4,2	x 4,4
Anticholinergiques (R03BB)	: 1,1	: 1,2	: 1,1
Cromones (R03BC)	x 1,3	: 2,3	: 1,9

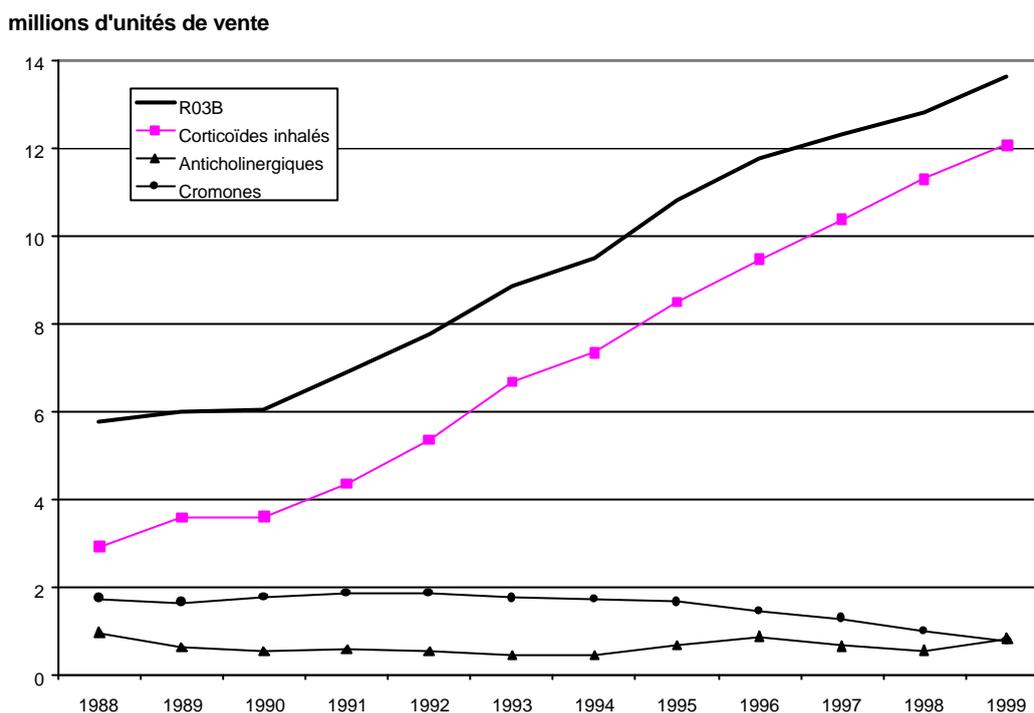
Source : Afssaps (DEMEIS)

Les ventes d'anticholinergiques (R03BB) (en unités de vente) ont diminué en moyenne de 1,3% par an, alors que celles des cromones (R03BC) ont diminué de 7,3% (figures 15).

Figure 14 : Officine, évolution en valeur des autres antiasthmatiques pour inhalations



Source : Afssaps (DEMEIS)

Figure 15 : Officine, évolution des autres antiasthmatiques pour inhalation, unités de vente

Source : Afssaps (DEMEIS)

4.1.4 Adrénergiques à usage systémique (R03C)

Les agonistes sélectifs bêta-2 adrénergiques à usage systémique (R03CC) constituent 97% des constituants de la classe R03C.

Entre 1988 et 1999, en officine, les ventes de la classe R03C restent relativement stables, le chiffre d'affaires généré étant multiplié par 1,8 (5,4% d'augmentation par an en moyenne) alors que le nombre d'unités vendues est multiplié par 1,1.

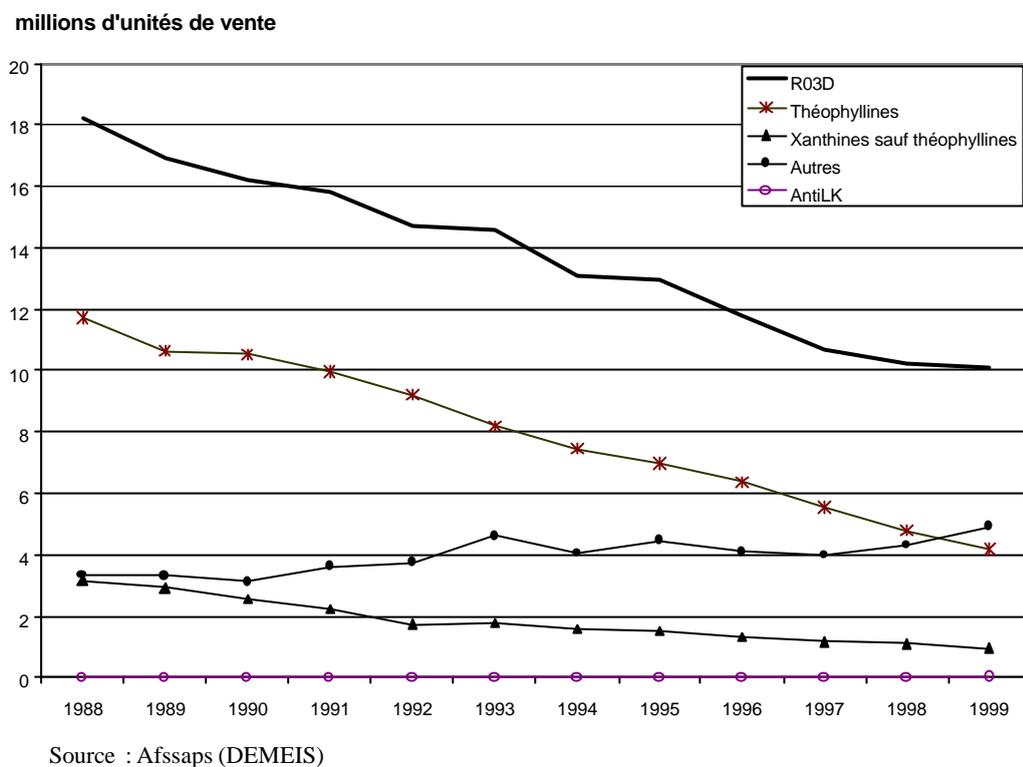
4.1.5 Autres antiasthmatiques à usage systémique (R03D)

Les xanthines et en particulier les théophyllines, incluses dans la classification ATC en R03DA, représentent l'essentiel des consommations de la classe R03D prescrites pour asthme. L'autre partie est constituée par une spécialité expectorante et antitussive, marginalement prescrite dans l'asthme (tableau 9). Contrairement aux autres classes ATC de niveau 2, aucune classe de niveau 3 n'explique majoritairement l'évolution de la classe R03D. Les chiffres d'affaire des xanthines et des théophyllines diminuent de manière parallèle au cours du temps, respectivement de 5,2% et 7,8% par an en moyenne (figure 16).

Tableau 9 : Officine, évolution des ventes des autres antiasthmatiques systémiques 1988-99

Sous-classe d'ATC	Chiffre d'affaires	Unités de vente	Unités de prise
R03D	Divisé par 1,4	Divisé par 1,8	Divisé par 2
Théophyllines	: 2,6	: 2,8	: 2,9
Xanthines autres que théophyllines	: 1,9	: 3,3	: 3,6
Autres	x 1,3	x 1,5	x 1,3

Source : Afssaps (DEMEIS)

Figure 16 : Officine, évolution en unités de vente des autres antiasthmatiques systémiques

Au total, l'évolution entre 1988 et 1999 des ventes d'antiasthmatiques en ville est marquée par une très nette augmentation de la consommation des glucocorticoïdes et des bêta-2 adrénergiques inhalés, en nombre d'unités vendues et en unités de prise. L'augmentation est encore plus marquée en terme de chiffre d'affaires.

4.2 Evolution des présentations des antiasthmatiques à l'officine

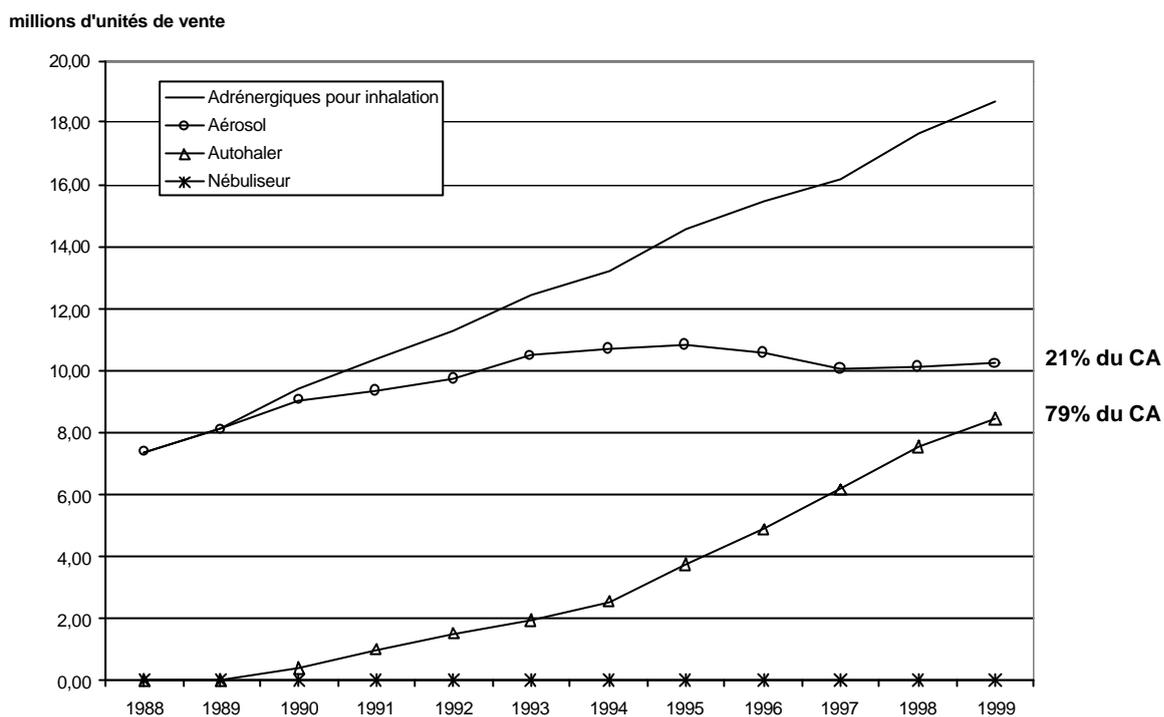
La part des dispositifs spéciaux pour les personnes ayant une mauvaise coordination « main-poumon » a fortement augmenté au cours des dernières années (tableau 10). Ils constituent en 1999 près de la moitié des présentations en unités de prise pour les adrénergiques, correspondant à 79% du chiffre d'affaire, et plus du tiers des présentations pour les glucocorticoïdes, correspondant à 56% du chiffre d'affaire (figures 17, 18).

Tableau 10 : Officine, part des dispositifs spéciaux dans les ventes d'antiasthmatiques en unités de vente

	1988	1992	1996	1999
Adrénégiques pour inhalations (R03A)	0%	14 %	31 %	45 %
Glucocorticoïdes (R03BA)	0%	7 %	19 %	38 %

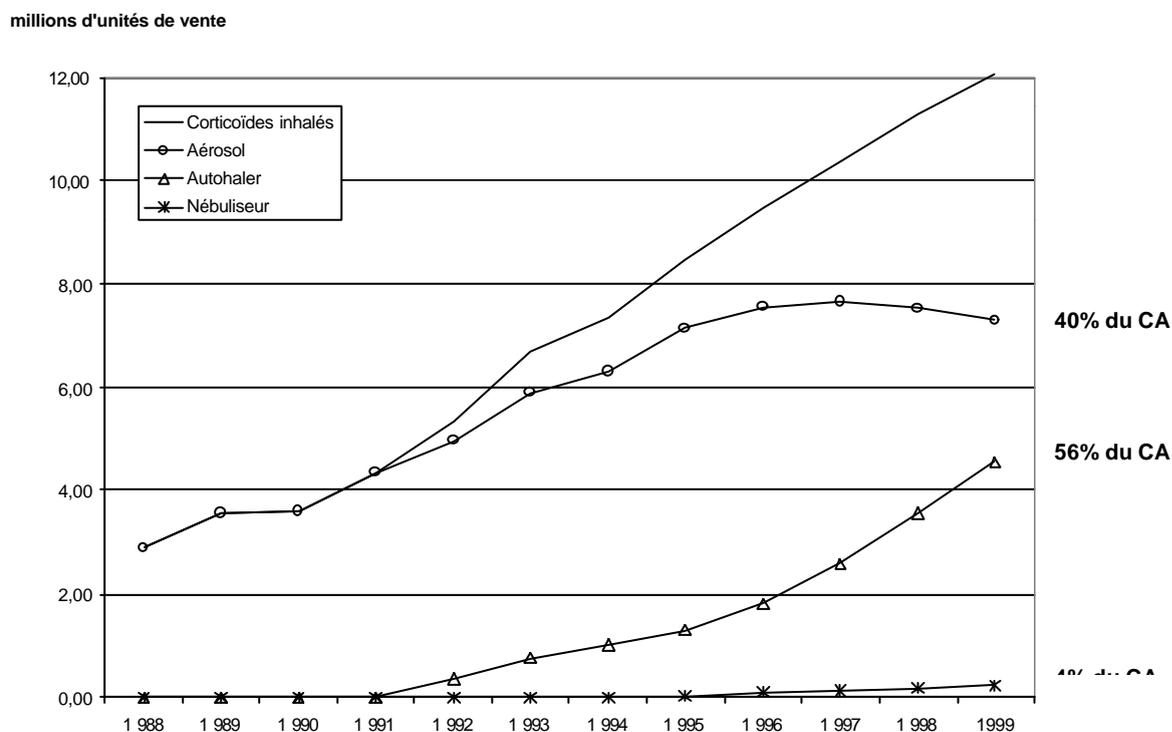
Source : Afssaps (DEMEIS)

Figure 17 : Officine, présentations des adrénérgiques pour inhalation en unités de prise



Source : Afssaps (DEMEIS)

Figure 18 : Officine, présentations des corticoïdes inhalés en unités de prise



Source : Afssaps (DEMEIS)

4.3 Evolution des ventes d'antiasthmatiques à l'hôpital

4.3.1 Evolution globale

4.3.1.1 Evolution en valeur

Le taux d'augmentation annuel moyen en valeur des ventes d'antiasthmatiques à l'hôpital entre 1988 et 1999 est de 20 %.

Cette évolution est essentiellement marquée par l'augmentation sur 12 ans d'un facteur 188 des ventes des anticholinergiques inhalés (R03BB), ce qui correspond à une évolution annuelle moyenne de 60,2 % entre 1988 et 1999.

Les adrénérgiques inhalés augmentent avec un taux annuel moyen de 17,5 % et les glucocorticoïdes avec un taux annuel moyen de 21,6 %.

Les autres classes évoluent peu en terme de ventes. Les ventes de cromones sont stables, alors que les adrénérgiques à usage systémique voient leurs ventes diminuer de 3,1 % et les autres antiasthmatiques à usage systémique de 8,8 % (figure 19).

4.3.1.2 Evolution en unités de prises

Si l'analyse des chiffres d'affaires hospitaliers montre que, contrairement aux officines, ce sont les anticholinergiques qui augmentent en plus forte proportion et expliquent la majorité de la dépense hospitalière de la classe R03B, la consommation effective des anticholinergiques n'est pas aussi importante : si l'on s'intéresse aux unités de prise vendues, qui reflètent mieux les consommations pour les produits d'action courte, on observe une augmentation parallèle des glucocorticoïdes inhalés et des anticholinergiques (respectivement 18,6 % et 14,7 % par an en moyenne) (figure 20). L'explosion du chiffre d'affaire des anticholinergiques est en fait due à une seule spécialité, développée en une nouvelle présentation en conditionnement de 10 récipients unidoses de solution pour inhalation par nébuliseur.

A l'hôpital, les adrénérgiques pour inhalation représentent plus des trois quarts des consommations d'antiasthmatiques ; elles ont subi une augmentation de 19,7 % par en moyenne entre 1988 et 1999.

Figure 19 : Hôpital, évolution indiciaire en valeur des ventes d'antiasthmatiques

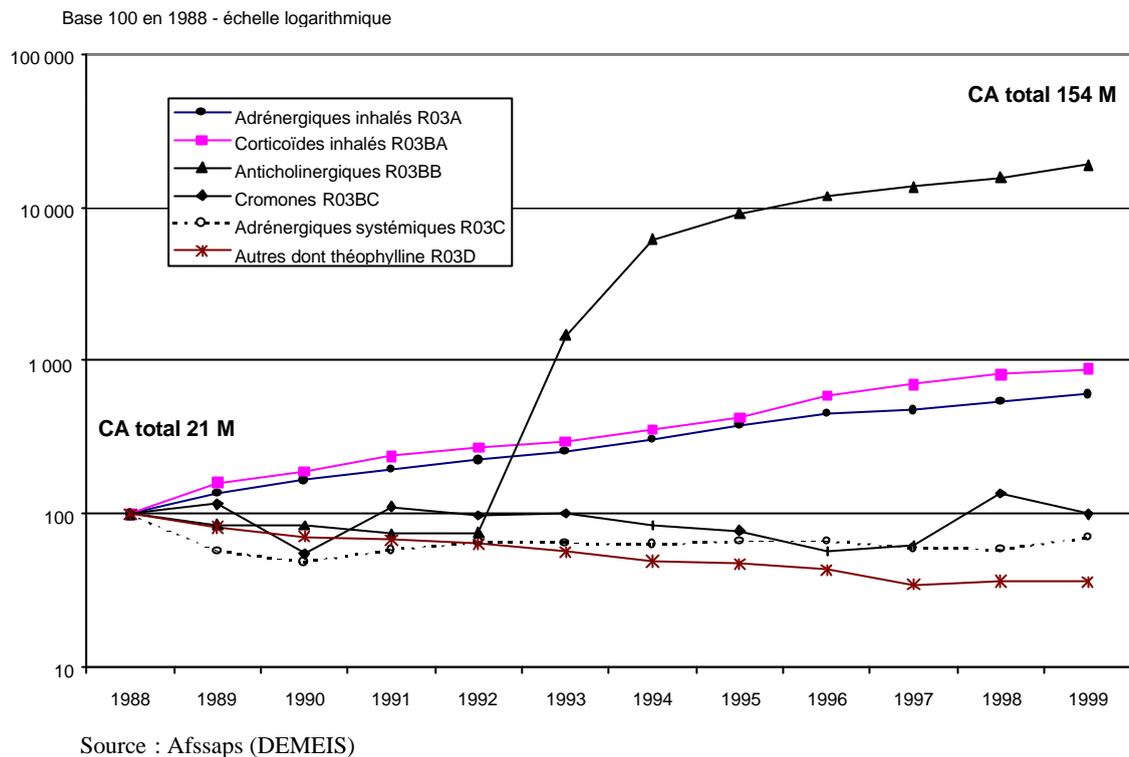
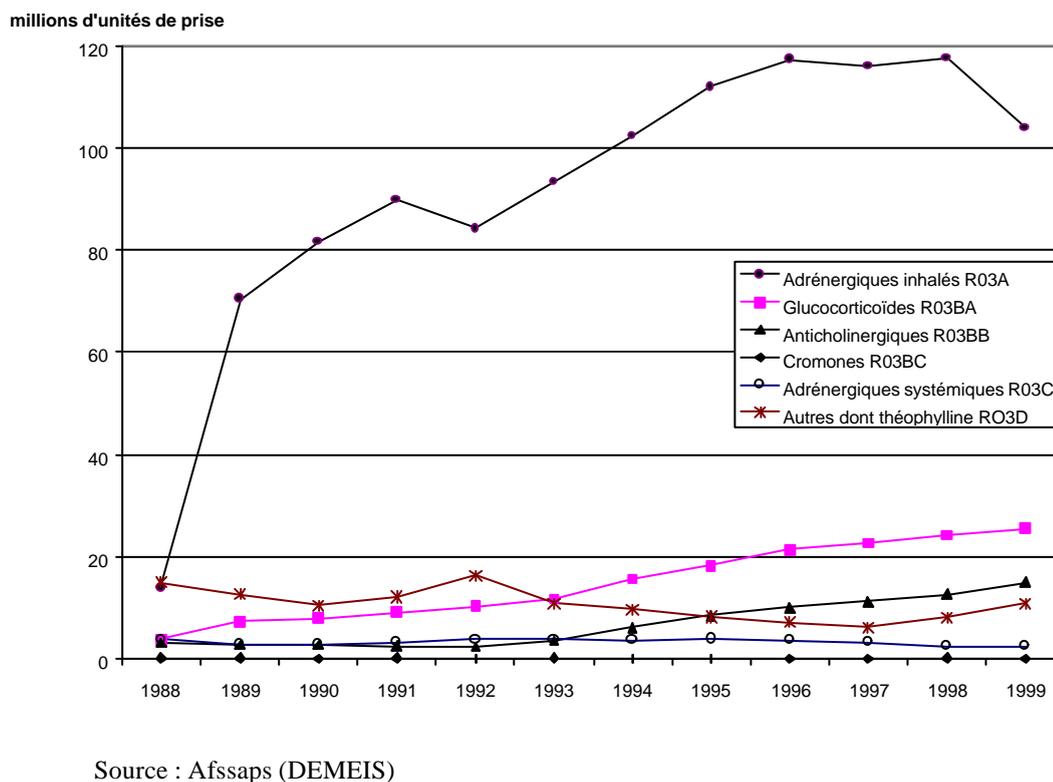


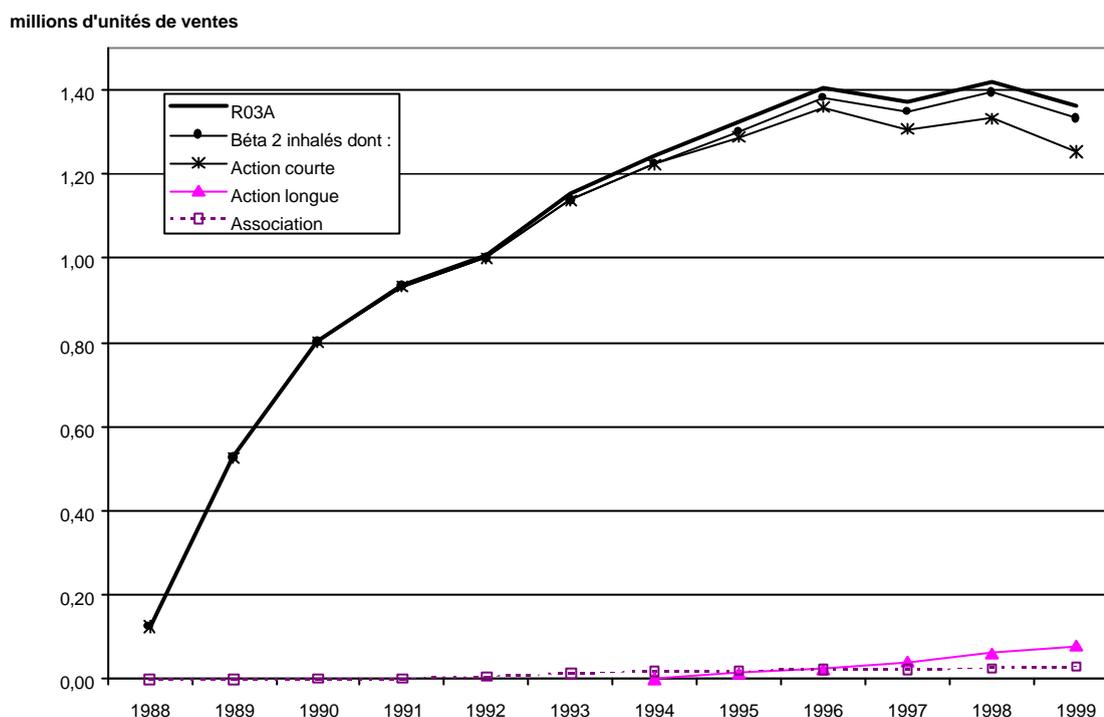
Figure 20 : Hôpital, évolution en unités de prise des ventes d'antiasthmatiques



4.3.2 Adrénergiques pour inhalation à l'hôpital

Contrairement à l'officine, seules les bêta-2 d'action courte contribuent à l'augmentation des ventes d'adrénergiques pour inhalation, à raison de 23,1 % par an en moyenne de 1988 à 1999 en unités de vente (figure 21).

Figure 21 : Hôpital, évolution en unités de vente des adrénergiques pour inhalation



Source : Afssaps (DEMEIS)

4.3.3 Autres antiasthmatiques pour inhalation : Glucocorticoïdes, anticholinergiques, cromones à l'hôpital (R03B)

A l'hôpital, les glucocorticoïdes inhalés n'expliquent pas, comme en ville, l'évolution des dépenses, qui est caractérisée comme on l'a vu par les anticholinergiques.

Apparue en 1993, la forme nébuliseur constitue en 1999, en unités de vente, 98,5 % des présentations d'anticholinergiques.

La consommation de glucocorticoïdes inhalés à l'hôpital est très majoritairement expliquée par celle du béclométasone entre 1988 et 1995, proportion diminuant de 1995 à 1999 : en 1999, 53% des unités vendues contiennent du béclométasone, 37% du budésonide et 10% de la fluticasone.

Les cromones apparaissent négligeables en terme de marché hospitalier par rapport aux anticholinergiques et aux glucocorticoïdes inhalés.

Au total, l'évolution des consommations à l'hôpital est caractérisée par une forte augmentation des traitements aigus, principalement expliquée par l'augmentation des ventes de bêta-2 d'action courte. On observe par ailleurs une forte augmentation en valeur des anticholinergiques inhalés, bien que modérée en unités de prise délivrées.

5 STRATEGIES THERAPEUTIQUES ET RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Différentes classes thérapeutiques sont disponibles, et agissent sur les différentes composantes de la maladie (tableau 11).

Tableau 11 : Traitements antiasthmatiques disponibles en 2000

Classe thérapeutique	Action pharmacologique	DCI
Bêta-2 adrénergiques	Bronchodilatateurs d'action courte	Salbutamol, terbutaline, fénotérol, pirbutérol
	Bronchodilatateurs d'action longue ou forme à libération prolongée	Formotérol, salmétérol, bambutérol
Théophylline et dérivés	Bronchodilatateurs Inhibition de la libération d'histamine par les mastocytes	Théophylline, aminophylline, bamiphylline
Anticholinergiques	Bronchodilatateurs	Ipratropium bromure, oxitropium bromure
Corticoïdes	Anti-inflammatoires	Béclométasone, flunisolide, budésonide, fluticasone
Cromones	Inhibition de la dégranulation des mastocytes	Cromoglycate de sodium, nédocromil
Antileucotriènes	Antagoniste des récepteurs aux leucotriènes	Montelukast

Des recommandations internationales pour la prise en charge thérapeutique et la prévention de l'asthme ont été édictées depuis 1990 et révisées régulièrement [24-29].

Parmi elles on peut citer les « Guidelines for the diagnosis and Management of Asthma » du National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), pour le National Institute of Health, dont le premier rapport est paru en 1991, les résultats de la conférence de consensus internationale de 1992 sur le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de l'asthme ; en France, ces recommandations et références sont reprises par l'ANDEM en novembre 1995 et dans les fiches de transparence sur le bon usage du médicament, rédigées par la commission de transparence et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, publiées en 1999.

Les recommandations les plus récentes sont le second rapport du NHLBI publié en février 1997 et la révision en 1998 du projet GINA (The Global Initiative for Asthma) [29,9].

Les fondements de ces différentes recommandations n'ont pas changé depuis la conférence de consensus internationale de 1992. Elles insistent de plus en plus sur la participation des patients ou des parents en pédiatrie, et donnent une place essentielle à l'éducation du patient dans la stratégie globale de prise en charge.

Elles plébiscitent un plus grand usage des médicaments anti-inflammatoires inhalés et ce, même chez les patients atteints d'un asthme apparemment peu sévère.

Le contrôle thérapeutique doit être fait grâce à la mesure du débit expiratoire de pointe, qui peut être réalisée par les patients eux-mêmes.

Les 4 niveaux de prise en charge au long cours de l'asthme, définis dès les premières recommandations internationales, sont présentés dans le tableau 12 ; il s'agit d'une approche thérapeutique par palier, suivant les classes de sévérité.

Tableau 12 : Approche thérapeutique de l'asthme par paliers, fonction du degré de sévérité

Niveau de sévérité	Traitement de fond	Traitement des symptômes
Stade 1 Asthme léger intermittent	Non nécessaire	Bêta-2-stimulant inhalé d'action brève à la demande
Stade 2 Asthme léger persistant	- Corticoïdes inhalés (200 à 500µg) OU - Cromones - ou théophylline à libération prolongée	Bêta-2-stimulant inhalé d'action brève à la demande
Stade 3 Asthme modéré persistant	- Corticoïdes inhalés (500µg ou plus) ET - Bronchodilatateur d'action prolongée (en cas de symptômes nocturnes) : bêta-2-stimulant inhalé d'action prolongée ou théophylline à libération prolongée ou bêta-2-stimulant oral à libération prolongée	Bêta-2-stimulant inhalé d'action brève à la demande
Stade 4 Asthme sévère persistant	- Corticoïdes inhalés (800 à 2000µg ou plus) ET - Bronchodilatateurs d'action prolongée : bêta-2-stimulant inhalé d'action prolongée ou théophylline à libération prolongée ou bêta-2-stimulant oral à libération prolongée ET - Corticoïdes de oral au long cours	Bêta-2-stimulant inhalé d'action brève à la demande
A chaque stade, éviction ou maîtrise des facteurs déclenchants		

<p>Palier inférieur : Revoir le traitement tous les trois à six mois. Si la maîtrise de la maladie se maintient depuis au moins trois mois, il est possible d'envisager une réduction progressive, par paliers, du traitement.</p>	<p>Palier supérieur : Si la maîtrise de la maladie n'est pas obtenue, prévoir de passer au palier supérieur. Mais, auparavant, revoir la technique d'inhalation du patient, l'observance et le contrôle de l'environnement (éviction des allergènes ou autres facteurs déclenchants).</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Source : National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI)/OMS, GINA 1998

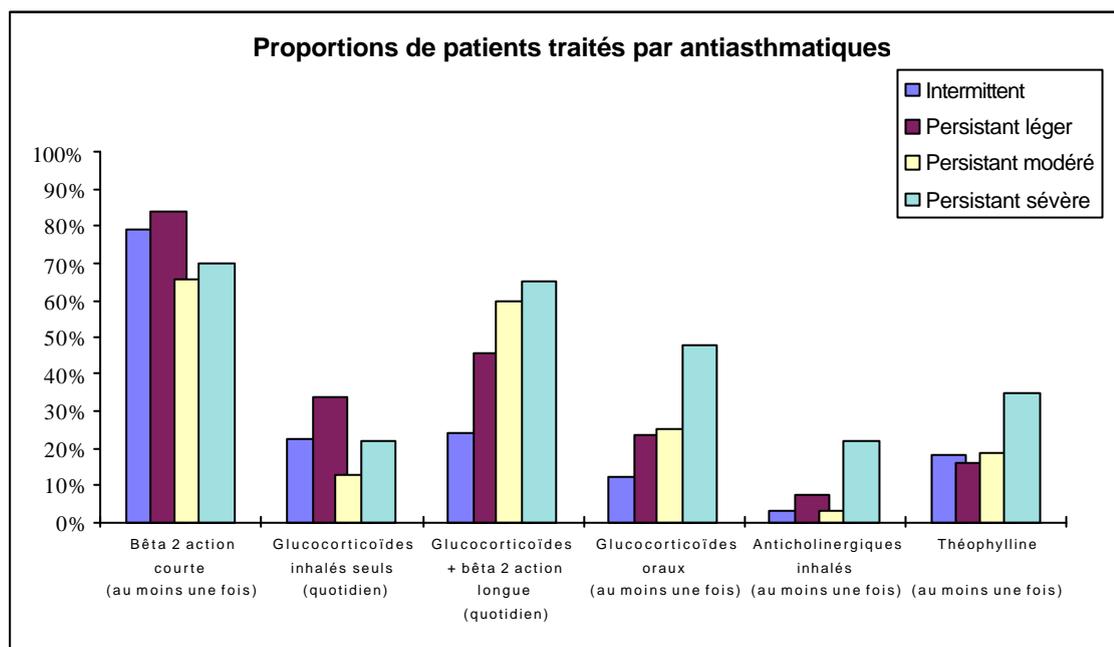
6 ADEQUATION ENTRE PRATIQUE ET RECOMMANDATIONS

L'adéquation des prescriptions avec les recommandations est complexe à estimer, notamment en raison de la difficulté à définir le stade de sévérité des patients. Il a semblé important de présenter dans le cadre de cette synthèse les études françaises disponibles sur ce sujet, malgré leurs imperfections et la difficulté d'interprétation qui peut en découler. En particulier, les études locales ne peuvent être extrapolées à la population française.

De nombreuses études sur la prescription des antiasthmatiques utilisent la population du système de soin :

L'étude de l'URCAM de Picardie réalisée en 1997 sur 287 patients a établi les proportions de sujets ayant eu recours au moins une fois aux différents traitements en fonction du stade de sévérité. Les stades ont été définis à partir des symptômes et des épreuves fonctionnelles respiratoires cités par les médecins traitants, grâce à un algorithme automatisé basé sur les recommandations de 1995 (figure 22) [5].

Figure 22 Antiasthmatiques prescrits en fonction du degré de sévérité de l'asthme



Source : URCAM de Picardie.

De façon globale, la prise en charge médicamenteuse allait dans le sens des recommandations de la conférence de consensus, les corticoïdes inhalés et oraux étant davantage prescrits dans les stades les plus sévères, en particulier en association avec les bêta-2 d'action longue.

Certains patients pouvaient paraître sur-traités :

- 62 % des asthmes intermittents recevaient une corticothérapie inhalée ; celle-ci était quotidienne pour 46% d'entre eux ;
- 29% des asthmes intermittents (et 50% des asthmes persistants légers) étaient traités quotidiennement par bêta-2 d'action longue alors qu'ils ne sont indiqués, selon les recommandations de l'ANDEM et GINA, seulement en cas de symptômes nocturnes gênants à partir du stade persistant léger¹. Parmi les asthmes intermittents, 5% recevaient d'ailleurs un traitement uniquement par bêta-2 d'action longue ;
- Les prescriptions de glucocorticoïdes oraux autre que pour le stade persistant sévère pourraient correspondre à des prescriptions lors de crise d'asthme en décompensation. Il est difficile d'interpréter ces données, car le mode d'expression des données ne permet pas de connaître la fréquence de la consommation de corticoïdes oraux.

Il est difficile de porter un jugement sur les prescriptions concernant les patients sur-traités, compte tenu de la difficulté liée au classement des patients selon le stade de sévérité. Celle-ci reposant sur des critères cliniques, les patients dont l'asthme est bien contrôlé peuvent être classés dans les catégories inférieures à celle correspondant à leur stade réel de sévérité, sans que le traitement correspondant soit critiquable.

A l'inverse, il est plus facile d'identifier les patients sous-traités :

- 28% des patients souffrant d'un asthme persistant modéré ne reçoivent pas de corticothérapie inhalée quotidienne, de même que 17% des asthmes persistants sévères.
- Pour les asthmes intermittents, qui ne sont pas susceptibles de recevoir un traitement par bêta-2 stimulant d'action longue, la prescription de bêta-2 d'action courte apparaît être en deçà des recommandations (21% de patients non traités).
- Par contre, 14% des asthmes intermittents, 30% des asthmes persistants légers, 13% des asthmes persistants modérés et 35% des asthmes persistants sévères utilisent quotidiennement un bêta-2 d'action courte, alors qu'ils devraient être utilisés seulement à la demande en cas de symptômes. Les recommandations énoncent pourtant clairement que la seule présence de ce caractère suffit à situer le patient sur le 3^{ème} degré « asthme persistant modéré », justifiant une corticothérapie. On peut donc se demander si ces patients sont ne sont pas sous-traités.
- 3% des persistants légers, 9% des persistants modérés et 9% des persistants sévères reçoivent un traitement par bêta-2 d'action longue seul.

Le service médical de la région Alsace-Moselle a publié une étude transversale en septembre 1994 portant sur 107 malades exonérés du ticket modérateur au titre de l'insuffisance respiratoire grave. Les malades étaient examinés par les médecins conseils, ce qui permettait d'obtenir des données objectivées par la mesure du débit expiratoire de pointe et le test d'utilisation de l'aérosol-doseur [7]. Les résultats sont les suivants :

- 79% des patients ont reçu une corticothérapie inhalée, avec une dose moyenne de 1133µg.
- 34 % des traitements ne sont pas conformes aux recommandations internationales de 1992, les inadéquations concernant essentiellement la corticothérapie, plus particulièrement des posologies insuffisantes. La prescription d'une corticothérapie orale est omise dans 27 cas alors que son indication était formelle d'après les auteurs, soit 25% de prescriptions omises.
- Le recours à l'hospitalisation est significativement plus fréquent dans le groupe avec traitement inadéquat que dans celui suivant les recommandations : 31% versus 14%.

¹ Les recommandations de GINA et de l'ANDEM précisent qu'un bronchodilatateur d'action prolongée peut être ajouté si nécessaire, en particulier en cas de symptômes nocturnes (bêta-2-stimulant inhalé d'action prolongée, théophylline à libération prolongée ou bêta-2-stimulant oral à libération prolongée)

Une étude en médecine générale étudie la prise en charge des patients asthmatiques par les médecins généralistes toulousains (audit basé sur le consensus international de 1992) [30].

Sur 439 patients asthmatiques étudiés, la sévérité de l'asthme était sous-évaluée pour 11,5% des patients, alors qu'elle était surévaluée dans 5,5% des cas.

Concernant l'adaptation du traitement, 15,9% des asthmes étaient sous-traités et 3,1% sur-traités.

Dans l'étude en pneumologie libérale portant sur l'ensemble du territoire métropolitain en 1993, utilisant les stades de sévérité suivants : léger, modéré, modérément sévère et sévère, les corticoïdes inhalés étaient plus souvent prescrits aux patients suivis qu'aux nouveaux patients, quelle que soit la catégorie d'âge et de stade de sévérité. La prescription de chacune des classes de médicaments est liée significativement ($p < 0,001$) à la sévérité de l'asthme, négativement pour les cromones et positivement pour les autres classes thérapeutiques [21]. L'analyse des prescriptions montre que la quasi-totalité des patients sont traités par les corticoïdes inhalés dès le stade d'asthme modéré. Par ailleurs, on observe une diminution des cromones et une augmentation des corticoïdes avec la sévérité de l'asthme.

Dans cette étude, les prescriptions par palier semblent globalement en accord avec les recommandations du consensus. D'après les auteurs, la prescription de cromones dans l'asthme léger, mais aussi de corticoïdes inhalés, est pourtant fréquente et en contradiction avec les recommandations. Il est à noter que l'étude utilise des stades différents du consensus actuel et ne permet donc pas de juger de cette conclusion. De plus, les notions de traitement de fond, d'attaque ou préventif discontinu, n'ont pas été prises en compte dans l'enquête.

Les études réalisées en population générale mettent en évidence de plus fortes proportions de patients sous-traités :

Ainsi, l'étude AIRE, par une enquête téléphonique auprès de 2803 personnes asthmatiques en 1999, observait une forte proportion de patients avec un asthme persistant modéré ou sévère sous-traités, 26 % d'entre eux seulement ayant une corticothérapie inhalée [31]. De plus, cette étude souligne l'écart important entre la façon dont les patients percevaient leur asthme et la sévérité des symptômes qu'ils reportaient. 50% des patients dont le stade était considéré comme sévère considéraient pourtant leur asthme comme bien contrôlé.

L'étude du CREDES donne la consommation de médicaments antiasthmatiques, déclarée par les patients, la veille de l'enquête santé et protection sociale de 1998. Celle-ci paraît faible : 78% des patients au stade persistant léger, 38% au stade persistant modéré et 42% au stade persistant sévère n'avaient pas eu recours aux corticoïdes inhalés la veille de l'enquête [8]. Ce pourcentage pourrait être lié à des prescriptions insuffisantes, mais aussi à la mauvaise observance des patients [8].

L'European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), est intéressante pour sa représentativité : un tirage au sort a été effectué à partir des listes électorales. De plus, l'information a été validée par une épreuve fonctionnelle lors d'une visite et les gros fumeurs ont été exclus pour limiter les biais de confusion. L'étude, réalisée en 1991-1992, ne mettait pas en évidence de patients sur-traités, mais une forte proportion de patients sous-traités, 62% de l'échantillon à Montpellier et 86% à Paris. En particulier, respectivement 62 et 84% des patients en stade sévère n'étaient pas sous corticothérapie, alors qu'en parallèle la proportion de patients utilisant des bêta-2 était supérieure chez les patients sous-traités par rapport aux autres [32].

7 DONNEES INTERNATIONALES

Il sera présenté dans ce chapitre des données américaines, anglaises et australiennes.

7.1 Prévalence par tranche d'âge

Il est possible de comparer en France, Angleterre et USA les derniers chiffres de prévalence de l'asthme chez l'enfant et chez l'adulte (tableau 13).

Tableau 13 : Comparaison de la prévalence de l'asthme en France, aux Etats-Unis et au Royaume Uni

Prévalence en %	FRANCE	USA(*)	UK(**)
ENFANTS	6,7% - 9,3%	7,5%	10%
ADULTES	2,9% - 4,3%	5,2%	4%

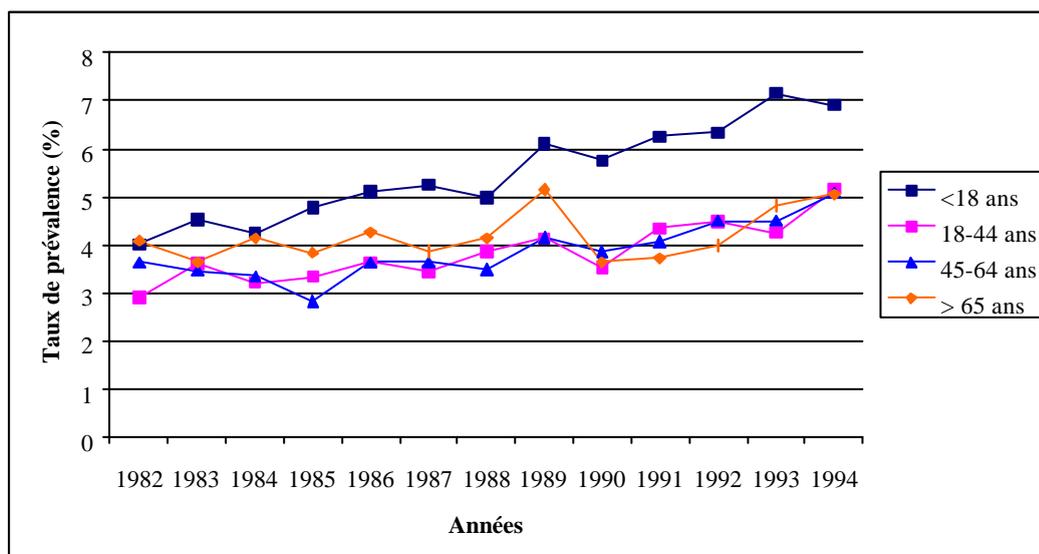
Sources : (*) National Center for Health Statistics, (**) ABPI.

Il est toutefois à noter que le rapport de l'ABPI (Association of the British Pharmaceutical Industry) stipule qu'il est possible que les données anglaises soient sous-estimées.

7.2 Evolution de la prévalence de l'asthme dans le temps

Les données américaines du National Center for Health Statistics plaident en faveur d'une « réelle » augmentation de la prévalence aux Etats-Unis [G]. Sur la période 1982 – 1994, on observe une augmentation de la prévalence de l'asthme d'autant plus importante que le sujet est jeune : respectivement 42 %, 44 %, 28 % et 19 % pour les 4 classes d'âge de moins de 18 ans à plus de 65 ans (figure 23).

Figure 23 : Prévalence de l'asthme par âge aux Etats-Unis de 1982 à 1994



Source : National Center for Health Statistics (National Health Interview Survey).

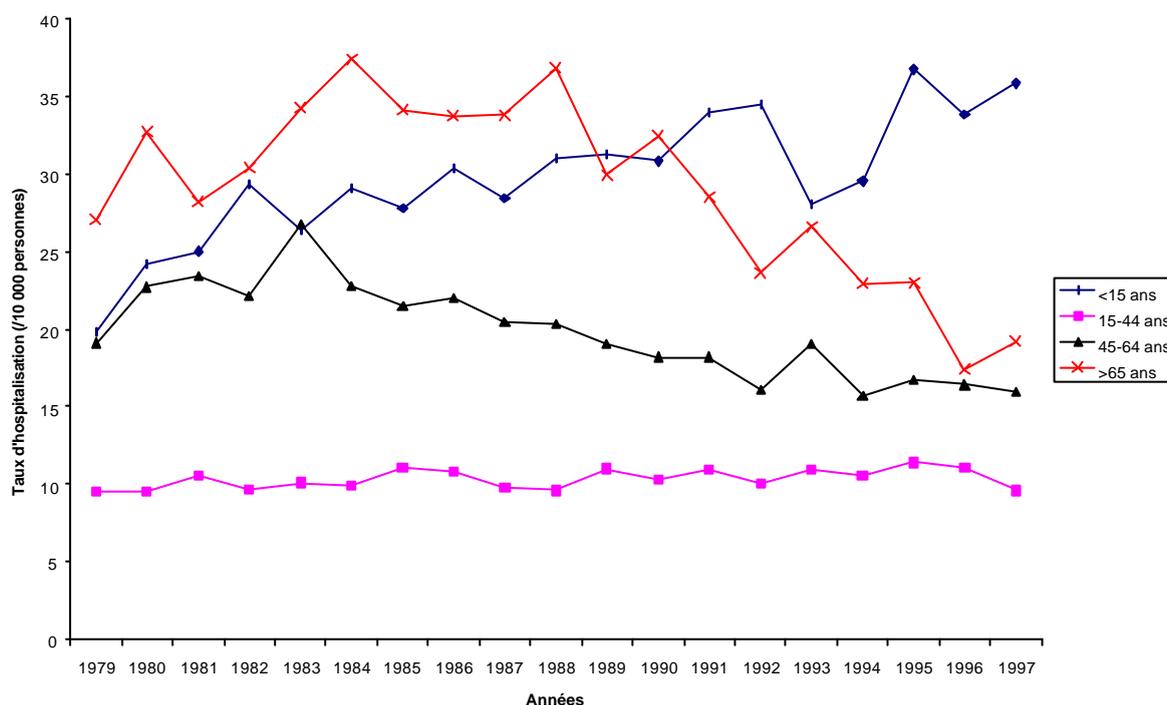
7.3 Asthme et hospitalisation

D'après les données du National Center for Health Statistic, les taux d'hospitalisation des sujets de moins de 15 ans ont augmenté de 81% entre 1979 et 1997. Parallèlement, les taux d'hospitalisation des personnes âgées de plus de 65 ans ont diminué de 29% sur la totalité de la période et de 76% entre 1987 et 1997 [G].

Pour les âges intermédiaires, les taux d'hospitalisation pour asthme sont relativement stables, voire en légère diminution pour la tranche d'âge 45-64 ans.

Les évolutions dans le temps apparaissent comparables à celles des données françaises fournies par l'AP-HP. Ces données sont présentées dans la figure 24.

Figure 24 : Evolution dans le temps du taux d'hospitalisation pour asthme aux Etats-Unis



Source : National Center for Health Statistics (National Hospital Discharge Survey).

7.4 Mortalité par asthme

Un gradient de mortalité par asthme en fonction de l'âge est retrouvé aux Etats-Unis comme en France. Les taux de mortalité pour les sujets jeunes apparaissent très semblables à ceux de la France, alors que chez les sujets âgés, les taux américains sont nettement plus bas (tableau 14). Même s'il est difficile de se prononcer sur cette différence observée, il est probable que les pratiques de codage donnent une idée fautive des taux de mortalité aux Etats-Unis ; comparativement à la France, une broncho-pneumopathie chronique obstructive serait plus souvent codée qu'un asthme. Ce phénomène est particulièrement important dans le groupe le plus âgé [33].

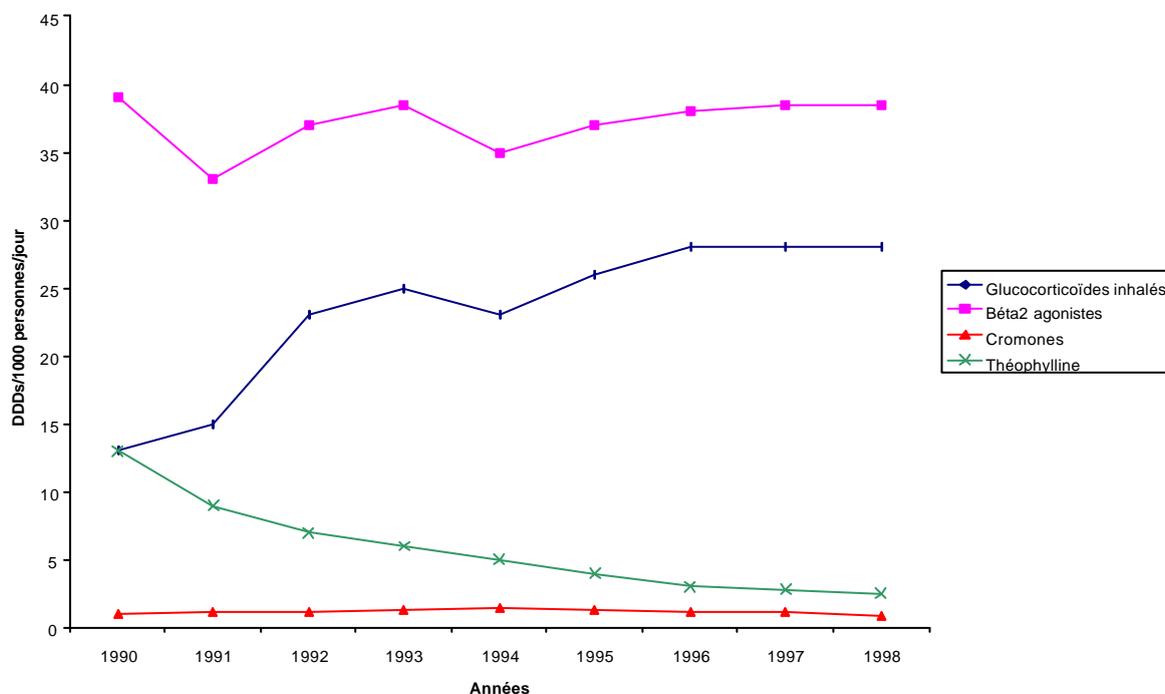
Tableau 14 : Taux de mortalité par asthme pour 100 000 de 1987 à 1996 aux Etats-Unis

	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
<1an	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1-4 ans	0	0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2
5-14 ans	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4
15-24 ans	0,5	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6
25-34 ans	0,5	0,5	0,6	0,5	0,7	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7
35-44 ans	1	1	1	0,9	1	0,9	1	1	1,2	1,1
45-54 ans	1,9	1,8	1,9	2	2	1,8	1,8	2	2,1	2
55-64 ans	3,3	3,6	3,5	3,5	3,5	3,3	3,5	3,7	3,7	3,8
65-74 ans	6,2	6,2	6,8	6,2	6,3	6,3	6,4	6,5	6,1	5,9
75-84 ans	9,3	10,3	11,1	10,7	11,3	10,4	10,4	10,6	10,7	10,3
>85 ans	14,5	14,9	15,9	16,9	17,5	18,7	18,3	18,3	18,3	19,6

Source : National Center for Health Statistics.

7.5 Consommation d'antiasthmatiques

En Australie, le Commonwealth Department of Health and Aged Care fournit annuellement des données de consommation d'antiasthmatiques [H]. Celles-ci suivent des tendances comparables à celles des consommations françaises (figure 25). Comme en France les consommations de glucocorticoïdes inhalés augmentent avec le temps. De même, on observe une diminution de la consommation des théophyllines, tandis que celle des cromones reste relativement stable tout au long de la période de suivi. Par contre, la consommation des bêta-2 inhalés reste relativement stable, contrairement à ce que l'on observe en France.

Figure 25 : Consommation des antiasthmatiques en Australie de 1990 à 1998 en DDD/1000

Source : Commonwealth Department of Health and Aged Care

8 DISCUSSION

8.1 Contexte de la maladie asthmatique en France : prévalence et répartition par stade de sévérité

8.1.1 Importance et évolution de la maladie asthmatique en France

Malgré les difficultés liées à la définition de la pathologie et au recueil de l'information, il est possible de dire que la prévalence de l'asthme actuel en France est estimée à 2,6% chez l'enfant et entre 2,6% et 6,6% chez l'adolescent, et varie entre 2,9 et 4,6% chez l'adulte.

Une augmentation de la prévalence de l'asthme depuis les années 1970, qui ne serait pas uniquement expliquée par une meilleure reconnaissance de cette pathologie, est souvent évoquée. Cependant, cette augmentation est en fait très discutée, de même que dans d'autres pays comme les Etats-Unis, le Royaume Uni ou l'Australie [1, 14, 17, 18, 19, 34, 35]. A l'encontre des tendances communément admises, Fleming décrit ainsi une diminution de l'incidence de l'asthme depuis 1993 au Royaume Uni, à partir de données recueillies sur les nouveaux épisodes d'asthme transmises par un réseau de praticiens entre 1989 et 1998 [34].

En France, la seule étude répétée dans le temps montre une augmentation modeste de l'asthme déclaré [17, 18]. Plusieurs phénomènes peuvent se traduire par une augmentation de prévalence :

- une augmentation de l'incidence

Si peu d'études à ce jour ont mesuré l'évolution de l'incidence de l'asthme dans le temps, de nombreux auteurs se sont attachés à mettre en évidence les déterminants primaires de l'asthme, influençant l'incidence même de la maladie, en particulier les facteurs environnementaux qui pourraient expliquer les variations de cette pathologie dans l'espace et dans le temps [36].

Si ce lien reste controversé pour certains d'entre eux, comme l'exposition précoce aux allergènes [37], des études récentes semblent confirmer les rôles de l'exposition à la fumée de tabac avant et après la naissance sur la survenue d'asthme ultérieure. Selon deux études récentes, l'exposition à la fumée de tabac in utero aurait ainsi un rôle causal dans l'apparition de la maladie pendant l'enfance, alors que la consommation élevée de tabac par la mère, supérieure à 20 cigarettes par jour, après la naissance, jouerait un rôle seulement sur le caractère persistant de l'asthme [38, 39]. De même, le caractère protecteur de l'allaitement maternel est confirmé par une étude de cohorte prospective constituée de 2187 enfants australiens, où l'introduction d'un lait maternisé avant l'âge de 4 mois apparaît comme un facteur de risque d'asthme diagnostiqué à l'âge de 6 ans, OR=1,25 [1,02 ; 1,52] [40].

Enfin, une étude publiée en 1997 évoque le caractère paradoxalement protecteur des infections dans la petite enfance, qui pourrait expliquer la faible prévalence de l'asthme dans les pays dont le contexte socio-économique est défavorable [45].

Il est difficile néanmoins d'évaluer à ce jour l'impact qu'ont pu avoir l'évolution de la fréquence du tabagisme maternel et de l'absence d'allaitement au cours des dernières décennies sur l'incidence de l'asthme. La fréquence de l'allaitement semble avoir augmenté de façon modérée en France ces dernières années, passant de 36,6% en 1972, à 45,5% en 1976 et 52% en 1995, selon les données de l'enquête nationale périnatale. Celui-ci est par ailleurs associé à un niveau socio-économique élevé [41, 42, 43].

En revanche, selon les enquêtes décennales réalisées par l'INSEE en collaboration avec le CREDES, le tabagisme a nettement augmenté entre 1981 et 1991 chez les femmes en âge de procréer : parmi les femmes de 25-34 ans, pour 100 femmes qui fumaient en 1981, 141 fument en 1991 (personnes déclarant fumer tous les jours au moins une cigarette) [18]. Plus précisément, cette augmentation du tabagisme est également observée entre 1988 et 1992 chez les femmes pendant leur grossesse, dans une étude réalisée dans le nord de la France auprès d'une population de niveau socio-économique modeste [44].

Seules des interventions complexes sont susceptibles d'influencer la prévalence de cette maladie multifactorielle. Une étude randomisée a mis en évidence un effet modeste, mais significatif d'un programme de prévention primaire auprès de futures mères d'enfants à risque, incluant l'évitement des allergènes et du tabagisme passif, l'encouragement à allaiter ou une supplémentation par une formule partiellement hydrolysée, sur le risque d'asthme à l'âge de 1 an : RR ajusté=0,66 [0,44 ; 0,98] [46].

- une diminution du taux de décès par asthme

Compte tenu de l'amélioration de la connaissance et de la prise en charge de cette pathologie, il serait cohérent que l'on meurt moins d'asthme. Cependant, la mortalité par asthme, qui sera détaillée et commentée dans un paragraphe suivant, semble rester globalement stable depuis 1988, quel que soit l'âge.

- l'augmentation de la durée de vie moyenne

Même si le système d'information français ne permet pas d'apprécier l'évolution de la prévalence de l'asthme dans le temps et par classe d'âge, l'augmentation semblerait s'observer plus particulièrement chez les enfants et les jeunes adultes [11]. Cela va à l'encontre de l'hypothèse selon laquelle l'augmentation de prévalence serait due au fait que les personnes vivent plus longtemps avec leur asthme, la mortalité par asthme étant très faible chez les jeunes.

Ainsi, malgré l'attention particulière portée à cette pathologie depuis quelques années, l'augmentation de la prévalence de l'asthme au cours de la dernière décennie reste donc aujourd'hui controversée [34,35].

8.1.2 Répartition par stade de sévérité

La détermination du stade de sévérité d'un patient asthmatique est plus compliquée qu'on ne pourrait le croire au premier abord. La méthodologie habituellement retenue pour définir les stades de sévérité dans les études épidémiologiques était jusqu'à présent principalement basée sur la description des symptômes [5].

Si ce critère est justifié lors de la prescription initiale afin de déterminer la stratégie thérapeutique, il ne l'est plus pour caractériser les patients asthmatiques sous traitement, celui-ci étant destiné par essence à minimiser les symptômes. Aussi, pour apprécier l'adéquation du traitement prescrit en fonction du stade de sévérité de l'asthme, il ne paraît pas raisonnable d'utiliser une classification uniquement basée sur les symptômes [8,22].

Le classement basé uniquement sur les symptômes conduit certainement à une sous-estimation des asthmes modérés à sévères, alors que le classement basé également sur les prescriptions conduit lui à une surestimation des asthmes modérés à sévères, cette méthode ne permettant pas d'identifier les patients « sur-traités ». Ceux-ci peuvent réellement consommer des produits alors qu'un traitement plus léger suffirait, ou bien ne pas consommer ou consommer partiellement les produits, les symptômes seuls conduisant alors le médecin à augmenter les doses sans vérification de la technique d'inhalation et de l'observance.

8.1.3 Evolution du nombre de patients exonérés du ticket modérateur (ALD)

La stabilité du nombre de patient en ALD, dans un contexte d'évolution de la prévalence discutée, pourrait s'interpréter comme une stabilité de la part des asthmes graves. Cependant, il faut garder à l'esprit que de nombreux malades ignorent leurs droits, consciemment ou non et par conséquent ni eux, ni leur médecin, ne demandent l'inscription en ALD. Il est de plus difficile d'apprécier comment l'évolution des connaissances et des mentalités a pu influencer la déclaration des patients insuffisants respiratoires graves.

8.2 Prise en charge des patients asthmatiques, de la prescription à la consommation

8.2.1 Intérêts et limites des unités de mesure de la consommation des antiasthmatiques

Les données de ventes en valeur permettent d'analyser l'évolution des coûts des médicaments antiasthmatiques en fonction des différentes classes. Leur utilisation n'est cependant pas pertinente pour apprécier l'évolution des consommations au cours du temps, à cause de l'introduction de traitements de plus en plus coûteux au cours du temps.

Le nombre d'unités vendues reflète mieux la consommation des antiasthmatiques, à condition de s'assurer que des changements de présentation ne sont pas seuls responsables de leur évolution. Ce volume de vente peut être préféré au nombre d'unités de prises délivrées pour la classe des adrénergiques pour inhalations. En effet, l'utilisation des unités de prises comme une approche du nombre de journées de traitement, sans tenir compte du nombre de prises par jour nécessaire, contribuerait à surestimer la consommation des bêta-2 d'action courte par rapport aux bêta-2 d'action longue [47].

La Defined Daily Dose (DDD) est l'unité de mesure la plus intéressante pour réaliser des comparaisons internationales car elle correspond à un mode de présentation standard, unanimement reconnu à travers le monde. L'utilisation des DDD aurait aussi permis d'estimer les évolutions des ventes des différentes classes pharmaco-thérapeutiques en nombre de journées de traitement par an, égal au nombre de DDD par conditionnement multiplié par le nombre d'unités vendues durant cette année n.

Cependant, comme on l'a vu, il existe des limites importantes à l'utilisation des DDD, liées à leur caractère variable au cours du temps et au fait qu'elles ne tiennent pas compte du niveau de sévérité de l'asthme [43]. Au total, une présentation en nombre de journées de traitement à partir de la DDD ne constituerait pas un reflet de l'utilisation réelle et donnerait une image faussée de l'évolution des différentes classes thérapeutiques au cours du temps. Par ailleurs, les posologies moyennes réellement utilisées ne sont pas disponibles.

Considérant ces éléments, il semble légitime d'utiliser le volume en unités de vente comme unité de mesure de la consommation des antiasthmatiques, à condition de vérifier que la présentation ne change pas au cours du temps pour un même produit.

Tous les antiasthmatiques étant vendus sur ordonnance, ces données constituent un reflet intéressant de l'évolution globale des prescriptions d'antiasthmatiques.

8.2.2 Ventes d'antiasthmiques et adéquation des prescriptions aux recommandations

8.2.2.1 En ville

Les deux classes pharmacologiques les plus vendues en ville sont les corticoïdes et les bêta-2 adrénergiques inhalés. L'augmentation des bêta-2 adrénergiques est principalement expliquée par la forte croissance des consommations des bêta-2 d'action longue, qui représentent ainsi un tiers des unités de ventes de bêta-2 en 1999.

Deux hypothèses pourraient expliquer cette progression :

- Un report des prescriptions des xanthines vers les bêta-2 d'action longue

Ce transfert apparaît justifié, la théophylline n'étant indiquée que dans les asthmes non contrôlés par des doses correctes d'anti-inflammatoire et de bêta-2 mimétiques en raison de la faible marge de tolérance et de l'extrême variabilité du métabolisme individuel (fiche de transparence 1999). Les recommandations laissent d'ailleurs la possibilité au prescripteur d'utiliser un bêta-2 d'action prolongée dès l'apparition de symptômes nocturnes. Cependant, il faut noter que les recommandations de l'OMS laissent une place aux théophyllines dans la stratégie thérapeutique.

- Un transfert de prescriptions entre les bêta-2 d'action courte et les bêta-2 d'action longue

En effet, la consommation de bêta-2 d'action longue apparaît abusive à des stades trop précoces de la maladie asthmatique. Ainsi, dans l'étude URCAM, on constate l'existence d'un seul traitement par bêta-2 d'action longue chez 5% des asthmatiques intermittents et 3,6% des asthmatiques persistants légers [5]. On ne peut donc écarter totalement la possibilité de transfert de prescriptions entre les bêta-2 d'action courte, peu onéreuses, et les bêta-2 d'action longue, fortement génératrices de chiffre d'affaires pour l'industrie pharmaceutique.

L'augmentation des ventes de corticoïdes pour inhalation observée dès 1990 va dans le sens des différentes guidelines qui recommandent un traitement par corticoïdes le plus tôt possible.

Les études réalisées auprès de la population issue du système de soin mettent en évidence entre 15 et 34 % de traitements non conformes aux recommandations, concernant essentiellement une utilisation insuffisante de la corticothérapie. Une étude en pneumologie libérale publiée en 1997 montrait quant à elle que la quasi-totalité des patients étaient traités par les corticoïdes inhalés dès le stade d'asthme modéré [5, 7, 21].

Par contre, les études réalisées auprès de la population générale montrent des proportions plus importantes encore de patients sous-traités, allant jusqu'à 86% de patients en stade persistant sans corticothérapie dans une étude ancienne [8, 31, 32].

8.2.2.2 A l'hôpital

Les données de ventes des antiasthmiques à l'hôpital, en unités de prises, indiquent que ce sont les bêta-2 d'action courte, plus que les glucocorticoïdes et les anticholinergiques inhalés, qui expliquent l'augmentation des consommations d'antiasthmiques. On peut se demander si les corticoïdes ne sont pas sous-utilisés. L'enquête ASUR réalisée en 1997 dans 37 services d'urgences a ainsi mis en évidence une sous-utilisation des corticoïdes systémiques : seulement 60 % des patients étaient en effet traités, alors que 74 % d'entre eux étaient victimes d'exacerbations sévères ou d'asthme aigu grave [48].

L'augmentation des anticholinergiques plus forte qu'à l'officine peut s'expliquer par leur type d'action, qui justifie leur indication dans l'asthme aigu grave, donc hospitalisé. Globalement, ces observations reflètent une prise en charge aiguë de la pathologie asthmatique. Ces données ont permis néanmoins de révéler certaines incohérences.

Ainsi, on observe une explosion du chiffre d'affaires des anticholinergiques à l'hôpital qui ne correspond pas à une consommation réelle de ces produits : l'augmentation du nombre d'unités de prise vendues est en réalité très modeste. Cette évolution est due à la mise sur le marché d'une forme en récipients unidoses de solution pour inhalation par nébuliseur, s'accompagnant d'une baisse du nombre d'unités de prise par boîte qui n'est pas liée à un changement de molécule, ni à une durée d'action plus longue du produit.

8.2.2.3 Conclusion

D'un point de vue global, les prescriptions par palier vont dans le sens des recommandations du consensus. Par ailleurs, si elles ne permettent pas une extrapolation à la population asthmatique française et ne sont donc pas directement comparables, les études disponibles de 1994 à 1997 et l'évolution des ventes laisseraient supposer une meilleure adéquation avec les recommandations, en particulier en ce qui concerne la corticothérapie, même si les études mesurant les écarts aux recommandations comportent des limites importantes [5, 7, 21, 30, 32].

Cependant, ces études révèlent de nombreuses situations d'inadéquation du traitement avec les recommandations, concernant à la fois des patients sous-traités et sur-traités. La notion de « surtraitement » est difficile à apprécier sans un historique de la prise en charge thérapeutique des patients. Un patient bien équilibré par un traitement peut cliniquement présenter un stade inférieur, toutefois, celui-ci n'a été obtenu qu'au prix de ce traitement lourd. Il est plus simple d'identifier un patient sous-traité, car celui-ci, s'il est cliniquement non équilibré, devrait voir son traitement augmenter. Une marge d'erreur est de toute façon inévitable, le traitement devant être revu à la baisse après trois à six mois d'asthme contrôlé ou revu à la hausse seulement après s'être assuré d'une observance et d'une technique optimale, ainsi que du respect de l'évitement des facteurs déclenchants. Si ces vérifications ne sont pas faites, le médecin risque d'alourdir le traitement alors que le patient n'en a pas besoin, ce qui peut être préjudiciable en raison des effets indésirables potentiels au long cours des corticoïdes inhalés. Il faut noter qu'un traitement minimal efficace demande que le patient sache réagir aux périodes de déstabilisation par une adaptation rapide de son traitement.

Par ailleurs, il faut garder à l'esprit que les antiasthmatiques peuvent être indiqués ou utilisés dans d'autres pathologies, comme les broncho-pneumopathies chroniques obstructives ou les bronchites chroniques. En particulier, d'après les recommandations actuelles, on peut penser que la part de ces indications dans les prescriptions d'anticholinergiques n'est pas négligeable. Dans les enquêtes à venir, il serait donc pertinent d'évaluer la part des anticholinergiques, mais aussi des corticoïdes inhalés, prescrits dans les broncho-pneumopathies chroniques obstructives.

De plus, l'augmentation conjointe des ventes de corticoïdes et de bêta-2 d'action longue ne s'accompagne pas de la réduction des ventes des bêta-2 d'action courte à laquelle on aurait pu s'attendre, dans l'hypothèse où ces augmentations seraient le reflet d'une meilleure prise en charge thérapeutique globale.

Enfin, la faible augmentation de la prévalence de l'asthme ne suffit pas à expliquer cette augmentation des ventes d'antiasthmatiques.

On peut donc supposer que le contrôle de l'asthme, malgré l'évolution des prescriptions de ces classes pharmacologiques majeures, n'est en général pas obtenu. Plusieurs hypothèses peuvent alors expliquer ce phénomène :

- le traitement n'est pas adapté à la sévérité de l'asthme (sous-traitement) ;
- l'observance de la part du patient est mauvaise ;
- la technique d'inhalation du patient est mauvaise ;
- l'éviction des allergènes et autres facteurs déclenchants est insuffisante ;
- la prise en charge hospitalière n'est pas optimale ;

Une combinaison de l'un ou plusieurs de ces cinq événements peut également exister.

8.2.3 Traitement antiasthmatique, observance et évitement des facteurs déclenchants

Il est important de garder à l'esprit que si un antiasthmatique est prescrit et vendu au patient, celui-ci ne sera pas nécessairement réellement consommé : une mauvaise observance du traitement peut ainsi être à l'origine d'un échec ou d'un résultat non optimal de la prescription. L'observance ou la non-observance d'un traitement est un phénomène complexe dépendant de nombreux facteurs, comme la complexité du traitement, sa durée, la voie d'administration, certains facteurs psychologiques comme les convictions du patient, l'âge du patient ou encore son niveau d'éducation [49]. Une mauvaise observance peut être intentionnelle ou non.

Trois types de profils peuvent ainsi être définis : les non observants non intentionnels (attitude inconsciente : mauvaise technique), erratiques (attitude consciente mais non voulue : oublis) et rationnels (attitude consciente liée aux convictions, effets indésirables...) [50]. Diverses méthodes ont été utilisées dans les études qui tentent d'en estimer l'importance :

- le jugement du médecin ou du patient, méthode très peu fiable,
- le comptage des médicaments restants, plus objectif, il ne fait pas la différence entre une prise réelle et supposée (résultant d'une mauvaise technique),
- le dosage biologique, méthode très objective mais, chère, invasive et pas toujours réalisable.

Les résultats présentés dans les études sont très variables selon la méthode utilisée et la voie d'administration, avec des résultats allant de 46% à 100% des patients observants [49]. Peu d'études sur l'observance ont ainsi été réalisées à ce jour avec une méthodologie adéquate, les limites provenant de la fiabilité insuffisante de la méthode de recueil (par exemple seul le point de vue du médecin a été recueilli), du manque de définition du patient observant, ou du fait d'utiliser pour l'étude une sélection de patients asthmatiques ayant recours au système de soins, qui ne sera pas représentative des patients asthmatiques en général.

L'observance estimée par l'étude ECRHS, réalisée dans 14 pays de la communauté européenne auprès d'un échantillon tiré des listes électorales, varie de 40% aux Etats-Unis à 78% en Islande ; la France se situe sur la médiane avec 67% de patients observants, la sévérité de l'asthme n'influençant pas significativement le taux d'observance. Ce pourcentage est probablement surestimé, car les données ont été obtenues par des autoquestionnaires [51].

En Italie, 35% des patients interrogés déclarent ne pas prendre tout le traitement prescrit et 12% avouent différer leur traitement jusqu'à ce qu'ils constatent une aggravation de leur asthme. Les auteurs en concluent que les traitements antiasthmatiques sont sous utilisés au moins en partie à cause d'une faible observance de la part des patients [20]. Une étude américaine réalisée chez des enfants de condition sociale modeste recrutés en service pédiatrique met en évidence une très grande variabilité de l'observance, évaluée par le ratio « nombre de bouffées réelles sur nombre de bouffées prescrites » : ce ratio va de 0 à 100%, avec une moyenne de 44%, la raison invoquée par les parents étant un oubli dans la majorité des cas (66%) [52].

Le traitement par corticothérapie semble particulièrement susceptible d'être l'objet d'une mauvaise observance. Une étude anglaise publiée en 1995 a mis en évidence que l'observance d'une association terbutaline et budésonide était identique à celle de la terbutaline seule, mais supérieure au budésonide seul [53]. Même chez des enfants traités par corticothérapie encadrés dans un essai clinique, l'observance mesurée par un comptage des doses restantes dans l'aérosol apparaît faible et, en outre, décroît de façon significative au cours du temps [54].

Il est probable que le soulagement immédiat procuré par les bronchodilatateurs, traitement symptomatique, favorise leur utilisation par le patient. En revanche, l'absence de soulagement immédiat n'incite pas le patient à être observant vis à vis du traitement de fond par corticothérapie. On peut suggérer un apport intéressant des associations corticoïde plus bronchodilatateur, récemment commercialisées.

De plus, les corticoïdes ont des effets indésirables locaux qui peuvent être gênants, en particulier si le rinçage est mal effectué (raucité de la voix, candidose bucco-pharyngée, toux d'irritation). Enfin, l'ECHRS a rapporté que 56% des patients interrogés en Italie et 65% des patients en Australie estimaient qu'un traitement en continu n'était pas bon pour leur santé, même si paradoxalement ils étaient conscients de sa nécessité [20, 55]. Ceci est probablement lié à l'image négative de la corticothérapie par voie orale.

C'est pourquoi, si l'on dispose de traitements efficaces et sûrs chez la plupart des patients, certains auteurs estiment néanmoins très important de développer des produits avec un meilleur profil d'effets indésirables [20, 56, 57].

Par ailleurs, si aucun des patients de l'étude en service pédiatrique américain ne déclare spontanément avoir des difficultés à se servir de l'aérosol, plus d'un quart des sujets ont une technique trop mauvaise pour espérer une délivrance du produit. De plus, près de la moitié des enfants vivent avec des fumeurs dans leur entourage [52].

Une étude française menée en 1994 auprès de 264 pneumologues ou généralistes a rapporté que seulement 33% des adultes et 26% des enfants réalisaient une technique adéquate [58].

Concernant les dispositifs spéciaux, il conviendrait de vérifier s'ils sont suffisamment prescrits, et surtout aux bonnes personnes, c'est-à-dire celles qui sont réellement incapables d'apprendre à se servir d'un aérosol classique. Ces dispositifs améliorent probablement l'observance non intentionnelle du traitement, liée à une mauvaise technique qui ne pourrait pas être améliorée par des explications. Cependant, d'après Chapman, si ces inhalateurs sont effectivement plus faciles à utiliser que les aérosols-doseurs qui requièrent une « coordination main-poumon », les études montrent une préférence des patients pour les autohalers, ce qui ne démontre pas une amélioration effective des autres catégories d'observance [56]. Ce problème étant majeur dans l'asthme, ces systèmes ne garantissent pas que les produits seront effectivement consommés par le patient.

Enfin, l'évitement des facteurs déclenchants est partie intégrante du traitement. En effet, s'il est difficile d'évaluer le rôle des facteurs environnementaux dans la genèse de l'asthme, de nombreux auteurs ont montré le rôle de ces facteurs dans le déclenchement ou l'exacerbation des symptômes de cette pathologie [36]. Différents déterminants secondaires de l'asthme ont ainsi été cités, comme l'exposition aux allergènes intérieurs (acariens, animaux domestiques), aux infections virales, à la fumée de tabac, à la pollution atmosphérique, mais aussi certains régimes alimentaires, certaines caractéristiques de l'habitat (cuisinières à gaz, moquettes, etc.) [36].

Les Anglo-saxons disposent du terme spécifique « adhérence » pour signifier le non-respect de ces critères en général, renvoyant à une coopération globale du patient, qui apparaît comme un « partenaire » du soin, alors que le terme de « compliance » renvoie strictement au respect du traitement pharmacologique. Or, on connaît peu de choses sur « l'adhérence » et sur ses conséquences sur l'asthme [49]. Il serait intéressant en effet de mettre en évidence des groupes de patients présentant des caractéristiques particulières (certains peuvent d'ailleurs être « compliant » mais non « adhérent » et inversement), afin de mieux cibler les actions de santé. Les études à venir devront s'interroger sur une « adhérence » optimale, définissant quel niveau est suffisant par rapport à des objectifs de santé et pour qui.

Cette notion renvoie à l'environnement social du patient, qui gagnerait à être mieux pris en compte dans les actions visant à améliorer l'observance. Plusieurs études mettent en évidence par exemple un lien entre une sous-utilisation des corticoïdes et un statut social modeste [59,60]. Il semble en effet que les progrès réalisés dans la connaissance de la pathologie asthmatique et sa prise en charge ne profite pas à tous les patients.

D'une façon générale, il paraît fondamental d'expliquer non seulement le traitement de cette pathologie complexe et évolutive, mais aussi l'importance de l'observance et comment éviter les facteurs déclenchants, explications qui demandent du temps, tant au médecin qu'au pharmacien. Indépendamment de l'information délivrée, la qualité de la relation médecin-patient a également probablement une influence primordiale sur l'observance.

8.3 Bénéfices apportés par la prise en charge sur les indicateurs de santé

8.3.1 Asthme et hospitalisation

8.3.1.1 Hospitalisations pour asthme chez l'enfant en Ile de France

Chez les 10-19 ans, quel que soit le sexe, l'écart s'accroît entre les nouvelles hospitalisations et le total des hospitalisations de l'AP-HP. Ceci laisse penser que les sujets jeunes reviennent plus souvent aujourd'hui en hospitalisation que par le passé.

Trois principaux facteurs peuvent expliquer au moins en partie l'évolution observée : la démographie de la file active hospitalière, l'offre de soin hospitalière et le rapport hospitalisation publique sur hospitalisation privée.

En ce qui concerne la démographie, les courbes croissantes d'hospitalisation pour asthme chez l'enfant pourraient être dues à l'augmentation de la part de sujets de 0 à 19 ans. Cependant, la part de la tranche d'âge de 0 à 19 ans ne semble pas avoir augmenté sur la période de suivi, de 1981 à 1996.

En ce qui concerne l'offre de soin hospitalière, la période de suivi a vu l'ouverture de l'hôpital Robert Debré en 1988. Le recrutement des patients dans cet hôpital ne semble pas différent en terme de maladie asthmatique de celui des autres hôpitaux de l'AP-HP. Aussi, ce facteur ne saurait expliquer une part importante de l'augmentation du nombre de cas d'asthmes hospitalisés entre 1981 et 1996 à l'AP-HP, d'autant que des transferts se sont effectués des autres hôpitaux pédiatriques vers Robert Debré.

Enfin, cette augmentation ne peut s'expliquer par un transfert de l'hospitalisation privée vers le public, car les phénomènes d'attraction du public sont probablement liés à la prise en charge des pathologies lourdes, très onéreuses en terme de ressources consommées.

8.3.1.2 Hospitalisations pour asthme chez l'adulte en Ile de France

Les mêmes critères explicatifs illustrent les évolutions des hospitalisations pour asthme chez l'adulte. D'un point de vue démographique, on observe que le nombre des sujets de plus de 70 ans augmente d'environ 10% sur la période 1981-1996. Toutefois la faible part représentée par cette tranche d'âge sur le total des hospitalisations pour asthme, fait que l'évolution tout âge confondu n'est que peu influencée par cette tranche d'âge. La question se pose de l'apparente stabilité des hospitalisations chez l'adulte. En effet, si le nombre de personnes âgées avait augmenté sur la période de suivi, la stabilité observée correspondrait de fait à une diminution des hospitalisations.

L'offre hospitalière pour les adultes n'a pas été modifiée à l'AP-HP sur la période 1981-1996.

Pour les mêmes raisons que celles évoquées chez l'enfant, le rapport entre l'hospitalisation publique et privée ne semble pas influencer le nombre d'hospitalisations pour asthme chez l'adulte.

Au total, aussi bien pour l'enfant que pour l'adulte jeune, les hospitalisations apparaissent en augmentation de 1981 à 1996 et ne semblent pas uniquement expliquées par des facteurs démographiques, d'offre de soin hospitalière ou de rapport entre l'hospitalisation publique ou privée. De plus, ce sont les réhospitalisations qui augmentent, ce qui conduit à penser qu'une meilleure vigilance des patients de par les stratégies d'éducation, les amenant à consulter plus vite, n'est pas à l'origine de cette évolution.

Enfin, la représentativité des données AP-HP par rapport aux données « France entière » doit être discutée. Même si l'AP-HP représente environ 800 000 hospitalisations par an, soit 11% des hospitalisations françaises, le recrutement n'est certainement pas représentatif de la population française.

8.3.1.3 Comparaisons internationales

Les évolutions des taux d'hospitalisation pour asthme aux USA sont similaires à celles des taux français. Comme en France, les hospitalisations des jeunes sujets asthmatiques augmentent sur les 10 dernières années, celles des adultes d'âge moyen restent relativement stables, tandis que les hospitalisations pour asthme des personnes âgées diminuent.

L'augmentation des admissions hospitalières pour asthme grave est également retrouvée dans d'autres pays européens, particulièrement en Grande Bretagne où une étude réalisée dans l'est de Londres montre que les taux d'admission pour asthme sont en nette augmentation [61].

8.3.1.4 Bénéfice apporté par la prise en charge thérapeutique sur le taux d'hospitalisation

Dans l'étude menée en région Alsace-Moselle, le recours à l'hospitalisation est significativement plus fréquent dans le groupe avec traitement inadéquat que dans celui suivant les recommandations (respectivement 31% et 14%). De plus, l'inadéquation du traitement de fond prescrit semble liée statistiquement à une consommation accrue de bêta-2 inhalés. Ainsi, un asthme « sous-traité », et donc à risque de décompensation, consommera plus de bêta-2 inhalés et sera plus souvent hospitalisé [7,32]. Après l'hospitalisation, la fréquence des hospitalisations ultérieures devrait néanmoins diminuer. En effet, celle-ci peut être l'occasion d'ajuster le traitement d'un patient dont l'asthme est mal équilibré et de le sensibiliser à l'observance de son traitement de fond.

Une étude canadienne, basée sur un fichier informatisé des médicaments délivrés, a établi que la prescription d'une corticothérapie régulière réduisait considérablement le risque d'être admis à l'hôpital pour asthme dans la première année de traitement, par rapport à un traitement par la théophylline. Par contre, les auteurs n'ont pas établi de différence entre la théophylline et un traitement non régulier par corticothérapie, défini par un taux de moins de une prescription tous les trois mois [62].

Par ailleurs, l'étude ECRHS a observé une corrélation négative entre le taux d'observance des patients et le taux d'admissions hospitalières aux urgences ($R=-0,55$ $p<0,05$), les Etats-Unis ayant par exemple le plus faible taux d'observance et le plus fort taux d'admissions hospitalières [50]. En Grande Bretagne, une étude a mis en évidence une relation forte entre la qualité de la prescription thérapeutique et les taux d'admission hospitalière pour asthme. Cependant même si l'analyse univariée montrait une liaison très fortement significative entre les prescriptions d'antiasthmatiques et les taux d'admissions, la liaison disparaît dans l'analyse multivariée, où deux variables principales l'emportent sur toutes les autres : petite taille du cabinet de médecins généralistes adressant le malade à l'hôpital et visites de nuit [60].

Ainsi, on peut penser qu'une sous utilisation des traitements antiasthmatiques, en particulier par corticothérapie, est un facteur potentiel de l'augmentation apparente de la morbidité asthmatique au cours de ces dernières années.

Enfin, Kunzli rappelle dans un article publié en 2000 sur des données de 1996, que la pollution atmosphérique générée par la circulation automobile en zone urbaine peut contribuer à l'aggravation de certains asthmes et avoir ainsi un impact important sur la morbidité respiratoire, estimant le nombre de crises d'asthme par an attribuables à cette pollution entre 155000 et 489000 chez l'adulte et entre 83000 et 188000 chez l'enfant (en personne-jours par an avec crise d'asthme) [63]. A ce sujet, il faut noter que les données d'hospitalisation de ce rapport sont issues de la région parisienne, qui présente une pollution atmosphérique d'origine automobile particulièrement élevée par rapport aux autres régions françaises.

8.3.2 Mortalité par asthme

8.3.2.1 Evolution en France

Différents phénomènes pourraient expliquer l'évolution du taux de décès par asthme, notamment le pic de mortalité par asthme en 1986 :

- La révision entre la 8^{ème} et la 9^{ème} version de la Classification Internationale des Maladies (CIM), qui aurait pu entraîner une majoration artificielle de la mortalité, est intervenue en France en 1979 [64-66]. On ne constate pas de changement de tendance à cette date. Par contre, il n'y a pas eu de changement concernant le codage en 1985.
- Par ailleurs, il est possible que la structure par âge de la population entraîne une majoration artificielle de la mortalité [64]. En effet, comme dans tous les pays industrialisés, la part de la population âgée de 65 ans et plus a augmenté ces dernières années. Cependant, ce phénomène ne peut expliquer le pic de 1986 ;
- Enfin, des transferts de diagnostics ont pu avoir lieu entre différentes causes de décès, d'autant que le diagnostic différentiel entre l'asthme et les autres pathologies respiratoires n'est pas évident aux stades avancés de la maladie. Ceci est particulièrement vrai dans les groupes les plus âgés. Ce transfert ne peut pourtant expliquer l'accroissement régulier entre 1980 et 1986 [67].

En conclusion, les variations du nombre de décès par asthme en cause initiale ne sont donc probablement pas dues à un effet du codage ou de la classification ; ces différents éléments ne peuvent en tout cas expliquer qu'une partie de cette augmentation [64,66].

Depuis 1987, le taux de décès par asthme reste relativement stable, quelle que soit la classe d'âge. L'augmentation de l'incidence chez l'enfant ne peut donc expliquer cette stabilité.

8.3.2.2 Comparaisons internationales

Si un gradient de mortalité en fonction de l'âge est retrouvé dans les données du National Center for Health Statistics, il semble qu'en France les taux de mortalité spécifiques par asthme soient particulièrement élevés chez les plus de 65 ans, avec des taux bruts de décès annuels presque deux fois plus élevés qu'aux Etats-Unis. L'étude PAQUID ne montrant pas une prévalence particulièrement importante dans cette tranche d'âge, la sévérité de l'asthme chez les plus de 65 ans serait plus grande que pour les autres âges de la vie mais pourrait être en partie expliquée par des comorbidités associées [16]. Comme on l'a vu, la distinction entre asthme et autres broncho-pneumopathies chroniques obstructives n'est pas évidente aux stades avancés de la maladie, et ceci pourrait expliquer des différences de recueil en France et aux Etats-Unis [33].

8.3.2.3 Bénéfice apporté par la prise en charge thérapeutique sur le taux de mortalité

Le taux de mortalité par asthme reste stable au cours des années 1990, malgré une meilleure adéquation globale des prescriptions aux recommandations. Si l'efficacité de la corticothérapie inhalée dans la réduction de la fréquence des symptômes, l'amélioration de la fonction pulmonaire ou la réduction de la fréquence des hospitalisations est maintenant bien établie, l'information sur son efficacité dans la prévention de la mortalité par asthme est plus rare.

Une étude anglaise a mis en évidence un risque de mortalité toutes causes après une hospitalisation pour asthme trois fois plus élevé chez les patients, suivis de 1989 à 1992, qui n'avaient pas reçu de prescription de corticoïdes au moment de leur sortie de l'hôpital : OR 3,03 [1,15 ; 8,33] après ajustement sur l'âge, le sexe, la sévérité de la crise et les co-morbidités. Les auteurs notent par ailleurs une association entre la consommation d'ipratropium (anticholinergique) et la mortalité par asthme, et font l'hypothèse que l'effet desséchant de ce produit sur les sécrétions bronchiques, provoquant un encombrement de mucus, pourrait en être responsable [68].

D'après Suissa, c'est la régularité avec laquelle les corticoïdes sont utilisés qui détermine leur efficacité en terme de prévention de la mortalité. Son étude, réalisée avec 66 cas de mort par asthme et 2681 témoins au sein d'une cohorte suivie de 1991 à 1997, met en évidence un risque accru de mort par asthme pour les patients avec une utilisation irrégulière de corticoïdes à faible dose dans les 3 mois précédants : OR 4,6 [1,1 ; 19,1] ajusté sur la sévérité de l'asthme [69]. Cependant, l'évaluation de l'utilisation des corticoïdes a été faite sur la base des médicaments délivrés et ne tient donc pas compte de l'indication ni de l'observance. Il est possible en effet qu'une prescription régulière de corticoïdes ne soit qu'un reflet d'une meilleure prise en charge globale de l'asthme.

9 CONCLUSION

9.1 Epidémiologie descriptive

La prévalence de l'asthme actuel (symptômes dans les 12 derniers mois) en France est estimée à 2,6% chez l'enfant et entre 2,6% et 6,6% chez l'adolescent, et varie entre 2,9 et 4,6% chez l'adulte. La seule étude répétée dans le temps en France montre une augmentation modeste de l'asthme déclaré, évolution qui pourrait être liée en partie à une meilleure reconnaissance de cette pathologie dans les dernières décennies [17, 18]. Même si de nombreuses études se sont interrogé sur les liens entre le tabagisme maternel, l'absence d'allaitement ou l'absence d'infection dans la petite enfance et la prévalence de l'asthme, l'augmentation de cette dernière reste aujourd'hui très controversée.

9.2 Evolution des ventes d'antiasthmiques

L'analyse des données de l'Afssaps issues de la taxe, si elle ne permet pas de relier la prescription à la pathologie, fournit néanmoins une approche globale des prescriptions qui peuvent être confrontées avec les recommandations.

En ville, en unités de vente, les ventes d'adrénergiques pour inhalation ont été multipliées par 2,5 entre 1988 et 1999. L'augmentation des bêta-2 adrénergiques d'action longue, dont les ventes ont été multipliées par 13,5 depuis leur commercialisation en 1994, pourrait s'expliquer par un report des prescriptions des xanthines vers ces produits. Cette évolution, qui apparaît justifiée par la faible marge de tolérance et la variabilité du métabolisme individuel de la théophylline, n'écarte pas la possibilité d'un transfert de prescriptions entre les bêta-2 d'action courte et les bêta-2 d'action longue.

Par ailleurs, l'augmentation des unités de ventes de corticoïdes pour inhalation, multipliées par 4 entre 1988 et 1999, semble aller dans le sens des différentes recommandations préconisant un traitement par corticoïdes le plus tôt possible.

La multiplication du chiffre d'affaire par 9 entre 1988 et 1999, pour les adrénergiques comme pour les corticoïdes, témoigne de la part croissante prise par les dispositifs spéciaux alors même que leur nombre d'unités vendues ne croit pas au même rythme. On peut cependant se demander si seuls les vrais destinataires en bénéficient et si l'observance est améliorée par ces produits.

9.3 Antiasthmiques, recommandations et indicateurs de morbi-mortalité

L'évolution de la prescription des antiasthmiques, estimée par les données de la taxe en unités de ventes ou en unités de prises délivrées, laisse supposer que les recommandations édictées depuis 1990 ont pu avoir un certain impact. Cette évolution masque cependant des situations inadaptées, mises en évidence par les études sur l'adéquation des traitements à la sévérité de l'asthme, où des patients apparaissent sous-traités et d'autres sur-traités, même si ces études comportent des limites importantes liées à la difficulté d'estimer la sévérité de l'asthme des patients sous traitement. Une étude comportant un historique de la pathologie asthmatique et du traitement médicamenteux permettrait d'identifier les patients sous-traités, mais aussi ceux qui ne bénéficieraient pas d'une adaptation de leur traitement lorsque leur asthme est stabilisé.

Cette étude, qui pourrait être réalisée en collaboration avec les URCAM, les URML, permettrait également d'évaluer la régularité des consommations d'antiasthmiques.

Parallèlement, le total des hospitalisations, comme celui des nouvelles hospitalisations, augmente chez les jeunes de 0 à 19 ans. De plus, les écarts augmentent entre l'ensemble des jeunes malades hospitalisés et les nouveaux jeunes malades hospitalisés pour asthme, ce qui traduit une augmentation des réhospitalisations. Chez l'adulte, le total des hospitalisations est stable. De même, la mortalité reste stable depuis 1988 avec un gradient suivant l'âge, la mortalité restant constamment très faible chez les jeunes. Il s'agit bien d'une vraie stabilité de la mortalité depuis 1988 car la prévalence augmente plutôt chez les sujets jeunes dont la mortalité est quasi nulle.

On peut considérer les hospitalisations et la mortalité par asthme comme des indicateurs partiels de résultats de la prise en charge de cette pathologie. Ils apparaissent décevants, dans un contexte où l'augmentation de la prévalence de l'asthme semble très modeste, même si elle est plus prononcée chez les sujets jeunes. Cette absence apparente d'efficacité, ainsi que la consommation toujours très importante de bêta-2 d'action courte, suggère que le contrôle de l'asthme n'est souvent pas obtenu. La thérapeutique actuelle, dans ce contexte, n'apparaît pas comme une réponse suffisante pour influencer la morbi-mortalité.

Au regard des données disponibles, il semble qu'une mauvaise connaissance ou application des recommandations de la part des médecins, ou une prise en charge thérapeutique hospitalière non optimale, n'en sont pas les seules raisons.

En effet, observance, technique d'utilisation des aérosols et évitement des facteurs déclenchants pourraient jouer un rôle important dans l'efficacité de la prise en charge de l'asthme. Dans ce contexte, il paraît nécessaire d'évaluer l'apport réel des dispositifs spéciaux destinés aux « mauvais coordonateurs main-poumon » en matière d'observance. Alors qu'ils sont responsables de la moitié du chiffre d'affaire des antiasthmatiques, il paraît en effet important que l'on dispose de données sur l'apport de ces dispositifs en situation réelle. En outre, la mise en place d'études améliorant la connaissance de l'observance en fonction du type de patient et du stade de sévérité de l'asthme serait souhaitable.

9.4 En résumé

Si la physiopathologie de l'asthme est aujourd'hui mieux connue et les recommandations diffusées largement auprès des médecins, le traitement de l'asthme reste difficile et n'est pas toujours observé de façon optimale. En effet, plus encore que le niveau d'information des médecins sur la stratégie optimale de traitement de l'asthme, c'est la prise en charge globale de cette pathologie qui pourrait être un facteur déterminant, son efficacité étant liée à l'éducation du patient asthmatique.

Pour évaluer cette prise en charge, une étude auprès des patients, tenant compte de leur contexte social, en collaboration avec les professionnels de santé et d'autres acteurs comme les associations de malades, les sociologues, etc., apporterait des éléments intéressants.

Le rôle à jouer par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers, etc.) dans ce domaine est fondamental. En effet, au sein d'une véritable consultation ou dispensation, ceux-ci doivent éduquer les patients en expliquant l'importance du traitement, en particulier celle de la régularité du traitement de fond, et celle de l'environnement, dans une perspective d'amélioration du pronostic et de la qualité de vie.

10 REFERENCES NON PUBLIEES

- [A] Données sur les exonérations du ticket modérateur des régimes d'assurance maladie CNAMTS, CANAM et MSA (ALD)
- [B] Information sur les causes médicales de décès, Service Commun 8 de l'INSERM
<http://sc8.vesinet.inserm.fr>
- [C] Fichier OTARIE sur les hospitalisations à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
- [D] Programme de médicalisation des systèmes d'information hospitaliers (PMSI)
<http://www.le-pmsi.fr>
- [E] Fichier de déclaration des ventes des titulaires d'autorisation de mise sur le marché, Afssaps
- [F] Neukirch F. SP'ASTHME : Etude nationale sur l'asthme. 1^{ère} Journée d'Economie de la Santé ; 23 juin 2000 ; Paris.
- [G] Données du National Center for Health Statistics
<http://www.nhlbi.nih.gov>
- [H] Données du Commonwealth Department of Health and Aged Care

11 BIBLIOGRAPHIE

1. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 687-95.
2. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms : the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 315-335.
3. Charpin D, Annesi-Maesano I, Godard Ph, Kopferschmitt-Kubler MC, Oryszczyn MP, Daures JP, Quoix E, Rahérison C, Taytard A, Vervloet D. Prévalence des maladie allergiques de l'enfant : l'enquête ISAAC-France, phase I. *BEH* 1999 ; n°13.
4. Grandfils N., Lecomte Th. Approche médico-économique de l'asthme. Centre de Recherche d'Etude et Documentation en Economie de la Santé (CREDES) 1994.
5. Evaluation du traitement de l'asthme de l'adulte dans le département de l'Oise. Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie de Picardie (URCAM), France 1997.
6. Com-Ruelle L, Dumesnil S, Lemaître D. Asthme : la place de l'hôpital. Centre de Recherche d'Etude et Documentation en Economie de la Santé (CREDES) 1997.
7. Asthme : Evaluation du traitement de fond chez les malades exonérés du ticket modérateur. Service Médical de l'Assurance Maladie de l'Alsace-Moselle. Echelon local du service médical de Mulhouse, France 1994.
8. Com-Ruelle L, Dumesnil S. L'Asthme en France : prévalence selon la sévérité de la maladie. Centre de Recherche d'Etude et Documentation en Economie de la Santé (CREDES), France 2000.
9. Guidelines for the diagnosis and management of asthma - Expert Panel Report 2. National Asthma Education and Prevention Program. National Institute of Health Publication 97-4501, USA February 1997.
10. Perdrizet S, Neukirch F, Cooreman J, Liard R. Prevalence of asthma in adolescents in various parts of France and its relationship to respiratory allergic manifestations. *Chest* 1987 ; 91 (6Suppl) : 104S-06S.
11. Neukirch F, Pin I, Knani J, Henry C, Pison C, Liard R, Romazzini S, Bousquet J. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in three French cities. *Respir Med* 1995 ; 89 : 685-92.
12. Charpin D, Kleisbauer JP, Lanteaume A, Vervloet D, Lagier F, Charpin J. Existe-t-il un facteur urbain dans l'asthme et l'allergie ? *Rev Mal Resp* 1988 ; 5 : 109-114.
13. Charpin D, Vervloet D. Epidémiologie de l'asthme. *Rev Prat* 1990 ; n°102 : 39-54.
14. Abramson M., Kutin J., Czarny D., Haydn Walters E. The prevalence of asthma and respiratory symptoms among young adults : is it increasing in Australia ? *J Asthma* 1996 ; 33(3) : 189-96.

15. Daures JP, Raheison C, Annesi-Maesano I, Berlier A, Lanteaume A, Taytard A. Prévalence de l'asthme ou des symptômes évocateurs d'asthme chez l'adolescent (13-14 ans) dans le cadre de l'étude ISAAC. *Rev Mal Respir* 1997 ; 14 : 4S41-4S46.
16. Nejari C, Tessier JF, Letenneur L, Dartigues JF, Barberger-Gateau P, and Salamon R. Prevalence of self-reported asthma symptoms in a French elderly sample. *Respir Med* 1996 ; 90 : 401-08.
17. Lecomte Th. Evolution de la morbidité déclarée en France 1970 – 1980. Centre de Recherche d'Etude et Documentation en Economie de la Santé (CREDES) 1986.
18. Enquête santé 1991-1992. Sermet C. De quoi souffrent-on ? Description et évolution de la morbidité déclarée 1980 – 1991. Guignon N. Les consommations d'alcool, de tabac et de psychotropes en France 1991-1992. dans *Solidarité santé, études statistiques n°1. Les français et leur santé*. Ministère des affaires sociales, de la santé et de la ville (SESI). 1994.
19. Anderson HR. Is the prevalence of asthma changing ? *Arch Dis Child* 1989 ; 64 : 172-75.
20. Cerveri I, Zoia MC, Bugiani M, Corsico A, Carosso A, Piccioni P, Casali L, De Marco R. Inadequate antiasthma drug use in the north of Italy. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 2761-65.
21. Liard R, Ségala C, Béguin F-X, Lepage T, Martinat Y, Rogeaux Y, Neukirch F. Asthme en pneumologie libérale. *Rev Mal Respir* 1997 ; 14 : 295-304.
22. Liard R, Leynaert B, Zureik M, Beguin F-X, Neukirch F. Using Global Initiative for Asthma guidelines to assess asthma severity in populations. *Eur Respir J* 2000 Oct ; 16 (4) : 615-20.
23. Jébrak G, Fournier M. Quand hospitaliser un patient asthmatique ? L'hospitalisation est en elle-même un critère de gravité de la maladie. *Rev Prat* 1996 ; 341.
24. Guidelines for the management of asthma in adults. 1-chronic persistent asthma. Statement by the British Thoracic Society, Research Unit of the Royal College of Physicians of London, King's Fund Centre, National Asthma Campaign. *BMJ* 1990 ; 301 : 651-3.
25. Guidelines for the management of asthma in adults. 2-acute severe asthma. Statement by the British Thoracic Society, Research Unit of the Royal College of Physicians of London, King's Fund Centre, National Asthma Campaign. *BMJ* 1990 ; 301 : 797-800.
26. International Paediatric Asthma Consensus Group. Asthma, a follow-up statement. *Arch Dis Child* 1992 ; 67 : 240-8.
27. International consensus report on the diagnosis and management of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992 ; 22 (suppl) : 1-72.
28. Recommandations et références médicales. Asthme : critères de gravité, aspects diagnostiques et thérapeutiques. ANDEM. *Le Concours Médical* ; n°41 suppl du 7/12/1996.
29. Global initiative for asthma : Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO (OMS) Workshop Report. National Institute of Health Publication n°96-3659A ; USA 1995.

30. Ormières J.J, Schwartz C, Didier A. Surveillance des asthmatiques par le médecin généraliste toulousain. Des patients insuffisamment éduqués. *Rev Prat* 1996 ; 10 (n°340) : 39-45.
31. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999 : the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000 ; 16 : 802-807.
32. Bousquet J, Knani J, Henry C, Liard R, Richard A, Michel F-B, Neukirch F. Undertreatment in a non selected population of adult patients with asthma. *J allergy Clin Immunol* 1996 ; 98 : 514-21.
33. Woolcock AJ. Worldwide differences in asthma prevalence and mortality. Why is asthma mortality so low in USA ? *Chest* 1986 ; 90 (supp 5) : 40S-45S.
34. Fleming DM, Sunderland R, Cross KW, Ross AM. Declining incidence of episodes of asthma : a study of trends in new episodes presenting to general practitioners in the period 1989-98. *Thorax* 2000 ; 55 : 657-61.
35. Upton MN, McConnachie A, McSharry C, Hart Cl, Smith GD, Gillis CR, Watt GCM. Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults : the Midspan family study surveys of parents and offspring. *BMJ* 2000 ; 321 : 88-92.
36. Becklake MR, Ernst P. Environmental factors. *Lancet*. 1997 ; 350 (SII) : 10-13.
37. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann Bodo, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma : a cohort study. *Lancet* 2000 ; 356 : 1392-97.
38. Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Vora H, Rappaport EB, Avol E, Peters JM. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 2000 ; 55 (4) 271-276.
39. Infante-Rivard C, Gautrin D, Malo JL, Suissa S. Maternal smoking and childhood asthma. *Am J Epidemiol* 1999 ; 150 (5) : 528-31.
40. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, Kendall GE, Burton PR. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999 ; 319 : 815-819.
41. Rumeau-Rouquette C, Crost M, Breart G, du Mazaubrun C. Evolution of breast-feeding in France from 1972 to 1976. *Arch Fr Pediatr* 1980 ; 37(5) : 331-5.
42. Crost M, Kaminski M. Breast feeding at maternity hospitals in France in 1995. National perinatal survey. *Arch Pediatr* 1998 ; 5(12) : 1316-26.
43. Lerebours B, Czernichow P, Pellerin AM, Froment L, Laroche T. Infant feeding until the age of 4 months old in Seine-Maritime. *Arch Fr Pediatr* 1991 ; 48 (6) : 391-5.

44. Kaminski M, Lelong N, Bean K, Chwalow J, Subtil D. Change in alcohol, tobacco and coffee consumption in pregnant women: evolution between 1988 and 1992 in an area of high consumption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995 ; 60 (2) : 121-8.
45. Cookson WO, Moffatt MF. Asthma : an epidemic in the absence of infection ? *Science* 1997 jan 3 ; 275 (5296) : 41-2.
46. Chan-Yeung M, Manfreda J, Dimich-Ward H, Ferguson A, Watson W, Becker A. A randomized controlled study on the effectiveness of a multifaced intervention program in the primary prevention of asthma in high-risk infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000 ; 154 (7) : 657-63.
47. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo : WHO Collaborating Center for Drugs Statistics Methodology ; 1996.
48. ASUR (Asthme Urgences). Un exemple de collaboration entre médecins d'urgence et pneumologues. Réseaux asthme octobre 2000. *Article à paraître dans le lancet*.
49. Cochrane GM, Horne R, Chanez P. Compliance in asthma. *Respir Med* 1999 ; 93 : 763-69.
50. Schmier JK, Kline Leidy N. The Complexity of treatment adherence in adults with asthma : Challenges and opportunities. *J Asthma* 1998 ; 35 (6) : 455-72.
51. Cerveri I, Locatelli F, Zoia MC, Corsico A, Accordini S, De Marco. International variations in asthma treatment compliance. *Eur Respir J* 1999 ; 14 : 288-94.
52. Celano M, Geller RJ, Phillips KM, Ziman R. Treatment adherence among low-income children with asthma. *J Pediatr Psychol* 1998 ; 23 (6) : 345-49.
53. Barnes PJ, O'Connor BJ. Use of a fixed combination β 2-agonist and steroid dry powder inhaler in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 1053-1057.
54. Jonasson G, Carlsen KH, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Child* 2000 ; 83 (4) : 330-3.
55. Reid D, Abramson M, Raven J, Walters HE. Management and treatment perceptions among young adults with asthma in Melbourne : the Australian experience from the European Community Respiratory Health Survey. *Respir* 2000 ; 5 (3) : 281-7.
56. Chapman KR, Walker L, Cluley S, Fabbri L. Improving patient compliance with asthma therapy. *Respir Med* 2000 ; 94 : 2-9.
57. O'Byrne PM. Are new asthma therapies needed ? *J Clin Pharmacol* 1999 ; 39 : 230-6.
58. Liard R, Zureik M, Aubier M, Korobaëff M, Henry C, Neukirch F. Misuse of pressurized metered dose inhalers by asthmatic patients treated in French private practice. *RESP* 1995 ; 43 : 242-49
59. Lang DM, Sherman MS, Polansky M. Guidelines and realities of asthma management, the Philadelphia story. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 1193-1200.

60. Diette GB, Wu AW, Skinner EA, Markson L, Clark RD, McDonald RC, Healy JP, Huber M, Steinwachs DM. Treatment patterns among adult patients with asthma. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 2697-2704.
61. Griffiths C, Sturdy P, Naish J, Omar R, Dolan S, Feder G. Hospital admissions for asthma in east London : associations with characteristics of local general practices, prescribing, and population. *BMJ* 1997 ; 314 : 482-6.
62. Blais L, Suissa S, Boivin J-F, Ernst P. First treatment with inhaled corticosteroids and the prevention of admissions to hospital for asthma. *Thorax* 1998 ; 53 : 1025-29.
63. Künzli N, Kaiser R, Medina S, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, Herry M, Horak F Jr, Puybonnieux-Textier V, Quénel P, Schneider J, Seethaler R, Vergnaud J-C, Sommer H. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution : a European assessment. *Lancet* 2000 ; 356 : 795-801.
64. Cooreman J, Segala C, Henry C, Neukirch F. Mortalité rapportée à l'asthme. Tendances pour la France de 1970 à 1987. *Rev Mal Resp* 1992 ; 9 : 495-501.
65. Burr M. L. Is asthma increasing ? *J Epidemiol Community Health* 1987 ; 41 : 185-89.
66. Cadet B, Robine JM, Leibovici D. Le passé et le présent de la mortalité asthmatique : vers une rupture de la tendance séculaire ? *Rev Mal Resp* 1993 ; 41 : 363-73.
67. Burney PGJ. The effect of death certification practice on recorded national asthma mortality rates. *RESP* 1989 ; 37 : 385-89.
68. Guite HF, Dundas R, Burney PGJ. Risk factors for death from asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and cardiovascular disease after a hospital admission for asthma. *Thorax* 1999 ; 54 : 301-307.
69. 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*. 2000 ; 343 (5) 332-6.

12 INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

12.1 Figures

Figure 1 : Evolution de l'incidence de l'asthme de 1990 à 1998 (ALD 30).....	20
Figure 2 : Nombre de nouveaux cas d'asthme par âge en 1997 et 1998 (ALD 30).....	20
Figure 3 : Evolution des hospitalisations pour asthme en Ile de France.....	21
Figure 4 et 4 bis : Hospitalisations pour asthme de 0 à 9 ans.....	22
Figure 5 et 5 bis : Hospitalisations pour asthme de 10 à 19 ans	23
Figure 6 et 6 bis : Hospitalisations pour asthme de 20 à 69 ans	24
Figure 7 et 7 bis : Hospitalisations pour asthme chez les personnes de 70 ans et plus.....	25
Figure 8 : Evolution de la mortalité par asthme en France de 1978 à 1998.....	27
Figure 9 : Evolution des variations annuelles du taux de décès par asthme	28
Figure 10 : Officine, évolution indiciaire en valeur des ventes d'antiasthmiques	31
Figure 11 : Officine, évolution en unités de prise des ventes d'antiasthmiques	32
Figure 12 : Officine, évolution en valeur des adrénérgiques pour inhalation.....	33
Figure 13 : Officine, évolution en unités de vente des adrénérgiques pour inhalation	33
Figure 14 : Officine, évolution en valeur des autres antiasthmiques pour inhalations	34
Figure 15 : Officine, évolution des autres antiasthmiques pour inhalation, unités de vente	35
Figure 16 : Officine, évolution en unités de vente des autres antiasthmiques systémiques.....	36
Figure 17 : Officine, présentations des adrénérgiques pour inhalation en unités de prise.....	37
Figure 18 : Officine, présentations des corticoï des inhalés en unités de prise.....	37
Figure 19 : Hôpital, évolution indiciaire en valeur des ventes d'antiasthmiques	39
Figure 20 : Hôpital, évolution en unités de prise des ventes d'antiasthmiques	39
Figure 21 : Hôpital, évolution en unités de vente des adrénérgiques pour inhalation.....	40
Figure 22 : Antiasthmiques prescrits en fonction du degré de sévérité de l'asthme	43
Figure 23 : Prévalence de l'asthme par âge aux Etats-Unis de 1982 à 1994	46
Figure 24 : Evolution dans le temps du taux d'hospitalisation pour asthme aux Etats-Unis	47
Figure 25 : Consommation des antiasthmiques en Australie de 1990 à 1998 en DDD/1000.....	48

12.2 Tableaux

Tableau 1 : Classification de l’asthme selon les stades de sévérité	12
Tableau 2 : Etudes estimant la prévalence de l’asthme en France et dans le monde	15
Tableau 3 : Répartition de la population asthmatique par stade de sévérité	18
Tableau 4 : Répartition par stade de sévérité en fonction de l’âge.....	18
Tableau 5 : Hospitalisations pour asthme en France, données du PMSI.....	26
Tableau 6 : Taux de mortalité par asthme pour 100 000 par âge sur la période 1987-1997.....	28
Tableau 7 : Officine, évolution des ventes des adrénérgiques pour inhalations 1988-1999	32
Tableau 8 : Officine, évolution des ventes des autres antiasthmatiques pour inhalation 1988-99	34
Tableau 9 : Officine, évolution des ventes des autres antiasthmatiques systémiques 1988-99.....	35
Tableau 10 : Officine, part des dispositifs spéciaux dans les ventes d’antiasthmatiques en unités de vente.....	36
Tableau 11 : Traitements antiasthmatiques disponibles	41
Tableau 12 : Approche thérapeutique de l’asthme par paliers, fonction du degré de sévérité	42
Tableau 13 : Comparaison de la prévalence de l’asthme en France, aux Etats-Unis et au Royaume Uni	46
Tableau 14 : Taux de mortalité par asthme pour 100 000 de 1987 à 1996 aux Etats-Unis.....	48

13 ANNEXES

Evolution du nombre de malades hospitalisés pour asthme entre 1981 et 1996 : données du système OTARIE

I - INTRODUCTION

L'asthme est une pathologie fréquente, touchant toutes les tranches d'âge, et qui est à l'origine d'un nombre important d'hospitalisations. Le présent travail fournit des résultats sur l'évolution des nombres de malades et de nouveaux malades hospitalisés chaque année pour asthme à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) entre 1981 et 1996.

II - MATERIEL ET METHODES

1 - Les données de séjours hospitaliers

L'AP-HP, avec 31 000 lits d'hospitalisation, dont 18 000 de court séjour, répartis dans 50 hôpitaux localisés essentiellement à Paris et dans les trois départements limitrophes de Paris, assure chaque année plus de 800 000 hospitalisations en secteur de court séjour (hospitalisation complète et hospitalisation de jour).

Entre 1981 et 1996, chaque hospitalisation en secteur de court ou de moyen séjour a donné lieu à l'enregistrement de données d'identité (nom, sexe, date et lieu de naissance, résidence, etc.), complétées par le lieu et les conditions de séjour (hôpital, service, unité, sortie vivant ou décédé) et le diagnostic principal ayant motivé l'hospitalisation. Ces données ont ensuite été anonymisées pour constituer le fichier OTARIE [1]. Malgré les imperfections de constitution de ce fichier (erreurs minimales de saisie, exhaustivité globale des diagnostics de l'ordre de 90%, un seul diagnostic d'hospitalisation, imprécision ou incertitude des diagnostics), il permet dans certaines conditions de décrire globalement l'évolution des nombres d'hospitalisations pour une maladie donnée, année par année. C'est notamment le cas pour l'asthme, maladie qui pose peu de difficultés nosologiques ou diagnostiques (sauf peut-être dans les toutes premières années de vie), et dont le codage dans la Classification Internationale des Maladies, 9^{ème} révision (CIM9) est sans ambiguïté (code 493) [2].

2 - Les nombres de malades

Des techniques statistiques particulières permettent d'estimer, à partir d'un fichier anonyme d'hospitalisations, les nombres de malades et de nouveaux malades hospitalisés une année donnée à l'AP-HP. Lorsqu'un malade est hospitalisé deux fois successivement, on dispose de deux enregistrements dans le fichier, dont il n'est pas possible de dire avec certitude qu'ils correspondent à la même personne, puisque les identifiants absolus ont été supprimés lors de l'anonymisation du fichier. Les données indirectes disponibles (date de naissance, sexe, lieu de naissance) attachées à chaque hospitalisation permettent toutefois un chaînage des enregistrements. Par exemple, on peut chaîner sur la date de naissance et considérer que, pendant l'année étudiée, tous les séjours effectués par les malades nés un jour donné ont été effectués par une seule personne. Sous l'hypothèse que les données sont enregistrées sans erreur, cette manière de faire amène à sous-estimer le nombre de malades, en confondant tous ceux qui sont nés le même jour. Le manque de puissance des critères utilisés pour le chaînage entraîne des sous-estimations.

A l'inverse, lorsque les données sont entachées d'erreurs d'enregistrement, il peut y avoir des surestimations : deux séjours d'un même malade comportant, de façon erronée, deux dates de naissance différentes, donneront lieu à la comptabilisation de deux malades alors qu'il n'y en a qu'un en réalité. Si les erreurs d'enregistrement des données entraînent en principe des surestimations, il existe cependant des répartitions particulières où elles entraînent des sous-estimations. En réalité, la présence d'erreurs d'enregistrement biaise les résultats de façon mal connue et variable selon les données utilisées pour les chaînages.

Au total, la combinaison de la puissance des critères de chaînage, des erreurs d'enregistrement, de la "densité" des données (rapport entre le nombre d'enregistrement à chaîner et la longueur de la période d'étude) sont susceptibles de fausser dans un sens ou dans l'autre le décompte des malades par chaînage. En l'absence d'erreurs d'enregistrement, on a toujours intérêt à prendre le maximum de données (identifiants indirects) pour chaîner les enregistrements. Mais en pratique, plus les données sont fines, plus elles sont entachées d'erreurs. C'est le cas avec le fichier OTARIE utilisé pour la présente étude : des vérifications manuelles ont montré un taux d'erreur de l'ordre de à 0,5% sur le sexe (critère de chaînage peu puissant), alors que la commune de naissance (critère beaucoup plus puissant) est erronée ou manquante dans 5 à 10% des enregistrements.

L'écart théorique moyen entre le nombre réel (inconnu) de malades et l'espérance du nombre de malades obtenu par chaînage trouve une formulation analytique simple sous certaines hypothèses de régularité et d'absence d'erreurs d'enregistrement [3]. Avec des pourcentages d'erreurs tels que ceux évoqués ci-dessus, des simulations numériques montrent que les erreurs résultantes sur le nombre de malades obtenus par chaînage à partir de données telles que date de naissance + sexe + département de naissance restent le plus souvent limitées, de l'ordre de 0,5 à 1% [4].

En pratique, le chaînage des séjours hospitaliers pour asthme à l'AP-HP, tous secteurs et hôpitaux confondus, a été effectué par année sur la date de naissance, le sexe et le département de naissance. Le décompte, après chaînage, du nombre de doublets (nombre de personnes ayant la même date de naissance) a été effectué par sexe et tranches d'âge 0-9 ans, 10-19 ans, 20-69 ans, 70 ans et au-delà. A l'aide des intervalles de variations théoriques de l'espérance du nombre de doublets, et en admettant que les écarts constatés sur les doublets se traduisent par des malades "en trop" (si excès de doublets par rapport au théorique) ou "en moins" (si déficit de doublets) - c'est à dire en particulier en négligeant la possibilité d'occurrence de triplets ou de quadruplets - on peut obtenir une estimation de l'intervalle de confiance sur les nombres annuels de malades obtenus par chaînage. Pour pouvoir conclure si le nombre de malades obtenus par un chaînage peut être considéré ou non comme proche du nombre réel inconnu, on a utilisé une règle de décision décrite en [5], qui s'appuie sur la vraisemblance du nombre de coïncidences de dates de naissances constatées parmi les malades. Les marges d'erreur sur les nombres de malades ainsi obtenus n'excèdent probablement pas 2 à 3% dans la plupart des cas.

La représentation graphique de ces résultats permet d'apprécier visuellement si, de 1981 à 1996, les nombres de malades hospitalisés pour asthme à l'AP-HP ont ou non augmenté, par sexe et dans chaque tranche d'âge.

3 - Les nouveaux malades

Par convention, on considérera ici qu'un nouveau malade pour une année X est un malade hospitalisé au moins une fois pendant l'année X et non hospitalisé pendant les cinq années précédentes (X-5 à X-1). A partir des données de séjour et des nombres de malades chaînés chaque année de 1981 à 1996 (par sexe et par tranche d'âge), on peut ainsi compter le nombre de "nouveaux malades chaînés" chacune des onze années de 1986 (malades hospitalisés en 1986, mais non de 1981 à 1985) à 1996 (malades hospitalisés en 1996, mais non de 1991 à 1995). Pour cela, on a établi deux séries de onze chaînages portant sur les 5 années (XX à XX+4) et sur les 6 années (XX à XX+5), XX étant compris entre 1981 et 1991. Un malade retrouvé dans le chaînage (XX à XX+5) et non dans le chaînage (XX à XX+4) est un nouveau malade de l'année XX+5. Les intervalles de confiance sur ces nombres de nouveaux malades sont probablement du même ordre de grandeur que ceux calculés pour les malades.

La mise sous forme graphique les résultats permet là aussi d'apprécier visuellement si le nombre de nouveaux malades hospitalisés pour asthme à l'AP-HP entre 1986 et 1996 a augmenté, a diminué ou est resté constant.

REFERENCES

- [1] Chevallier J, Grasset E. L'épidémiologie hospitalière : OTARIE et ECO. L'hôpital à Paris, 1984 ; 83 : 38-42.
- [2] Classification Internationale des Maladies, 9^{ème} révision. OMS - Genève 1976.
- [3] Thélot B. Une solution générale au chaînage de données médicales anonymes. C.R. Acad. Sci. Paris, T310, Série III, 1990 : 333-8.
- [4] Thélot B, Rodier G. Influence des erreurs d'enregistrement dans l'exploitation de fichiers anonymes de données épidémiologiques. 48^{ème} session de l'ISI, Le Caire, 9-17 septembre 1991.
- [5] Thélot B, Chevallier J. Dénombrement de malades à partir de données de séjour anonymes : une méthode mise au point avec les données épidémiologiques de l'Assistance Publique de Paris, Rev Epidemiol Santé Publique 1988 ; 36 : 226-34.