

INERTIE ET OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUES EN TANT QUE FACTEURS INFLUENÇANT LE CONTRÔLE DE L'ASTHME

R. LOUIS (1), M. MANISE (2), J. SELE (3), F. SCHLEICH (4)

RÉSUMÉ : L'asthme est une maladie chronique pour laquelle les médicaments actuellement disponibles sont généralement d'une remarquable efficacité lors des essais cliniques randomisés. Et pourtant les enquêtes les plus récentes dans la population pointent un manque de contrôle de la maladie. Outre certains facteurs liés à l'hygiène de vie, l'inertie du praticien et le manque d'adhésion du patient contribuent certainement au contrôle insuffisant de l'asthme dans la population.

MOTS-CLÉS : *Asthme - Contrôle - Inertie clinique - Observance thérapeutique*

INERTIA AND ADHERENCE AS FACTORS INFLUENCING ASTHMA CONTROL

SUMMARY : Asthma is a chronic inflammatory disease which can be most often adequately controlled by current medications as demonstrated by multiple randomised clinical trials. Yet most of the recent surveys conducted in the real life setting point to an inadequate control in the majority of asthmatics. In addition to factors linked to the hygiene of life, clinician's inertia and patient's lack of adherence to the treatment certainly contribute to poor asthma control.

KEYWORDS : *Asthma - Control - Inertia - Adherence*

INTRODUCTION

L'asthme est une maladie chronique des voies aériennes qui débute souvent chez les sujets jeunes. Bien que des périodes de rémission, parfois prolongées, puissent être observées, la maladie accompagnera généralement le patient tout au long de sa vie. C'est dire toute l'importance des thèmes tels que l'inertie clinique ou l'observance thérapeutique dans ces circonstances.

Pour l'essentiel, le traitement de l'asthme repose sur la combinaison de deux classes pharmacologiques à savoir les corticoïdes inhalés et les β_2 mimétiques à longue durée d'action (LABA). Les recommandations du GINA («Global Initiative for Asthma») indiquent que l'objectif du traitement de l'asthme est d'obtenir le contrôle de la maladie. La notion de contrôle intègre la maîtrise des symptômes, le maintien d'une fonction respiratoire normale et la prévention des exacerbations. Ce faisant le patient doit en principe vivre sans altération significative de sa qualité de vie. Les recommandations internationales proposent une évaluation au moins trimestrielle du niveau de contrôle et, au besoin, un ajustement du traitement pour optimiser le contrôle.

Dans cet article nous nous proposons de revoir les données récentes sur les notions de contrôle, d'inertie clinique et d'observance thérapeutique dans l'asthme en répondant à certaines

questions. Chez quelle proportion de patients le contrôle est-il possible ? Quels sont les facteurs associés à un contrôle médiocre ? En quoi l'inertie et l'adhésion thérapeutiques peuvent-elles le moduler ?

LE CONTRÔLE DE L'ASTHME EST-IL POSSIBLE ?

Les études randomisées et contrôlées ont clairement démontré que la large majorité des patients asthmatiques peuvent être adéquatement maîtrisés avec les traitements pharmacologiques actuellement disponibles pour autant que des ajustements de traitement à la hausse soient pratiqués si l'asthme reste insuffisamment maîtrisé. La première étude ayant mis en avant la notion de contrôle est l'étude GOAL («Gaining Optimal Control in Asthma») (1). Cette étude a démontré, par une stratégie d'escalade progressive («step up») de la dose en corticoïdes inhalés, que la prise régulière en inhalation de la combinaison fluticasone 2 x 500 μ g/24h - salmétérol 2 x 50 μ g/24h (Seretide® 500/50) permettait de contrôler adéquatement plus de 70% des patients asthmatiques et que 40% d'entre eux pouvaient être considérés comme totalement contrôlés. Par contrôle total on entendait un patient totalement asymptomatique et une valeur de VEMS (volume expiratoire maximal/sec) > 80% des valeurs prédites. Par contrôle adéquat on entendait une symptomatologie moins de 2 x/semaine et une valeur de VEMS > à 80% des valeurs prédites. Les patients non contrôlés par le Seretide® 500/50 2X1 gagnaient très peu à l'administration d'une cure de quelques jours

(1) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Pneumologie CHU de Liège.

(2) Vétérinaire, Doctorante (3) Technicienne, (4) Assistante, Clinique de l'Asthme.

de corticoïdes systémiques. Plus récemment, le concept SMART («Symbicort® as Maintenance and Reliever Therapy»), qui consiste, au-delà du traitement d'entretien, à administrer des doses supplémentaires de corticoïde inhalé (budésonide) associées à du formotérol au moment des symptômes, s'est montré particulièrement efficace pour réduire la fréquence des exacerbations sévères (2). Les combinaisons sont aujourd'hui largement distribuées dans les pays développés.

Et pourtant, en contraste avec les données provenant d'études cliniques contrôlées, les enquêtes évaluant le contrôle de l'asthme dans la population des pays industrialisés montrent clairement que la majorité des patients n'atteint pas le niveau de contrôle tel que recommandé par le GINA. Une enquête canadienne récente a révélé que 59% des patients asthmatiques vus par un médecin de première ligne étaient non contrôlés (3). Selon l'étude européenne INSPIRE, qui, par une enquête téléphonique, s'est adressée à des patients recevant une combinaison corticoïdes inhalés et β_2 mimétique à longue durée d'action, 74% des patients interrogés rapportaient une utilisation quotidienne de leur aérosol de secours (bronchodilatateur à action rapide) et 51% d'entre eux étaient franchement non contrôlés sur base d'un «Asthma Control Questionnaire» (ACQ) $> 1,5$ (voir définition ci-dessous) (4). De même, une enquête française à l'aide d'un questionnaire écrit adressé aux patients identifiés à partir de prescription de médicaments anti-asthmatiques en pharmacie révèle que 55% d'entre eux ont un asthme non contrôlé démontré par un score d'«Asthma Control Test» (ACT) < 20 (voir définition ci-dessous) (5). En Belgique, 49 % des patients asthmatiques retirant régulièrement leurs médicaments en pharmacie ont un ACT < 20 (6). Il y a, dès lors, un hiatus entre réalité de terrain et résultats d'études contrôlées. Les raisons de ce paradoxe sont doubles et trouvent leur origine à la fois chez le praticien et chez le patient.

QUELS SONT LES FACTEURS ASSOCIÉS À UN MAUVAIS CONTRÔLE ?

Plusieurs études à large échelle ont évalué les facteurs associés au mauvais contrôle de l'asthme dans la population (7). Certes, les fondamentaux de la maladie asthmatique tels que l'inflammation bronchique à éosinophiles et le degré d'hyperréactivité bronchique non spécifique jouent un rôle (8). Mais au-delà du propre génie évolutif de la maladie, on peut identifier des facteurs démographiques ou des co-morbidités. Parmi les facteurs retrouvés, on peut citer

l'obésité, le tabac, le sexe féminin et l'existence d'une rhino-sinusopathie sévère (9). En plus des facteurs démographiques et des co-morbidités, il est évident que la qualité de la relation entre le praticien et le patient, d'une part, et les objectifs thérapeutiques que s'assigne le praticien, d'autre part, sont essentiels. C'est là qu'interviennent la notion d'inertie clinique et d'observance thérapeutique.

INERTIE CLINIQUE

Il est très vraisemblable que les praticiens (généralistes ou pneumologues) restent relativement passifs dans le suivi de leurs patients asthmatiques. Certes, les patients ont une forte tendance à surestimer le niveau de maîtrise de leur maladie (4, 10), mais il est aussi probable que le praticien ne se fixe pas d'objectifs suffisamment ambitieux. Pendant longtemps, les cliniciens ont ajusté le traitement antiasthmatique sur base des symptômes et des valeurs fonctionnelles respiratoires et, en particulier, celle du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS). Si, par nature, le VEMS est une valeur quantifiable, les symptômes ont, pour leur part, longtemps été recueillis à l'anamnèse sans échelle quantitative. L'apparition de questionnaires validés donnant une valeur chiffrée du niveau de contrôle de la maladie asthmatique représente, certainement, un progrès dans la mesure où elle permet de quantifier l'intensité de l'expression symptomatique. «L'Asthma Control Questionnaire» (ACQ) prend en compte les symptômes et la consommation de médication de secours au cours de la dernière semaine ainsi que la valeur du VEMS (11). «L'Asthma Control Test» (ACT) mesure l'expression symptomatique et la consommation de médication des secours au cours des 4 dernières semaines (12). L'ACQ donne un score moyen variant de 0 à 6, le niveau de contrôle étant inversement proportionnel au score. Le score l'ACT varie de 5 à 25, mais le niveau de contrôle est ici proportionnel au score. La confrontation du score d'ACQ avec les données de l'étude GOAL a permis de montrer qu'un score $> 1,5$ reflétait un asthme non contrôlé alors qu'un score $< 0,75$ était synonyme d'excellent contrôle (13). Pour ce qui concerne l'ACT, on admet qu'un score inférieur à 20 indique un contrôle insuffisant (14). On connaît aussi, pour chacun des questionnaires, les variations qui peuvent être considérées comme significatives à l'échelle individuelle. Ainsi, des variations de 0,5 unité pour l'ACQ (15) et de 3 unités pour l'ACT (16) indiquent que l'état du patient s'est significativement modifié dans un sens ou dans un autre. De la

sorte, le clinicien a aujourd'hui à sa disposition un outil objectif lui permettant de vérifier l'effet de ses ajustements thérapeutiques. Une étude récente menée en Belgique chez les pneumologues et les généralistes a pourtant révélé que les praticiens ajustent rarement les traitements d'entretien quand l'asthme est contrôlé de façon insuffisante sur base de la valeur de l'ACQ (17). Il existe donc une certaine tolérance du corps médical vis-à-vis du manque de contrôle.

Par ailleurs, il semble clair que certains patients asthmatiques, chez qui il existe une dissociation entre l'expression symptomatique et le degré d'inflammation bronchique (18), tireront davantage bénéfice d'un ajustement de la dose de corticoïdes inhalés sur base du taux d'éosinophiles des expectorations que sur base des symptômes ou des variations de la fonction respiratoire (19). Ceci devrait inciter le clinicien à élargir, dans certains cas, son champ d'évaluation par des examens plus sophistiqués tels que l'analyse cytologique des expectorations ou la mesure du monoxide d'azote exhalé, témoin de l'éosinophilie bronchique (20). Ici le praticien doit se départir d'une certaine inertie dans ses méthodes d'évaluation des patients par trop basées sur le seul recueil des symptômes et la mesure exclusive des débits aériens. Clairement, des progrès dans la maîtrise de la maladie asthmatique relèvent parfois de l'adoption d'une nouvelle stratégie avec des médicaments existants plutôt que de l'invention d'une nouvelle classe pharmacologique (21).

OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE

L'adhésion au traitement, à savoir l'observance thérapeutique parfois appelée «compliance», peut être définie par la fraction de la dose de médicaments réellement prise par rapport à la celle prescrite par le médecin. L'adhésion au traitement est traditionnellement plus élevée dans les pathologies aiguës que dans les pathologies chroniques où elle situe généralement entre 40 et 80% selon les études (21). Concernant l'asthme, il est reconnu que l'adhésion aux corticoïdes inhalés est plutôt médiocre. Une récente étude montre même que 35% des patients ayant un asthme soi-disant réfractaire prennent moins de 50% de la dose de corticoïdes inhalés prescrite (23). Les raisons de cette mauvaise observance sont multiples. On peut citer une faible scolarité, un manque d'éducation sur les fondements de la maladie et le mécanisme d'action du médicament, la crainte d'effets secondaires liés au médicament, une médiocre communication entre le médecin et le patient et les difficultés

socio-économiques que celui-ci peut éprouver à l'achat du médicament (7). Dans une étude portant sur 50 patients asthmatiques modérés à sévères, il est apparu, après régression logistique, que la mauvaise communication entre le médecin et le patient, d'une part, et le faible niveau de scolarité, d'autre part, étaient des variables indépendantes associées à une mauvaise adhésion (24). Chez les personnes asthmatiques, une éducation par brochure, complétée de sessions de groupe et individualisées, augmente l'adhésion au traitement par corticoïdes de 55 à 82%. Le contenu de ces sessions est orienté sur la pathophysiologie de la maladie, la nature des symptômes, le mécanisme d'action et la façon d'utiliser les aérosols (25). Un effet similaire n'a pu être démontré chez les patients avec bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) qui apparaissent spontanément plus adhérents à leurs médicaments (25).

Il a aussi été démontré que des plans d'auto-gestion pouvaient améliorer l'observance en responsabilisant le patient face à sa maladie (26). De façon attendue, l'amélioration de l'adhésion permet d'accroître le contrôle de la maladie asthmatique (26).

COMMENT AMÉLIORER LE CONTRÔLE À L'ÉCHELLE D'UNE POPULATION ?

Le plus bel exemple est certainement celui de l'expérience finlandaise où l'installation d'un réseau national de médecins, infirmières et pharmaciens dédié à la prise en charge des nouveaux patients asthmatiques s'est révélé performant pour réduire à la fois la mortalité, mais aussi les coûts globaux liés à l'asthme (27). Dans cette expérience, l'attention a été portée sur l'éducation du patient, un traitement anti-inflammatoire bronchique précoce, la rédaction de plan d'auto-contrôle et les interactions entre les acteurs de santé responsables de la prise en charge du patient. Un effort particulier a été entrepris pour responsabiliser les médecins de la 1ère ligne dans la prise en charge des patients asthmatiques qui, pour la très large majorité d'entre eux, restent légers à modérés, voire intermittents. Il n'est pas sûr que l'exemple finlandais soit transposable à la plupart des systèmes de santé pour des raisons culturelles et politiques. Une expérience pilote en Belgique a montré qu'impliquer les pharmaciens dans l'éducation des patients renforçait quelque peu le niveau de contrôle de l'asthme (28). L'éducation via un site Web sur internet est une alternative séduisante qui peut connaître un certain succès, sans doute

dépendant, toutefois, du niveau socio-culturel global de la population (29).

Même si des progrès sont possibles, il faut toutefois reconnaître que le contrôle de l'asthme à l'échelle de la population est aujourd'hui très certainement supérieur à ce qu'il était voici 30-40 ans, comme en atteste la réduction de la mortalité par asthme constatée dans les pays européens. Pour s'en convaincre, il suffit de discuter avec des cliniciens travaillant dans les services de soins intensifs. Ils vous diront qu'il est aujourd'hui assez exceptionnel de voir des patients asthmatiques nécessitant une ventilation mécanique, ce qui n'était pas le cas dans les années 70-80. De même, les hospitalisations pour crise d'asthme dans les services de Pneumologie sont devenues relativement rares.

CONCLUSION

L'inertie des praticiens et le manque d'observance des patients contribuent, tous deux, à maintenir une proportion significative d'individus asthmatiques à un niveau de contrôle insuffisant. Une évaluation plus fine et plus objective des patients conjugée à une plus grande disponibilité des acteurs de santé à l'égard des personnes asthmatiques doivent permettre d'améliorer le niveau de contrôle de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al.— Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, **170**, 836-844.
- Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al.— Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations : a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*, 2006, **368**, 744-753.
- Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, Franssen E.— Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J*, 2008, **31**, 320-325.
- Partridge MR, van der MT, Myrseth SE, Busse WW.— Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy : the INSPIRE study. *BMC Pulm Med*, 2006, **6**, 13.
- Laforest L, El Hasnaoui A, Pribil C, et al.— Asthma patients' perception of their ability to influence disease control and management. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009, **102**, 378-384.
- Mehuys E, Van Bortel L, Annemans L, et al.— Medication use and disease control of asthmatic patients in Flanders : a cross-sectional community pharmacy study. *Respir Med*, 2006, **100**, 1407-1414.
- Haughney J, Price D, Kaplan A, et al.— Achieving asthma control in practice : understanding the reasons for poor control. *Respir Med*, 2008, **102**, 1681-1693.
- Quaedvlieg V, Sele J, Henket M, Louis R.— Association between asthma control and bronchial hyperresponsiveness and airways inflammation : a cross-sectional study in daily practice. *Clin Exp Allergy*, 2009, **39**, 1822-1829.
- Laforest L, Van Ganse E, Devouassoux G, et al.— Influence of patients' characteristics and disease management on asthma control. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, **117**, 1404-1410.
- Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al.— Worldwide severity and control of asthma in children and adults : the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, **114**, 40-47.
- Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al.— Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*, 1999, **14**, 902-907.
- Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al.— Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, **117**, 549-556.
- Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED.— Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*, 2006, **100**, 616-621.
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al.— Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, **113**, 59-65.
- Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E.— Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*, 2005, **99**, 553-558.
- Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, et al.— The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, **124**, 719-723.
- Louis R, Joos G, Michils A, Vandenhoven G.— A comparison of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy vs. conventional best practice in asthma management. *Int J Clin Pract*, 2009, **63**, 1479-1488.
- Halder P, Pavord ID, Shaw DE, et al.— Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, **178**, 218-224.
- Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al.— Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**, 1715-1721.
- Schleich F, Seidel L, Sele J, et al.— Exhaled nitric oxide thresholds to predict sputum eosinophil count > 3% in a cohort of unselected asthmatics, 2010, in press.
- Gibson PG.— Teaching old drugs new tricks : asthma therapy adjusted by patient perception or noninvasive markers. *Eur Respir J*, 2005, **25**, 397-399.
- Osterberg L, Blaschke T.— Adherence to medication. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 487-497.
- Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG.— The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, **180**, 817-822.
- Apter AJ, Reisine ST, Affleck G, et al.— Adherence with twice-daily dosing of inhaled steroids. Socioeconomic and health-belief differences. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, **157**, 1810-1817.

25. Gallefoss F, Bakke PS.— How does patient education and self-management among asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease affect medication? *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, **160**, 2000-2005.
26. Janson SL, McGrath KW, Covington JK, et al.— Individualized asthma self-management improves medication adherence and markers of asthma control. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, **123**, 840-846.
27. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al.— A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax*, 2006, **61**, 663-670.
28. Mehuys E, Van Bortel L, De Bolle L, et al.— Effectiveness of pharmacist intervention for asthma control improvement. *Eur Respir J*, 2008, **31**, 790-799.
29. Van der Meer V, Bakker MJ, van den Hout WB, Rabe KF, et al.— Internet-based self-management plus education compared with usual care in asthma : a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2009, **151**, 110-120.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. R. Louis, Service de Pneumologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.