

Revue de l'utilisation des agonistes β_2
inhalés et des antagonistes des récepteurs
des leucotriènes employés dans
le traitement de l'asthme:
Mise à jour et suivi d'utilisation

Rapport d'étude • Décembre 2003

Recherche et conception :

Comité de revue de l'utilisation des médicaments (CRUM)

Groupe des experts

Joëlle Mimeault, M.Sc., pharmacienne

Traitement informatique :

Dominic Lavoie, analyste en informatique

Yuzhu Song, analyste en informatique

David Castonguay, technicien en informatique

Rédaction :

Joëlle Mimeault, M.Sc., pharmacienne

Analyses statistiques :

Joëlle Mimeault, M.Sc., pharmacienne

Révision :

Louis-Philippe Boulet, MD, pneumologue, FRCPC

Manon Labrecque, MD, pneumologue, FRCPC

Claudine Laurier, Ph.D., pharmacienne, professeure titulaire

Rachel Rouleau, M.Sc., pharmacienne

Révision linguistique :

Suzanne Pleau-Romain, Groupe RP inc.

Conception graphique :

Gaétane Lessard, Solo communication graphique

Tout renseignement sur le présent rapport ou sur tout autre rapport produit par le Conseil du Médicament peut être obtenu en communiquant avec le :

Conseil du Médicament
Direction du suivi et de l'utilisation optimale
Édifice Iberville I,
1195, avenue Lavigerie
1^{er} étage, bureau 100
Sainte-Foy (Québec) G1V 4N3
Téléphone : (418) 644-8103
Télécopieur : (418) 646-8349
Courriel : cdm@msss.gouv.qc.ca
Site web : www.cdm.gouv.qc.ca

Afin de faciliter la lecture du texte, le masculin est utilisé pour désigner à la fois les femmes et les hommes.

Dépôt légal

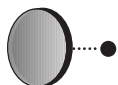
Bibliothèque nationale du Québec, 2003

Bibliothèque nationale du Canada, 2003

ISBN-2-550-41912-X

Toute reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée

© Gouvernement du Québec



PRÉAMBULE



Le Conseil du médicament a été constitué le 26 février 2003 par le gouvernement du Québec à la suite de l'adoption des modifications législatives à la Loi sur l'assurance médicaments. Il assume les responsabilités qui étaient jusque-là dévolues au Conseil consultatif de pharmacologie (CCP), au Comité de revue de l'utilisation des médicaments (CRUM) et au Réseau de revue de l'utilisation des médicaments (RRUM). Le rôle du Conseil du médicament consiste, d'une part, à assister le ministre de la Santé et des Services sociaux dans la mise à jour de la *Liste de médicament* dont le coût est garanti par le régime général d'assurance médicaments et, d'autre part, à favoriser l'utilisation optimale des médicaments au Québec.

Les études entreprises dans le cadre du mandat du CRUM au cours de l'année 2002 ont été complétées par le Conseil, qui en assure la publication. L'expertise et la crédibilité acquises par le CRUM auprès des divers intervenants de la santé et de la population du Québec depuis sa mise en place en 1997 représentent un atout précieux pour la poursuite des travaux du Conseil du médicament.

LISTE DES MEMBRES DU CRUM (2002)

Michelle Lussier-Montplaisir, MD, omnipratricienne

Présidente

Montréal (Québec)

Diane Lamarre, B. Pharm., pharmacienne propriétaire

Vice-présidente

Saint-Lambert (Québec)

Élie Assal, DPH, MBA, pharmacien propriétaire

Laval (Québec)

Régis Blais, Ph.D., professeur titulaire

Groupe de recherche interdisciplinaire en santé (GRIS)

Université de Montréal, Montréal (Québec)

Danielle Doyon, DPH, MAP, pharmacienne

Directrice, Direction des affaires pharmaceutiques

Régie de l'assurance maladie du Québec, Sillery (Québec)

Yvon Grand'Maison, MD, omnipratricien

Centre hospitalier Notre-Dame-de-la-Merci,

Montréal (Québec)

Serge Langlois, MD, néphrologue, FRCP(C)

Centre hospitalier universitaire de Québec,

(Québec)

Pierre Madore, DPH, pharmacien

Chef de département

Complexe hospitalier de la Sagamie,

Chicoutimi (Québec)

LISTE DES MEMBRES DU CONSEIL DU MÉDICAMENT (2003)

Robert Goyer, Ph.D., professeur émérite, pharmacien

Président

Université de Montréal (Québec)

Louise Roy, MD, néphrologue et interniste

Vice-présidente

Centre hospitalier de l'Université de Montréal (Québec)

Régis Blais, Ph.D., professeur titulaire

Membre sociétal

Membre du GRIS

Université de Montréal (Québec)

Julie A.Couture, MD, gériatre

Experte en pharmacologie

Hôtel-Dieu de Lévis (Québec)

Hubert Doucet, Ph.D., professeur titulaire

Membre sociétal, Directeur de programme en bioéthique

Université de Montréal (Québec)

Bernard Keating, Ph.D., professeur titulaire

Membre sociétal

Faculté de théologie et de sciences religieuses

Université Laval (Québec)

Roger Ladouceur, MD, omnipraticien

Expert en pharmacologie

Centre hospitalier de Verdun (Québec)

Lise Lamothe, Ph.D., pharmacienne

Professeure agrégée

Experte en économie de la santé

Université de Montréal (Québec)

Sylvie Perreault, Ph.D., pharmacienne

Professeure adjointe

Experte en économie de la santé

Université de Montréal (Québec)

Lucie Robitaille, B.Pharm., pharmacienne

Directrice générale Conseil du médicament

Conseil du médicament (Québec)

Stéphane Roux, M. Sc., pharmacien d'établissement

Expert en pharmacologie

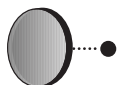
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

(Québec)

Jeannine Tellier-Cormier, infirmière

Membre sociétal

Trois-Rivières (Québec)



REMERCIEMENTS



Les membres du CRUM et du Conseil du médicament tiennent à remercier le groupe des experts pour leur apport scientifique et clinique dans l'élaboration et la validation des critères de l'étude. Les commentaires de certains d'entre eux au moment de la révision du présent document ont été aussi très appréciés.

Les membres du groupe des experts sont :

Denis Bérubé, MD, pédiatre/pneumologue, FRCPC
Hôpital Ste-Justine,
Montréal (Québec)

Régis Blais, Ph.D., professeur titulaire
Groupe de recherche interdisciplinaire en santé (GRIS)
Université de Montréal (Québec)

Jacques Bouchard, MD, omnipraticien
La Malbaie (Québec)

Louis-Philippe Boulet, MD, pneumologue, FRCPC
Centre de pneumologie de l'Hôpital Laval
Sainte-Foy (Québec)

André Cartier, MD, pneumologue, FRCPC
Service de pneumologie de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
Montréal (Québec)

Manon Labrecque, MD, pneumologue, FRCPC
Service de pneumologie de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
Montréal (Québec)

Claudine Laurier, Ph.D., pharmacienne, professeure titulaire
Université de Montréal,
Montréal (Québec)

Rachel Rouleau, M.Sc., pharmacienne
Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, hôpital Fleurimont
Sherbrooke (Québec)

Les membres du CRUM et du Conseil du médicament remercient aussi la Régie de l'assurance maladie du Québec qui a fourni les données pour la réalisation de la présente étude.

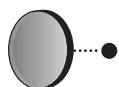


TABLE DES MATIÈRES



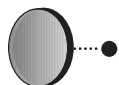
PRÉAMBULE	3
LISTE DES MEMBRES DU CRUM (2002)	3
LISTE DES MEMBRES DU CONSEIL DU MÉDICAMENT (2003)	4
REMERCIEMENTS	5
TABLE DES MATIÈRES	7
LISTE DES TABLEAUX	13
RÉSUMÉ	19
1. INTRODUCTION	23
2. RECOMMANDATIONS ISSUES DE LA CONFÉRENCE CANADIENNE DE CONSENSUS SUR L'ASTHME	27
3. MÉTHODOLOGIE	29
3.1 Population à l'étude	30
3.1.1 Groupe 1 : Sujets ayant reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sans corticostéroïdes inhalés	32
3.1.2 Groupe 2 et groupe 3 : Sujets ayant reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avec des corticostéroïdes inhalés	34
3.1.3 Groupe 4 : Sujets ayant reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action	37
3.1.4 Groupe 5 : Sujets ayant reçu des ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes	38
3.2 Médicaments à l'étude	39
3.2.1 Agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action	39
3.2.1.1 Périodes de sélection des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action	40
3.2.1.2 Calcul du nombre quotidien moyen d'inhalations des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action	42
3.2.1.3 Calcul du nombre quotidien moyen d'inhalations des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, <i>au long de la période étudiée</i>	43
3.2.2 Agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action	44

3.2.2.1	Périodes de sélection des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action	44
3.2.2.2	Calcul du nombre de jours d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action	46
3.2.2.3	Association des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action avec des corticostéroïdes	47
3.2.2.4	Particularités associées à l'Advair [®] Diskus [®] (salmétérol (xinafoate de) / fluticasone (propionate de))	48
3.2.3	Antagonistes des récepteurs des leucotriènes	48
3.2.3.1	Périodes de sélection des ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes	49
3.2.3.2	Calcul du nombre de jours d'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes	49
3.2.3.3	Présence d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action précédant la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes	50
3.2.3.4	Identification des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et de corticostéroïdes inhalés précédant la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes	50
3.2.4	Corticostéroïdes	51
3.2.4.1	Sélection des sujets avec des ordonnances de corticostéroïdes	52
3.2.4.2	Rapport approximatif d'équivalence entre les corticostéroïdes inhalés	54
3.2.4.3	Calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés (groupe 2)	54
3.2.4.4	Calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés, <i>au long de la période étudiée</i> (groupes 4 et 5)	56
3.2.4.5	Calcul du nombre de jours d'utilisation concomitante de corticostéroïdes et d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action	57
3.2.4.6	Calcul du pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés, <i>au long de la période étudiée</i>	58

3.3 Critères choisis pour évaluer l'utilisation des agonistes β_2 inhalés et des antagonistes des récepteurs des leucotriènes	59
3.4 Analyses relatives à chacun des groupes de sujets de l'étude	64
3.5 Traitement des données	64
4. RÉSULTATS	65
4.1 Description des sujets de l'étude	66
4.1.1 Sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action : Groupes 1, 2 et 3	66
4.1.1.1 Groupe 1 : sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sans corticostéroïdes inhalés	67
4.1.1.2 Groupe 2 : sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avec au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés	68
4.1.1.3 Groupe 3 : sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avec une seule ordonnance de corticostéroïdes inhalés	70
4.1.1.4 Synthèse des résultats relatifs aux trois (3) groupes de sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action	71
4.1.2 Sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action : Groupe 4	72
4.1.2.1 Sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action parmi les sujets du groupe 4	76
4.1.2.2 Sujets ayant reçu des corticostéroïdes inhalés parmi les sujets du groupe 4	78
4.1.3 Sujets ayant reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes : Groupe 5	79
4.1.3.1 Sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action parmi les sujets du groupe 5	82
4.1.3.2 Sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action parmi les sujets du groupe 5	84
4.1.3.3 Sujets ayant reçu des corticostéroïdes inhalés parmi les sujets du groupe 5	84
4.2 Évaluation de l'utilisation des médicaments à l'étude en fonction des quatre (4) critères de la RUM	86
4.2.1 Évaluation de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action en fonction du critère n° 1	86

4.2.1.1	Groupe 1 : sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sans corticostéroïdes inhalés	86
4.2.1.2	Groupe 2 : sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avec au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés	89
4.2.1.2.1	Relation entre la conformité au critère n° 1 et la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés	91
4.2.1.3	Groupe 3 : sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avec une seule ordonnance de corticostéroïdes inhalés	92
4.2.2	Évaluation de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action en fonction du critère n° 2	93
4.2.2.1	Groupe 4 : sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action	93
4.2.2.2	Groupe 5 : sujets ayant reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes	96
4.2.3	Évaluation de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action en fonction du critère n° 3	96
4.2.3.1	Groupe 4 : sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action	97
4.2.3.2	Groupe 5 : sujets ayant reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes	100
4.2.4	Évaluation de l'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes en fonction du critère n° 4	102
4.2.4.1	Critère n° 4A	102
4.2.4.1.1	Relation entre la conformité au critère n° 4A et la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés, au long de la période étudiée	104
4.2.4.2	Critère n° 4B	105
4.2.4.2.1	Relation entre la conformité au critère n° 4B et la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés, au long de la période étudiée	106
4.2.4.2.2	Ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et de corticostéroïdes inhalés précédant l'ordonnance de référence	107

4.2.4.3 Critères n° 4A et n° 4B	107
4.3 Synthèse et comparaison des résultats des RUM de 2003 et de 1999	109
4.3.1 Différences concernant la population à l'étude	109
4.3.2 Différences concernant les médicaments à l'étude	111
4.3.3 Différences concernant l'évaluation de l'utilisation des médicaments à l'étude en fonction des critères de la RUM ...	113
4.3.4 Différences entre les principaux constats des RUM 2003 et 1999	116
4.4 Évaluation de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et des corticostéroïdes inhalés, au long de la période étudiée	118
4.4.1 Calcul du nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, <i>au long de la période étudiée</i>	119
4.4.1.1 Chez les sujets du groupe 4	119
4.4.1.2 Chez les sujets du groupe 5	122
4.4.2 Calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés, <i>au long de la période étudiée</i>	123
4.4.2.1 Chez les sujets du groupe 4	123
4.4.2.2 Chez les sujets du groupe 5	123
4.4.3 Calcul du pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés, <i>au long de la période étudiée</i>	126
4.4.3.1 Chez les sujets du groupe 4	126
4.4.3.2 Chez les sujets du groupe 5	128
4.5 Données relatives à l'utilisation de l'Advair® Diskus®	128
4.5.1 Position des experts du consensus canadien	129
4.5.2 Identification des ordonnances précédant la première ordonnance d'Advair® Diskus®	130
4.5.3 Conformité de l'Advair® Diskus® au critère n° 2 de la RUM	131
4.5.4 Conformité de l'Advair® Diskus® au critère n° 3 de la RUM	132
4.6 Principaux constats	132
5. DISCUSSION	139
6. CONCLUSION	143
BIBLIOGRAPHIE	145



LISTE DES TABLEAUX



Tableau 1

Désignation des groupes de sujets de l'étude31

Tableau 2

Caractéristiques et *durée d'utilisation prévue* des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action en fonction d'une utilisation correspondant à deux (2) inhalations par jour, exprimée en équivalent salbutamol41

Tableau 3

Caractéristiques et *durée d'utilisation prévue* des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action en fonction d'une utilisation biquotidienne aux doses recommandées45

Tableau 4

Caractéristiques et *durée d'utilisation prévue* des antagonistes des récepteurs des leucotriènes en fonction d'une utilisation aux doses recommandées49

Tableau 5

Rapport approximatif d'équivalence entre les corticostéroïdes inhalés, exprimé en équivalent béclo méthasone55

Tableau 6

Résumé des quatre (4) critères de la RUM63

Tableau 7

Critères et calculs appliqués à chacun des cinq (5) groupes de sujets de l'étude64

Tableau 8

Âge et sexe des sujets du groupe 1 : agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sans association avec un corticostéroïde inhalé67

Tableau 9

Répartition des sujets des groupes 1, 2 et 3 : agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, selon la discipline du prescripteur68

Tableau 10

Répartition des sujets des groupes 1, 2 et 3 : agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, selon la région sociosanitaire69

Tableau 11

Âge et sexe des sujets du groupe 2 : agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avec au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés ...70

Tableau 12

Âge et sexe des sujets du groupe 3 : agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avec une seule ordonnance de corticostéroïdes inhalés71

Tableau 13

Répartition des sujets des groupes 1, 2 et 3 selon le nombre d'ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action reçues au cours de la période de l'étude72

Tableau 14

Âge et sexe des sujets du groupe 4 : agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action73

Tableau 15

Répartition des sujets du groupe 4 : agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, selon la discipline du prescripteur73

Tableau 16

Répartition des sujets du groupe 4 : agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, selon la région sociosanitaire du sujet74

Tableau 17

Âge et sexe des sujets du groupe 4 (sans Advair[®] Diskus[®]) : agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair[®] Diskus[®]75

Tableau 18

Répartition des sujets du groupe 4 (sans Advair[®] Diskus[®]) : agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair[®] Diskus[®], selon la discipline du prescripteur75

Tableau 19

Répartition des sujets du groupe 4 : agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, selon la classe de médicaments reçus, au long de la période étudiée77

Tableau 20

Âge et sexe des sujets du groupe 5 : antagonistes des récepteurs des leucotriènes80

Tableau 21

Répartition des sujets du groupe 5 : antagonistes des récepteurs des leucotriènes, selon la discipline du prescripteur80

Tableau 22

Répartition des sujets du groupe 5 : antagonistes des récepteurs des leucotriènes, selon la région sociosanitaire du sujet81

Tableau 23

Répartition des sujets du groupe 5 : antagonistes des récepteurs des leucotriènes selon la classe de médicaments reçus, au long de la période étudiée82

Tableau 24

Âge et sexe des sujets du sous-groupe 5 formé pour le calcul du critère n° 4B : antagonistes des récepteurs des leucotriènes83

Tableau 25

Sujets du groupe 1 chez qui l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action était conforme au critère n° 1, selon le sexe et l'âge ...87

Tableau 26

Répartition des sujets des groupes 1, 2 et 3 selon le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, au cours de la durée de traitement de la première ordonnance88

Tableau 27

Sujets des groupes 1, 2 et 3 chez qui l'utilisation d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action était conforme au critère n° 1, selon la discipline du prescripteur88

Tableau 28

Sujets des groupes 1, 2 et 3 chez qui l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action était conforme au critère n° 1, selon la région sociosanitaire de résidence du sujet89

Tableau 29

Sujets du groupe 2 chez qui l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action était conforme au critère n° 1, selon le sexe et l'âge ...90

Tableau 30

Répartition des sujets du groupe 2 selon les doses quotidiennes moyennes de corticostéroïdes inhalés, en fonction de l'âge et de la conformité au critère n° 192

Tableau 31

Sujets du groupe 3 chez qui l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action était conforme au critère n° 1, selon le sexe et l'âge ...93

Tableau 32

Sujets du groupe 4 chez qui l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action était conforme au critère n° 2, selon le sexe et l'âge . . .94

Tableau 33

Répartition des sujets du groupe 4 selon le nombre de jours d'utilisation par format unitaire d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action95

Tableau 34

Sujets du groupe 4 chez qui l'utilisation d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action est conforme au critère n° 2, selon la discipline du prescripteur95

Tableau 35

Répartition des sujets du groupe 5 selon le nombre de jours d'utilisation par format unitaire d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action97

Tableau 36

Sujets du groupe 4 (sans l'Advair® Diskus®) chez qui l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action était conforme au critère n° 3, selon le sexe et l'âge98

Tableau 37

Répartition des sujets du groupe 4 (sans l'Advair® Diskus®) selon le nombre de jours associés à des corticostéroïdes au cours de la durée de traitement de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action99

Tableau 38

Sujets du groupe 4 (sans l'Advair® Diskus®) chez qui l'utilisation d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action était conforme au critère n° 3, selon la discipline du prescripteur99

Tableau 39

Conformité des sujets du groupe 4 (sans l'Advair® Diskus®) aux critères n°s 2 et 3100

Tableau 40

Répartition des sujets du groupe 5 (sans l'Advair® Diskus®) selon le nombre de jours associés à des corticostéroïdes au cours de la durée de traitement de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action101

Tableau 41

Sujets du groupe 5 chez qui l'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes était conforme au critère n° 4A, selon le sexe et l'âge103

Tableau 42

Répartition des sujets du groupe 5 selon le nombre de jours d'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes103

Tableau 43

Sujets du groupe 5 chez qui l'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes était conforme aux critères n° 4A, n° 4B et à la combinaison de ces deux (2) critères, selon la discipline du prescripteur . . .104

Tableau 44

Doses quotidiennes moyennes de corticostéroïdes inhalés chez les sujets du groupe 5, en fonction de la conformité au critère n° 4A105

Tableau 45

Sujets du groupe 5 chez qui l'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes était conforme au critère n° 4B, selon le sexe et l'âge106

Tableau 46

Doses quotidiennes moyennes de corticostéroïdes inhalés chez les sujets du groupe 5, en fonction de la conformité au critère n° 4B107

Tableau 47

Identification des ordonnances précédant l'ordonnance de référence d'antagoniste des récepteurs des leucotriènes, chez les sujets du groupe 5108

Tableau 48

Sujets du groupe 5 chez qui l'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes était conforme aux critères n° 4A et n° 4B, selon le sexe et l'âge108

Tableau 49

Groupes de sujets étudiés à partir des données de l'année 1997-1998 et de l'année 2001110

Tableau 50

Taux de conformité aux critères des RUM publiés en 1999 et en 2003 . . .115

Tableau 51

Répartition des sujets du groupe 4 selon le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, au long de la période étudiée120

Tableau 52

Répartition des sujets du groupe 4 (Advair® Diskus® seulement) qui ne satisfaisaient pas au critère n° 2 selon le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, au long de la période étudiée121

Tableau 53

Répartition des sujets du groupe 5 selon le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, au long de la période étudiée122

Tableau 54

Répartition des sujets du groupe 4 selon la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés, au long de la période étudiée124

Tableau 55

Répartition des sujets du groupe 5 selon la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés, au long de la période étudiée125

Tableau 56

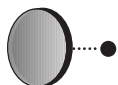
Répartition des sujets du groupe 5 qui ont reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes et des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action selon la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés, au long de la période étudiée126

Tableau 57

Répartition des sujets du groupe 4 selon le pourcentage de jours d'utilisation de corticostéroïdes inhalés, au long de la période étudiée127

Tableau 58

Répartition des sujets du groupe 5 qui avaient des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action selon le pourcentage de jours d'utilisation de corticostéroïdes inhalés, au long de la période étudiée129



La présente étude porte sur l'utilisation des agonistes β_2 inhalés et des antagonistes des récepteurs des leucotriènes employés dans le traitement de l'asthme. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à partir des données anonymisées portant sur les médicaments dispensés aux prestataires de la sécurité du revenu et aux adhérents inscrits au régime d'assurance médicaments administré par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Ces données ont été extraites de la banque de données de la RAMQ. Dans le cadre de cette étude, 50 875 personnes âgées entre 5 et 45 ans ont été réparties en cinq (5) groupes selon la classe des médicaments reçus entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2001. Les trois premiers groupes comptaient 39 974 sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action en association (22 392 sujets) ou non (17 582 sujets) avec des corticostéroïdes inhalés. Les 7 293 sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action ont été inclus dans le quatrième groupe, et les 3 608 sujets qui ont reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes ont été inclus dans le cinquième groupe.

L'objectif principal de cette RUM consistait à évaluer la conformité des premières ordonnances d'agonistes β_2 inhalés et d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes aux quatre (4) critères explicites élaborés par un groupe d'experts et inspirés de la mise à jour en 2001 des recommandations de la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme de 1999 (1,2). Comme les trois (3) premiers critères de cette RUM étaient communs avec ceux de la RUM publiée en 1999, nous avons comparé les résultats de conformité à ces trois (3) critères, ce qui constitue la RUM de suivi. Cette étude avait aussi comme objectif secondaire de documenter l'utilisation de l'Advair® Diskus®, première association commercialisée d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et d'un corticostéroïde inhalé, dans le continuum du traitement de l'asthme. De plus, nous avons évalué l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et des corticostéroïdes inhalés pour toute la période de l'étude.

Les résultats de cette étude ont indiqué une augmentation significative du taux de conformité au critère n° 1 par rapport au taux qui avait été observé dans l'étude fondée sur les données de 1997-1998. Globalement, parmi les 39 974 sujets des groupes 1, 2 et 3, la fréquence d'utilisation quotidienne des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action n'a pas excédé deux (2) inhalations chez 74,7 % des sujets (critère n° 1) alors que ce taux était de 70,9 % en 1997-1998. L'amélioration de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action a été plus marquée encore lorsque nous n'avons tenu compte que des sujets qui avaient reçu au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action au cours de la période de l'étude : le taux de conformité au critère n° 1 atteignait alors 40,5 % pour l'ensemble des trois (3) groupes en 2001 alors qu'il n'était que de 8,4 % en 1997-1998.

Quant au taux de conformité au critère n° 2, nous avons observé peu de changements en 2001 par rapport à 1997-1998. Parmi les 7 293 sujets du groupe 4, la durée d'utilisation d'un format unitaire d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action se situait entre 25 et 35 jours chez 13,5 % des sujets de ce groupe (critère n° 2), ce qui représentait une diminution significative par rapport au taux de 18,6 % observé dans la RUM de 1999. Toutefois, lorsque nous n'avons tenu compte que des sujets qui ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action au cours de la période de l'étude, nous n'avons observé aucune différence significative entre les taux de 2001 (27,2 %) et de 1997-1998 (30,0 %). Par ailleurs, le taux de conformité au critère n° 2, parmi les 1 021 sujets du groupe 5 qui possédaient aussi des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, était de 28,7 % pour l'ensemble des sujets de ce sous-groupe et de 35,5 % lorsque nous n'avons tenu compte que des sujets qui avaient reçu au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action au cours de la période de l'étude.

Nous avons noté une amélioration significative du taux de conformité au critère n° 3 en 2001 par rapport au taux observé en 1997-1998. Parmi les 7 293 sujets du groupe 4, 74,6 % des sujets ont reçu des corticostéroïdes pendant chacun des 30 jours qui ont suivi leur première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action au cours de la période de l'étude; cette valeur comprenait toutefois les 4 452 sujets dont les ordonnances évaluées étaient de l'Advair® Diskus® (ordonnances automatiquement conformes au critère n° 3). Lorsque nous n'avons tenu compte que des 2 841 sujets dont les ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action évaluées étaient de dénominations communes autres que l'Advair® Diskus®, le taux de conformité au critère n° 3 était de 34,7 %, soit une augmentation significative par rapport au taux de 15,4 % observé en 1997-1998 alors que l'Advair® Diskus® n'était pas encore commercialisé. Par ailleurs, parmi les 1 021 sujets du groupe 5 qui possédaient aussi des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, le taux de conformité au critère n° 3 était de 68,9 %, ordonnances d'Advair® Diskus® comprises, et de 42,0 % lorsque nous n'avons tenu compte que des 483 sujets dont les ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action évaluées étaient de dénominations communes autres que l'Advair® Diskus®. Toutefois, lorsque nous avons observé les 7 293 sujets qui ont reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action pendant toute la période de l'étude, nous avons constaté que 36,1 % d'entre eux ne possédaient aucune ordonnance de corticostéroïdes inhalés, ce qui a dénoté une sous-utilisation des corticostéroïdes inhalés.

Le critère n° 4 était propre à la présente RUM. Nous avons observé que, parmi les 3 608 sujets du groupe 5, la durée d'utilisation d'une ordonnance mensuelle d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes se situait entre 25 et 35 jours, chez 35,0 % des sujets (critère n° 4A). Lorsque nous n'avons tenu compte que des sujets qui ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes au cours de la période de l'étude, le taux de conformité au critère n° 4A atteignait 50,6 %. Le taux de conformité au critère n° 4B nous a permis de constater que 74,6 % des 3 608 sujets du groupe 5 avaient reçu au moins une

ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action dans les sept (7) mois qui ont précédé la première ordonnance d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes au cours de la période de l'étude. Le taux de conformité au critère n° 4 dans son ensemble (critère n° 4A et n° 4B) n'a atteint que 25,4 %.

Les données de cette étude ont montré une forte utilisation de l'Advair® Diskus® comme médicament de première intention dans le traitement de l'asthme. En effet, parmi les 4 952 sujets dont l'Advair® Diskus® était la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action relevée au cours de la période de l'étude, 3 942 d'entre eux (79,6 %) n'ont reçu aucune ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (y compris l'Advair® Diskus®) au cours de la période d'au moins sept (7) mois précédant leur première ordonnance d'Advair® Diskus®. Ces ordonnances ont donc été considérées comme un premier traitement avec l'Advair® Diskus® et, entre le 1^{er} juin 2000 et la date de service de cette ordonnance, on a relevé, parmi ces 3 942 sujets, aucune ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action pour 1 803 sujets (45,7 %), aucune ordonnance de corticostéroïdes inhalés pour 2 668 sujets (67,7 %) et aucune ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action ni de corticostéroïdes inhalés pour 1 669 (42,3 %) sujets. Ces résultats ne satisfont pas aux critères reconnus pour le traitement des personnes atteintes d'asthme ni aux indications d'un médicament combinant un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé.

La revue de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés et des antagonistes de récepteurs de leucotriènes a permis de dresser quatre constats : les agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sont encore surutilisés, malgré une amélioration significative des taux de conformité au critère n° 1; les corticostéroïdes inhalés sont encore sous-utilisés; les agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action ne sont pas utilisés de façon optimale ; finalement, les antagonistes des récepteurs de leucotriènes ne sont pas utilisés de façon optimale.

Les résultats de cette étude ont montré que l'utilisation des médicaments étudiés n'était pas optimale, malgré une amélioration notée à certains égards. Une utilisation plus systématique des critères de maîtrise de l'asthme de la part des médecins et une meilleure compréhension de ces critères de la part des patients pourraient contribuer à une utilisation plus appropriée des médicaments dans le traitement de l'asthme.



ne revue de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés employés dans le traitement de l'asthme a été publiée par le Comité de revue de l'utilisation des médicaments (CRUM) en 1999 (3). Cette revue avait permis de formuler trois (3) constats, soit la surutilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, la sous-utilisation des corticostéroïdes inhalés et l'utilisation non optimale des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action dans le traitement de l'asthme. De plus, une enquête canadienne (4) a révélé que de nombreux patients asthmatiques maîtrisaient mal leur maladie, ce qui avait des conséquences sur leur qualité de vie et interférait significativement avec leurs activités quotidiennes. Les patients dont l'asthme n'est pas bien maîtrisé sont considérablement plus susceptibles de limiter leurs activités, de s'absenter du travail ou de l'école et de dépasser la dose hebdomadaire recommandée de médicament de secours. Les principales lacunes identifiées par les experts du Consensus dans le traitement de l'asthme étaient les suivantes : éducation insuffisante des patients, utilisation insuffisante des mesures objectives de l'obstruction bronchique, fausse conception du rôle et des effets secondaires des médicaments, surutilisation des agonistes β_2 et sous-utilisation des anti-inflammatoires et manque de continuité dans les soins (1).

Après la publication de sa revue de l'utilisation des médicaments employés dans le traitement de l'asthme, le CRUM a entrepris diverses démarches pour faire connaître les principales recommandations de la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme et les rendre accessibles aux personnes qui interviennent auprès des patients asthmatiques. Le Comité a donc élaboré, en collaboration avec les cliniciens, divers outils dont l'*Outil d'aide à la décision dans le traitement de l'asthme*, le *Plan d'action pour la personne atteinte d'asthme* et le *Guide d'utilisation des dépliants sur l'asthme*, dans le but de faciliter une prise de décision éclairée pour le traitement des personnes atteintes d'asthme et de favoriser la cohérence des messages des professionnels de la santé auprès de ces personnes. Tous les médecins et pharmaciens de la province ainsi que tout autre groupe intervenant auprès des personnes asthmatiques qui en avait fait la demande ont reçu ces outils. Trois ans après la diffusion de ces outils, le CRUM a voulu boucler la boucle du processus de revue d'utilisation des médicaments (RUM) en effectuant une *revue de suivi* de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés employés dans le traitement de l'asthme. En effet, la revue de suivi constitue l'ultime étape du processus de revue de l'utilisation des médicaments et permet de vérifier si la situation a évolué à la suite, notamment, des mesures correctives appliquées (5). Depuis la publication de la RUM en 1999, qui portait sur les données de 1997-1998, la pharmacothérapie a évolué : de nouvelles molécules se sont ajoutées à l'arsenal des médicaments employés dans le traitement de l'asthme, d'autres ont été

retranchées et une mise à jour des recommandations de la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme de 1999 a été publiée en 2001 (1,2). Dans la présente étude, ces ajouts et modifications ont été pris en compte de sorte qu'il ne s'agit pas uniquement d'une *revue de suivi* de la RUM publiée en 1999 mais aussi d'une RUM en soi, qui tient compte des modifications apportées en 2001 aux recommandations de la Conférence de consensus de 1999 (1,2).

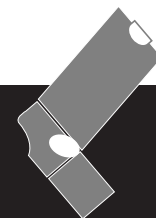
Les experts de la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme s'accordent à dire que l'asthme se caractérise par des symptômes paroxystiques persistants tels que dyspnée, oppression thoracique, sifflement respiratoire, expectorations et toux, associés à des restrictions variables du débit respiratoire et à divers degrés d'hyperréactivité bronchique consécutive à des stimuli endogènes ou exogènes. L'inflammation et ses conséquences sur la structure des voies respiratoires sont considérées comme les principaux mécanismes responsables du développement et de la persistance de l'asthme (1,2). L'inflammation des voies respiratoires contribue à l'hyperréactivité bronchique et peut être déclenchée par des produits chimiques, des allergènes ou des agents infectieux. Au Canada, on estime qu'environ 6,4 % de la population adulte et 10 à 15 % des enfants sont atteints d'asthme (4,6,7).

L'objectif principal de cette étude consistait à évaluer la conformité des premières ordonnances d'agonistes β_2 inhalés et d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes aux quatre (4) critères explicites élaborés par un groupe d'experts et inspirés de la mise à jour en 2001 des recommandations issues de la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme publiée en 1999 (1,2). Comme les trois (3) premiers critères de la RUM 2003 sont communs avec ceux de la RUM 1999, les résultats de conformité à ces trois (3) critères ont été comparés, ce qui a constitué la RUM *de suivi*. Cette étude poursuivait aussi un objectif secondaire, soit celui de documenter l'utilisation de l'Advair® Diskus®, première association commercialisée d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et d'un corticostéroïde inhalé, dans le continuum du traitement de l'asthme. De plus, l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et des corticostéroïdes inhalés a été évaluée parmi les sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et parmi ceux ayant reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes, sur toute la période de l'étude.

Les sujets de la présente RUM sont âgés entre 5 et 45 ans et ont reçu des agonistes β_2 inhalés et des antagonistes des récepteurs des leucotriènes au cours de la période de sélection propre à chacun des médicaments, au cours de l'année 2001. Les données, recueillies de façon rétrospective, ont été extraites de la

banque de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Il s'agit des données anonymisées issues de la facturation des pharmaciens pour les médicaments dispensés aux personnes inscrites au régime d'assurance médicaments qu'administre la RAMQ.

Ce rapport d'étude se divise en six (6) sections. Les deux (2) premières sections présentent l'étude et résument les principales recommandations de la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme de 1999, mises à jour en 2001 (1,2). La troisième section présente la méthodologie de l'étude, à savoir la sélection de la population et des médicaments à l'étude, la description des critères explicites élaborés pour l'étude, les analyses effectuées dans chacun des cinq (5) groupes de sujets de l'étude et enfin, le traitement des données. La quatrième section présente les résultats : description des sujets de l'étude; évaluation de l'utilisation des médicaments en fonction des quatre (4) critères de la RUM; synthèse et comparaison des résultats de conformité aux trois (3) critères communs aux RUM 2003 et 1999, ce qui constitue la RUM *de suivi*; évaluation de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et des corticostéroïdes inhalés tout au long de la période étudiée; données relatives à l'utilisation de l'Advair[®] Diskus[®]; principaux constats. La discussion et la conclusion de l'étude font l'objet de la cinquième et de la sixième section du rapport.



Les recommandations de la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme sont fondées à la fois sur des opinions d'experts et sur une interprétation consensuelle des preuves les plus récentes actuellement disponibles. En 2001, une mise à jour des recommandations du consensus canadien sur l'asthme de 1999 a été publiée ; ces publications constituent une référence importante dans le traitement de l'asthme au Canada (1,2).

Le principal objectif du traitement de l'asthme consiste à maîtriser adéquatement la maladie en limitant l'exposition aux facteurs déclencheurs et en réduisant le processus inflammatoire principalement à l'aide d'anti-inflammatoires bronchiques (1,2). L'évaluation de la gravité de la maladie repose sur la fréquence et la durée des symptômes respiratoires et sur le degré d'obstruction bronchique. Par contre, une fois que l'asthme est bien maîtrisé, la façon d'en mesurer la gravité consiste à évaluer l'intensité du traitement requis pour maintenir une maîtrise acceptable et à évaluer la présence d'épisodes d'asthme aigu, le recours aux services d'urgence et l'influence globale de l'asthme sur la conduite des activités de la vie courante (1,2). Les médicaments employés dans le traitement de l'asthme se divisent en deux (2) grandes catégories : les médicaments qui permettent de maîtriser la maladie ou d'en prévenir les exacerbations et ceux qui soulagent les symptômes. Les corticostéroïdes inhalés appartiennent à la première catégorie alors que les agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action appartiennent à la seconde. Les agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action ainsi que les antagonistes des récepteurs des leucotriènes peuvent être utilisés comme traitement d'appoint, lorsque des doses faibles à modérées de corticostéroïdes inhalés ne suffisent pas à maîtriser les symptômes (1,2).

Les quatre (4) critères explicites de cette étude ont été élaborés par un groupe d'experts et sont tirés de la mise à jour en 2001 des recommandations du consensus canadien sur l'asthme, 1999 (1,2). Les paragraphes suivants en résument les principaux fondements.

Selon les recommandations de la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme, les **agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action** ne doivent pas être utilisés en monothérapie, sauf en présence de symptômes légers très occasionnels. Ils ne doivent être utilisés qu'au besoin, de façon occasionnelle, pour soulager les symptômes aigus du bronchospasme, soit moins de quatre (4) fois par semaine, à l'exclusion de leur emploi pour prévenir les symptômes déclenchés par l'exercice. Lorsque la fréquence d'utilisation dépasse la fréquence recommandée, il faut instaurer un traitement anti-inflammatoire ou préventif.

Les **corticostéroïdes inhalés** demeurent l'élément central du traitement de l'asthme persistant et la meilleure option dans le traitement anti-inflammatoire initial de l'asthme. Selon une récente étude, l'utilisation de six (6) formats unitaires ou plus de corticostéroïdes inhalés au cours d'une année a contribué à diminuer le taux de mortalité liée à l'asthme dans une proportion d'environ 50 % (8). Il importe que la dose de corticostéroïdes soit individualisée pour faire en sorte de choisir la dose minimale efficace.

Les **agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action** sont presque totalement dépourvus de propriétés anti-inflammatoires et ne doivent pas être utilisés en monothérapie. Lorsqu'ils sont utilisés en association avec des corticostéroïdes inhalés, chez les personnes dont l'asthme n'est pas maîtrisé par des doses modérées de corticostéroïdes, ils permettent une meilleure maîtrise des symptômes et une diminution de la fréquence des exacerbations. Le formotérol et le salmétérol sont dotés de propriétés pharmacologiques différentes. Le formotérol agirait plus rapidement, et certains auteurs en proposent l'utilisation comme médication de dépannage (9,10).

L'Advair[®] Diskus[®] est une formulation qui associe un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé (1,2). Les experts du consensus sont d'avis qu'il ne devrait pas être utilisé comme traitement initial. Cette association peut être envisagée comme choix de traitement lorsque l'utilisation de corticostéroïdes inhalés ne permet pas de maîtriser les symptômes de l'asthme. La mauvaise utilisation de l'Advair[®] Diskus[®] contribue à augmenter les coûts liés au traitement de l'asthme (11). Les avantages potentiels d'un médicament combiné, bien que non démontrés, seraient de simplifier le traitement et d'améliorer l'observance thérapeutique. Les désavantages comprennent un manque de souplesse lorsqu'il faut accroître les doses de corticostéroïdes inhalés au moment de crises aiguës et le risque d'administrer des doses fortes des deux (2) molécules à un mauvais moment si le médicament combiné n'est pas utilisé tel que prescrit (1). Le Symbicort^{MC} Turbuhaler[®] est un autre produit qui combine un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action (fumarate dihydraté de formotérol) et un corticostéroïde inhalé (budésonide), mais ce médicament n'était pas encore offert sur le marché en 2001. Ce médicament a figuré pour la première fois sur la *Liste de médicaments* de la RAMQ d'octobre 2002, à titre de médicament d'exception.

Selon la mise à jour en 2001 des recommandations du consensus canadien de 1999, l'utilisation des **antagonistes des récepteurs des leucotriènes**, en monothérapie, doit être restreinte aux adultes et aux enfants qui sont atteints d'asthme très bénin et dont l'état serait maîtrisé au moyen d'une dose faible de corticostéroïdes inhalés (< 250 à 400 µg/jour de bécloéthasone ou l'équivalent), mais qui n'arrivent pas à prendre adéquatement leurs corticostéroïdes inhalés en raison de problèmes de coordination ou d'observance thérapeutique. Selon cette recommandation, les antagonistes des récepteurs des leucotriènes n'auraient, pour l'instant, aucun rôle à jouer en monothérapie dans le traitement de l'asthme de modéré à grave. Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes peuvent aussi être envisagés comme traitement d'appoint chez les adultes dont l'état n'est pas bien maîtrisé ou chez ceux qui manifestent des effets secondaires significatifs lorsqu'ils reçoivent de fortes doses de corticostéroïdes inhalés. Les preuves existantes dans la littérature médicale étaient insuffisantes pour recommander les antagonistes des récepteurs des leucotriènes par rapport aux agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action comme traitement d'appoint aux corticostéroïdes inhalés (1).



La présente RUM porte sur l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte et à longue durée d'action et des antagonistes des récepteurs des leucotriènes employés dans le traitement de l'asthme. Elle constitue à la fois une mise à jour et un suivi de la revue de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés employés dans le traitement de l'asthme, publiée par le CRUM en 1999 (3). Dans la RUM de 1999, l'évaluation de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés a été faite en fonction de trois (3) critères explicites formulés par un groupe d'experts. Dans la présente RUM, nous avons repris ces trois (3) critères explicites et nous en avons ajouté un quatrième pour évaluer l'utilisation de médicaments qui n'étaient pas encore commercialisés en 1997-1998, soit les antagonistes des récepteurs des leucotriènes. Nous avons donc appliqué les trois (3) premiers critères aux données de l'année 2001 et nous avons comparé les résultats obtenus avec ceux de la RUM de 1999. En raison de la comparaison de ces trois (3) critères communs, il s'agit d'une RUM *de suivi*. De plus, comme le quatrième critère est propre à la RUM de 2003, il s'agit aussi d'une nouvelle RUM.

Cette RUM a été réalisée de façon rétrospective à partir des données anonymisées portant sur les médicaments dispensés aux prestataires de la sécurité du revenu et aux adhérents âgés entre 5 et 45 ans, inscrits au régime d'assurance médicaments administré par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), entre le 1^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001.

L'objectif principal de cette RUM consistait à évaluer la conformité des premières ordonnances d'agonistes β_2 inhalés et d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes avec les quatre (4) critères explicites définis à la section 3.3. Le premier critère portait sur la fréquence d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action. Le deuxième traitait de la durée d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action alors que le troisième traitait de la présence de corticostéroïdes au cours du traitement avec des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. Le quatrième critère traitait d'une part, de la durée d'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes et d'autre part, de l'usage antérieur d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action. Par ailleurs, comme les corticostéroïdes sont à la base du traitement de l'asthme et que des données relatives à leur utilisation peuvent jouer un rôle dans l'interprétation des résultats de conformité avec certains critères, nous les avons pris en considération lorsque c'était pertinent. L'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et des corticostéroïdes inhalés a aussi été examinée, dans certains groupes, pour toute la période de l'étude. Finalement, cette étude poursuivait un objectif secondaire qui consistait à documenter l'utilisation de l'Advair® Diskus®, première association commercialisée d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et d'un corticostéroïde inhalé, dans le traitement de

l'asthme et à situer son utilisation dans le continuum du traitement de l'asthme. Cette association n'était pas offerte sur le marché lors de la première RUM et fera l'objet d'une section distincte (section 4.5).

3.1 POPULATION À L'ÉTUDE

Nous avons d'abord extrait de la banque de données de la RAMQ, les données sur les sujets âgés entre 5 et 45 ans qui avaient reçu au moins une ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action ou d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes, entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2001. La période du 1^{er} janvier au 31 décembre 2001 correspondait à la période de l'étude alors que la fenêtre d'observation de l'étude était plus large et s'étendait du 1^{er} juin 2000 à la fin de la période de l'étude, soit au 31 décembre 2001. La détermination de la fenêtre d'observation était liée à la durée de traitement de certains formats unitaires de corticostéroïdes inhalés et d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action qui peut atteindre jusqu'à sept (7) mois, lorsque ces médicaments sont utilisés à la dose minimale spécifiée dans les recommandations issues de la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme (1,2). Une fenêtre d'observation couvrant la période de sept (7) mois précédant la date de début de la période de l'étude était donc nécessaire pour déceler les ordonnances de médicaments en cours de traitement (ordonnance active) pouvant chevaucher la date de début de la période de l'étude.

Nous avons ensuite appliqué diverses exclusions pour nous assurer, entre autres, que seuls les sujets inscrits au régime public d'assurance médicaments seraient retenus pendant toute la période correspondant à la fenêtre d'observation de l'étude, soit du 1^{er} juin 2000 au 31 décembre 2001, que les sujets possédaient une carte d'assurance maladie valide et qu'ils n'étaient pas décédés au cours de la période de l'étude. Nous avons également appliqué d'autres exclusions afin de retrancher les sujets qui avaient reçu des ordonnances des médicaments ciblés pour des affections autres que l'asthme telles que la dyspnée, le faux croup, la fibrose kystique et les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC). Pour ces raisons, nous avons exclu les sujets qui avaient reçu au moins un des médicaments suivants, entre le 1^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001 : acétylcystéine, épinéphrine racémique, ipratropium, ipratropium/salbutamol, ipratropium/fénotérol, morphine, pancrélipase, pancréatine ou tobramycine injectable.

Constitution des groupes de sujets de l'étude

Les sujets sélectionnés ont ensuite été répartis en cinq (5) groupes mutuellement exclusifs formés selon la classe de médicaments reçus et selon l'ordre de préséance des classes de médicaments suivantes : les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (groupe 5) avaient priorité sur les agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (groupe 4) qui eux avaient préséance sur les agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action (groupes 1, 2 et 3). Par exemple, dès qu'un sujet

avait obtenu une ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes au cours de la période de l'étude, il était classé dans ce groupe, soit le groupe 5, qu'il ait reçu ou non des agonistes β_2 inhalés à courte ou à longue durée d'action ou des corticostéroïdes inhalés durant la période de l'étude.

Le groupe 1 était composé de sujets qui avaient reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action (CA) sans association avec des corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude. Les groupes 2 et 3 étaient composés de sujets qui avaient reçu à la fois des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et des corticostéroïdes inhalés (CI) au cours de la période d'étude (groupe 2 : deux (2) ordonnances ou plus de CI; groupe 3 : une seule ordonnance de CI). Le groupe 4 regroupait les sujets qui avaient reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (LA) et ceux qui avaient reçu des ordonnances d'Advair® Diskus®, médicament qui combine un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé. La désignation des cinq (5) groupes de sujets de l'étude est résumée au tableau 1.

Tableau 1
Désignation des groupes de sujets de l'étude

Groupe 1 :	agonistes β_2 inhalés à CA <i>sans</i> corticostéroïdes inhalés (CI).
Groupe 2 :	agonistes β_2 inhalés à CA <i>avec</i> corticostéroïdes inhalés (2 ordonnances ou plus de CI).
Groupe 3 :	agonistes β_2 inhalés à CA <i>avec</i> corticostéroïdes inhalés (1 seule ordonnance de CI).
Groupe 4 :	agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action.
Groupe 5 :	antagonistes des récepteurs des leucotriènes.

Les sujets n'ayant reçu que des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, avec ou sans association avec des corticostéroïdes inhalés, durant la période de l'étude (groupes 1, 2 et 3) étaient présumés atteints d'un asthme léger à modéré. Les sujets du groupe 4, soit ceux qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, étaient présumés atteints d'un asthme modéré à grave. Les sujets du groupe 5, soit ceux qui possédaient au moins une ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes pendant la période de l'étude, pouvaient être atteints d'un asthme léger à grave.

Nous avons également appliqué des critères d'exclusions en lien avec l'âge des sujets dans chacun des cinq (5) groupes. Ainsi, les enfants de moins de 5 ans n'ont pas été retenus en raison de la difficulté d'établir un diagnostic d'asthme chez cette population et afin d'éviter d'inclure des cas de bronchiolites souvent observés dans ce groupe d'âge, et les personnes de plus de 45 ans n'ont pas été retenues à cause de la prévalence plus élevée de maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC).

Par la suite, des sujets ont également été exclus des cinq (5) groupes formés en lien avec leurs ordonnances, d'une part pour éviter de présumer de la consommation d'un médicament dispensé alors qu'il ne pouvait s'agir que d'un changement de thérapie (deux (2) ordonnances le même jour ou lorsque la première et la deuxième ordonnance, pendant la période de l'étude, étaient de dénominations communes différentes) et, d'autre part, pour permettre une période d'observation suffisante pour déceler un éventuel renouvellement à la suite de la sélection d'une ordonnance d'un des médicaments à l'étude (désignation de périodes de sélection propres à chaque dénomination commune des médicaments à l'étude (voir sections 3.1.1 à 3.1.4).

Finalement, dans le groupe 2, nous avons appliqué des critères d'inclusion dans le but d'éviter de retenir des personnes atteintes d'asthme grave étant donné que les sujets de ce groupe étaient présumés atteints d'un asthme léger à modéré. À cet effet, les sujets étaient classés dans le groupe 2 lorsque la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés reçus, entre les deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés sélectionnées, était inférieure à 800 µg, exprimée en équivalent béclo méthasone, chez les sujets de 5 à 11 ans et inférieure à 1 000 µg, exprimée en équivalent béclo méthasone, chez les sujets de 12 à 45 ans. Les critères d'inclusion et d'exclusion propres à chacun des cinq (5) groupes de sujets de l'étude sont présentés dans les sections suivantes (sections 3.1.1 à 3.1.4).

3.1.1 Groupe 1 : Sujets ayant reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sans corticostéroïdes inhalés

Les critères d'inclusion

Pour être classés dans le groupe 1, les sujets devaient avoir reçu au moins une ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action, mais aucune ordonnance de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude. Ils devaient de plus satisfaire aux conditions suivantes :

- être âgés entre 5 et 45 ans à la date de service de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action dispensée au cours de la période de sélection (définie au point suivant); cette ordonnance correspond à l'ordonnance de référence pour les sujets de ce groupe;
- avoir reçu au moins une ordonnance de l'un ou l'autre des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action énumérés ci-après, et ce, à l'intérieur des périodes de sélection des ordonnances suivantes :
 - fénotérol ou salbutamol en aérosol oral (100 µg) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 22 septembre 2001;
 - salbutamol en Rotahaler® (200 µg) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 11 novembre 2001;

- salbutamol en Rotahaler® (400 µg) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 22 septembre 2001;
- salbutamol en Diskhaler® (200 µg) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 1^{er} novembre 2001;
- salbutamol en Diskhaler® (400 µg) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 2 septembre 2001;
- salbutamol en Diskus® (200 µg) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 1^{er} novembre 2001;
- terbutaline en Turbuhaler® (500 µg) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 14 juin 2001;
- n'avoir reçu aucune ordonnance de corticostéroïdes inhalés entre le 1^{er} juin 2000 et la date de service de la deuxième ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action dispensée au cours de la période de sélection, dans le cas des personnes qui ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action;

OU

n'avoir reçu aucune ordonnance de corticostéroïdes inhalés entre le 1^{er} juin 2000 et la date de fin de traitement de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action, dispensée au cours de la période de sélection, établie en fonction de la *durée d'utilisation prévue* du médicament à l'étude (voir tableau 2) dans le cas des personnes qui n'ont reçu qu'une seule ordonnance d'agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action.

Les critères d'exclusion

Certains sujets qui respectaient les critères d'inclusion ci-dessus ont été exclus en raison des critères suivants :

- avoir reçu, entre le 1^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001, des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sous forme de comprimés, de solution orale ou de solution à nébuliser;
- la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, dispensée au cours de la période de sélection, est de quantité différente de celle d'un format unitaire;
- avoir reçu deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action à la date de service de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action dispensée au cours de la période de sélection;
- les deux (2) premières ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, dispensées au cours de la période de sélection, ne sont pas de la même dénomination commune;

- avoir reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action ou des antagonistes des récepteurs des leucotriènes entre le 1^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001;
- avoir reçu au moins une ordonnance de corticostéroïdes inhalés, oraux ou nébulisés, entre le 1^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001.

3.1.2 Groupe 2 et groupe 3 : Sujets ayant reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avec des corticostéroïdes inhalés

Les sujets des groupes 2 et 3 ont tous reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et des corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude. Les sujets du groupe 2 ont reçu au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude alors que les sujets du groupe 3 n'en ont reçu qu'une seule. Comme les critères d'inclusion étaient pratiquement les mêmes pour les sujets des groupes 2 et 3, nous les avons regroupés; toutefois, à la fin de chaque énoncé, le ou les groupes auxquels s'appliquait le critère d'inclusion sont présentés entre parenthèses.

Les critères d'inclusion

Les sujets des groupes 2 et 3 devaient avoir reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action ainsi que des corticostéroïdes inhalés, au cours de la période de l'étude. Ils devaient, de plus, satisfaire aux conditions suivantes :

- être âgés entre 5 et 45 ans à la date de service de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action, dispensée au cours de la période de sélection (définie au point suivant); cette ordonnance correspond à l'ordonnance de référence pour les sujets de ces groupes (groupes 2 et 3);
- avoir reçu au moins une ordonnance de l'un ou l'autre des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action suivants, à l'intérieur des périodes de sélection suivantes (groupes 2 et 3) :
 - fénotérol ou salbutamol en aérosol oral (100 μ g) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 22 septembre 2001;
 - salbutamol en Rotahaler[®] (200 μ g) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 11 novembre 2001;
 - salbutamol en Rotahaler[®] (400 μ g) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 22 septembre 2001;
 - salbutamol en Diskhaler[®] (200 μ g) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 1^{er} novembre 2001;
 - salbutamol en Diskhaler[®] (400 μ g) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 2 septembre 2001;

- salbutamol en Diskus[®] (200 µg) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 1^{er} novembre 2001;
- terbutaline en Turbuhaler[®] (500 µg) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 14 juin 2001;
- avoir reçu au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés, de l'une ou l'autre des dénominations communes retenues dans l'étude, entre le 1^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001, la première de ces deux (2) ordonnances ayant été dispensée entre le 1^{er} juin 2000 et la date de service de la deuxième ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action dans le cas des personnes ayant reçu au moins deux (2) ordonnances d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action; de plus, la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés reçus, entre les deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés sélectionnés, doit être inférieure à 800 µg, exprimée en équivalent béclo méthasone, chez les sujets de 5 à 11 ans et inférieure à 1 000 µg, exprimée en équivalent béclo méthasone, chez les sujets de 12 à 45 ans (groupe 2);

OU

avoir reçu au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés, de l'une ou l'autre des dénominations communes retenues dans l'étude, entre le 1^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001, la première de ces deux (2) ordonnances ayant été dispensée entre le 1^{er} juin 2000 et la date de fin de traitement de la seule ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action déterminée par la *durée d'utilisation prévue* pour chacun des médicaments (voir tableau 2), dans le cas des personnes n'ayant reçu qu'une seule ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action (groupe 2);

- n'avoir reçu qu'une seule ordonnance de corticostéroïdes inhalés entre le 1^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001. Cette ordonnance doit avoir été dispensée entre le 1^{er} juin 2000 et la date de service de la deuxième ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action, dans le cas des personnes ayant reçu au moins deux (2) ordonnances d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action (groupe 3);

OU

n'avoir reçu qu'une seule ordonnance de corticostéroïdes inhalés entre le 1^{er} juin 2000 et la date de fin de traitement de la seule ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action déterminée par la *durée d'utilisation prévue* (voir tableau 2), dans le cas des personnes n'ayant reçu qu'une seule ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action (groupe 3);

- compte tenu de la durée de traitement anticipée des ordonnances de corticostéroïdes inhalés administrés aux doses usuelles, la première ordonnance de corticostéroïdes inhalés doit avoir été dispensée au plus tard aux dates suivantes, variables selon le type de corticostéroïdes inhalés (groupes 2 et 3) :

Dénomination commune	Nom commercial	Sujets de 5 à 11 ans	Sujets de 12 à 45 ans
Béclométhasone (50 µg) ¹	Alti-Béclométhasone, Vancéril [®] , Beclovent [®]	19 décembre 2001	21 décembre 2001
Béclométhasone (50 µg) ¹	Qvar ^{MC}	6 décembre 2001	11 décembre 2001
Béclométhasone (100 µg) ¹	Qvar ^{MC}	11 novembre 2001	21 novembre 2001
Béclométhasone (250 µg) ¹	Becloforte [®]	30 octobre 2001	11 novembre 2001
Béclométhasone (100 µg) ²	Beclodisk [®]	24 décembre 2001	25 décembre 2001
Béclométhasone (200 µg) ²	Beclodisk [®]	16 décembre 2001	19 décembre 2001
Béclométhasone (100 µg) ³	Beclovent [®] Rotacaps [®]	25 décembre 2001	26 décembre 2001
Béclométhasone (200 µg) ³	Beclovent [®] Rotacaps [®]	19 décembre 2001	21 décembre 2001
Budésonide (100 µg) ¹	Pulmicort [®] Turbuhaler [®]	30 novembre 2001	6 décembre 2001
Budésonide (200 µg) ¹	Pulmicort [®] Turbuhaler [®]	30 octobre 2001	11 novembre 2001
Budésonide (400 µg) ¹	Pulmicort [®] Turbuhaler [®]	28 août 2001	22 septembre 2001
Fluticasone (25 µg) ¹	Flovent [®]	24 décembre 2001	25 décembre 2001
Fluticasone (50 µg) ¹	Flovent [®]	16 décembre 2001	19 décembre 2001
Fluticasone (50 µg) ⁴	Flovent [®] Diskus [®]	24 décembre 2001	25 décembre 2001
Fluticasone (100 µg) ⁴	Flovent [®] Diskus [®]	16 décembre 2001	19 décembre 2001
Fluticasone (125 µg) ¹	Flovent [®]	24 novembre 2001	1 ^{er} décembre 2001
Fluticasone (250 µg) ¹	Flovent [®]	17 octobre 2001	1 ^{er} novembre 2001
Fluticasone (250 µg) ⁴	Flovent [®] Diskus [®]	24 novembre 2001	1 ^{er} décembre 2001
Fluticasone (500 µg) ⁴	Flovent [®] Diskus [®]	17 octobre 2001	1 ^{er} novembre 2001
Triamcinolone (200 µg) ¹	Azmacort [®]	16 décembre 2001	19 décembre 2001
1. Aérosol oral 2. Coque 3. Capsule à inhaler 4. Poudre à inhaler			

Les critères d'exclusion

Parmi les sujets des groupes 2 et 3 qui respectaient les critères d'inclusion mentionnés précédemment, certains ont été exclus en fonction des critères suivants (identiques pour les groupes 2 et 3) :

- avoir reçu, entre le 1^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001, des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sous forme de comprimés, de solution orale ou de solution à nébuliser;
- la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action dispensée au cours de la période de sélection est de quantité différente de celle d'un format unitaire;
- avoir reçu deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action à la date de service de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action dispensée au cours de la période de sélection;

- les deux (2) premières ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action dispensées au cours de la période de sélection ne sont pas de la même dénomination commune;
- avoir reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action ou des antagonistes des récepteurs des leucotriènes entre le 1^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001;
- avoir reçu au moins une ordonnance de corticostéroïdes administrés par voie orale ou par nébulisation entre le 1^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001.
- avoir reçu deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés à la date de service de la première ordonnance de corticostéroïdes inhalés sélectionnée;
- la première ordonnance de corticostéroïdes inhalés sélectionnée est de quantité différente de celle d'un format unitaire.

3.1.3 Groupe 4 : Sujets ayant reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action

Les sujets du groupe 4 devaient tous avoir reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action au cours de période de l'étude. L'Advair® Diskus®, une formulation associant un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé, a été considéré comme un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action pour les fins de formation des groupes. Certains de ces sujets ont aussi reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et/ou des corticostéroïdes (inhalés, oraux ou nébulisés). Aucun sujet de ce groupe n'a reçu d'ordonnance d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes. Les sujets de ce groupe devaient aussi satisfaire aux conditions suivantes :

Les critères d'inclusion

Les sujets qui ont reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action au cours de la période de l'étude et qui satisfaisaient aux conditions suivantes ont été inclus dans le groupe 4 :

- être âgés entre 5 et 45 ans à la date de service de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action dispensée au cours de la période de sélection (définie au point suivant); cette ordonnance correspond à l'ordonnance de référence pour les sujets de ce groupe;
- avoir reçu au moins une ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action entre le 1^{er} janvier 2001 et le 26 novembre 2001 inclusivement.

Les critères d'exclusion

Certains sujets qui respectaient les critères d'inclusion ci-dessus ont été exclus en raison des critères suivants :

- la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action dispensée au cours de la période de sélection est de quantité différente de celle d'un format unitaire;

- les deux (2) premières ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action dispensées au cours de la période de sélection ne sont pas de la même dénomination commune;
- avoir reçu deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action à la date de service de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action dispensée au cours de la période de sélection;
- avoir reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes entre le 1^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001.

3.1.4 Groupe 5 : Sujets ayant reçu des ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Les sujets du groupe 5 devaient tous avoir reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes au cours de la période de l'étude. Certains de ces sujets pouvaient aussi avoir reçu des agonistes β_2 inhalés à courte ou à longue durée d'action et/ou des corticostéroïdes (inhalés, oraux ou nébulisés). Les sujets de ce groupe devaient, de plus, satisfaire aux conditions suivantes :

Les critères d'inclusion

Pour être inclus dans ce groupe, les sujets qui avaient reçu des ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes au cours de la période de l'étude devaient satisfaire aux conditions suivantes :

- être âgés entre 5 et 45 ans à la date de service de la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes dispensée au cours de la période de sélection (définie au point suivant); cette ordonnance correspond à l'ordonnance de référence pour les sujets de ce groupe;
- avoir reçu au moins une ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes entre le 1^{er} janvier 2001 et le 26 novembre 2001 inclusivement.

Les critères d'exclusion

Certains sujets qui respectaient les critères d'inclusion ci-dessus ont été exclus en raison des critères suivants :

- la première ordonnance d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes dispensée au cours de la période de sélection est de quantité différente de celle correspondant à une ordonnance mensuelle à la posologie recommandée;
- avoir reçu deux (2) ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes à la date de service de la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes dispensée au cours de la période de sélection;
- les deux (2) premières ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes dispensées au cours de la période de sélection ne sont pas de la même dénomination commune.

3.2 MÉDICAMENTS À L'ÉTUDE

Trois (3) classes de médicaments ont fait l'objet de cette étude : les agonistes β_2 inhalés à courte et à longue durée d'action ainsi que les antagonistes des récepteurs des leucotriènes. L'évaluation de leur utilisation reposait sur les quatre (4) critères explicites de l'étude, élaborés par un groupe d'experts. Une quatrième classe de médicaments, celle des corticostéroïdes, a aussi été considérée dans l'étude, car son utilisation est à la base du traitement de l'asthme. Le groupe d'experts a convenu de ne pas inclure dans l'étude les autres médicaments employés occasionnellement dans le traitement de l'asthme comme la théophylline, l'ipratropium et le Combivent® (ipratropium/salbutamol), compte tenu que leur utilisation dans le traitement de l'asthme est marginale, et de se concentrer sur les éléments déjà élaborés pour la première RUM (tiré du compte rendu de la rencontre du groupe d'experts du mardi 12 février 2002).

La fenêtre d'observation de l'étude s'est étendue du 1^{er} juin 2000 au 31 décembre 2001 et la période de sélection des ordonnances des médicaments à l'étude a débuté le 1^{er} janvier 2001 et s'est terminée à une date particulière pour chacune des dénominations communes des médicaments étudiés. Les dates de fin de sélection des médicaments ont été établies en fonction de la durée prévue d'un format unitaire pour chacune des dénominations communes étudiées, afin de ne pas retenir dans l'étude des ordonnances dont la date de début de traitement aurait été trop près de la fin de la période de l'étude (voir critères d'inclusion de chaque groupe, sections 3.1.1 à 3.1.4).

Dans chacun des groupes de sujets de l'étude, la première ordonnance relevée pendant la période de sélection a été définie comme l'ordonnance de référence et correspondait, selon le groupe de sujets de l'étude, à la première ordonnance :

- d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action, dans les groupes 1, 2 et 3;
- d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action, dans le groupe 4;
- d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, dans le groupe 5.

Dans la présente section, nous présentons les trois (3) groupes de médicaments à l'étude et les corticostéroïdes inhalés de même que les éléments expliquant le choix des périodes de sélection des ordonnances retenues dans l'étude, les calculs relatifs à la durée d'utilisation, au nombre d'inhalations et aux doses des médicaments étudiés ainsi que les équivalences approximatives définies entre les médicaments d'une même classe (pour les agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et pour les corticostéroïdes inhalés).

3.2.1 Agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action

Des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sont présentes dans tous les groupes de sujets de l'étude (groupes 1 à 5). Les agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action à l'étude sont présentés au tableau 2.

3.2.1.1 Périodes de sélection des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action

Groupes 1, 2 et 3 :

La période de sélection des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action a commencé le 1^{er} janvier 2001 et s'est terminé au plus tard le 31 décembre 2001. La date de fin de la période de sélection des ordonnances a été établie en fonction de la *durée d'utilisation prévue* du médicament, laquelle est propre à chaque dénomination commune des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action. La *durée d'utilisation prévue* d'un format de médicament correspond au nombre de jours que dure un format unitaire d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action, lorsqu'il est utilisé à raison de deux (2) inhalations par jour, exprimé en équivalent salbutamol. Les *durées d'utilisation prévues* des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action étudiés variaient entre 50 et 200 jours. Les agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action à l'étude ainsi que les données nécessaires au calcul de la *durée d'utilisation prévue* des formats unitaires de chacun des médicaments sont présentés dans le tableau 2.

Caractéristiques et durée d'utilisation prévue des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action en fonction d'une utilisation correspondant à deux (2) inhalations par jour, exprimée en équivalent salbutamol

Groupes 4 et 5 :

Certains sujets des groupes 4 et 5 (agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et antagonistes des récepteurs de leucotriènes, respectivement) possédaient aussi des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action pendant la période de l'étude.

Dans le but d'évaluer l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action *au long de la période étudiée* dans les groupes 4 et 5, nous avons relevé, dans ces groupes, la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action (voir section 4.4.1). À cette fin, les critères d'exclusion spécifiques aux agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, *i.e.* les critères appliqués aux sujets des groupes 1, 2 et 3 (voir sections 3.1.1 et 3.1.2) ont été appliqués aux sujets des groupes 4 et 5 qui possédaient aussi des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action en plus des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (groupe 4) et d'antagonistes des récepteurs de leucotriènes (groupe 5). Ainsi, les sujets des groupes 4 et 5 dont les ordonnances satisfaisaient aux conditions suivantes appartenaient à des sous-groupes des groupes 4 et 5, constitués de sujets avec des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action :

- avoir reçu au moins deux (2) ordonnances de l'un ou l'autre des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action suivants, à l'intérieur des périodes de sélection suivantes :
 - fénotérol ou salbutamol en aérosol oral (100 µg) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 22 septembre 2001;

Tableau 2

Caractéristiques et durée d'utilisation prévue des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action en fonction d'une utilisation correspondant à deux (2) inhalations par jour, exprimée en équivalent salbutamol

Dénomination commune et teneur	Nom commercial	Nombre d'inhalations par format unitaire	Nombre d'inhalations correspondant à 2 inhalations de 100 µg de salbutamol	Nombre d'inhalations par format unitaire (en équivalent salbutamol)	Durée d'utilisation prévue (jours)
Fénotérol (100 µg) ¹ (bromhydrate de)	Bérotec [®]	200	2	200	100
Salbutamol (100 µg) ¹	Ventolin [®] Alti-Salbutamol Apo [®] -Salvent Novo-Salmol Airomir ^{MC}	200	2	200	100
Salbutamol (200 µg) ³ (sulfate de)	Ventolin [®] Rotacaps [®] 4	100	2	100	50
Salbutamol (400 µg) ³ (sulfate de)	Ventolin [®] Rotacaps [®] 4	100	1	200	100
Salbutamol (200 µg) ² (sulfate de)	Ventodisk [®] 4 Diskhaler [®]	120	2	120	60
Salbutamol (400 µg) ² (sulfate de)	Ventodisk [®] 4 Diskhaler [®]	120	1	240	120
Salbutamol (200 µg) ² (sulfate de)	Ventolin [®] Diskus [®]	60	1	120	60
Terbutaline (500 µg) ¹ (sulfate de)	Bricanyl [®] Turbuhaler [®]	200	1	400	200
1. Aérosol oral 2. Coque 3. Capsule à inhaler 4. Les taux d'absorption associés à ces méthodes d'administration sont moindres que ceux des aérosols doseurs.					

- salbutamol en Rotahaler[®] (200 µg) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 11 novembre 2001;
- salbutamol en Rotahaler[®] (400 µg) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 22 septembre 2001;
- salbutamol en Diskhaler[®] (200 µg) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 1^{er} novembre 2001;
- salbutamol en Diskhaler[®] (400 µg) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 2 septembre 2001;
- salbutamol en Diskus[®] (200 µg) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 1^{er} novembre 2001;

- terbutaline en Turbuhaler® (500 µg) entre le 1^{er} janvier 2001 et le 14 juin 2001;
- n'avoir reçu que des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action de même dénomination commune et uniquement un format unitaire;
- n'avoir jamais reçu plus d'une ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action à une même date de service, après le 1^{er} janvier 2001, sauf pour la dernière ordonnance dispensée le ou avant le 31 décembre 2001;
- ne pas avoir reçu d'ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sous des formes autres qu'en aérosol oral, entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2001 (les sujets ayant reçu des comprimés, des solutions orales ou des solutions à nébuliser sont exclus).

Les sujets des groupes 4 et 5 qui ne satisfaisaient pas à ces critères n'ont donc pas été inclus dans ces sous-groupes. De plus, certains sujets des groupes 4 et 5 n'avaient pas reçu d'ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action pendant les périodes visées.

3.2.1.2 Calcul du nombre quotidien moyen d'inhalations des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action

Le calcul du nombre quotidien moyen d'inhalations des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action a été établi entre la première et la deuxième ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action relevée pendant la période de l'étude, chez les sujets des groupes 1, 2 et 3, soit les sujets dont l'ordonnance de référence était un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action. Ce calcul ne pouvait être effectué que chez les sujets qui possédaient au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action. De plus, afin de s'assurer qu'il ne s'agissait pas d'un changement de thérapie mais bien de la continuité d'un traitement, la dénomination commune de la deuxième ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action devait être la même que celle de l'ordonnance de référence (première ordonnance relevée au cours de la période).

Le nombre quotidien moyen d'inhalations du premier agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action a été calculé en divisant le nombre d'inhalations totales comprises dans le format unitaire de cet agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action de référence par le nombre de jours inclus dans l'intervalle compris entre les dates de service des deux (2) premières ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action (donc, entre l'ordonnance de référence et la deuxième ordonnance). Afin de rendre les différentes dénominations communes d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action comparables entre elles, le nombre d'inhalations totales incluses dans le format unitaire ainsi que le nombre quotidien moyen d'inhalations ont été exprimés en équivalent salbutamol (tableau 2).

Les sujets ont été répartis en fonction du nombre quotidien moyen d'inhalations, de la façon suivante :

≤ 2 inhalations/jour;

3 à 4 inhalations/jour;

5 à 6 inhalations/jour;

7 à 8 inhalations/jour;

9 à 10 inhalations/jour;

11 à 12 inhalations/jour;

≥ 13 inhalations/jour.

Dans le cas des sujets pour lesquels nous n'avons relevé qu'une seule ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action au cours de la période d'étude, le nombre quotidien moyen d'inhalations n'a pu être calculé. Pour ces sujets, la seule information qu'il était possible d'obtenir concernant le nombre d'inhalations utilisées reposait sur la *durée d'utilisation prévue* d'un format unitaire de médicament. Lorsque nous observions que le nombre de jours qui correspondait à la *durée d'utilisation prévue* du médicament avait été atteint sans qu'aucun renouvellement ne soit exécuté, nous concluons, pour les fins de l'étude, que le nombre quotidien d'inhalations n'excédait pas deux (2) inhalations par jour, exprimé en équivalent salbutamol.

Les calculs du nombre quotidien moyen d'inhalations du premier agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action ont été utilisés pour l'application du critère n° 1 (section 4.2.1).

3.2.1.3 Calcul du nombre quotidien moyen d'inhalations des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, au long de la période étudiée

Chez les sujets des groupes 4 et 5 (agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et antagonistes des récepteurs de leucotriènes, respectivement), le calcul du nombre quotidien moyen d'inhalations des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action a été effectué pour les sujets qui possédaient au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action au cours de la période de l'étude (voir section 3.2.1.1, *Groupes 4 et 5*).

Dans ces groupes, le calcul a été effectué pour la période comprise entre la première et la dernière ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action relevées au cours de la période de l'étude, i.e. tout au long de la période de l'étude. Le nombre quotidien moyen d'inhalations des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action est toujours exprimé en équivalent salbutamol. La période comprise entre la première et la dernière ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action correspondait au nombre de jours compris entre la date de service de la première ordonnance dispensée après le 1^{er} janvier 2001 et celle de la dernière ordonnance de même dénomination commune, dispensée le ou avant le

31 décembre 2001. Le nombre total d'inhalations de chacune des ordonnances, exprimé en équivalent salbutamol, a été divisé par le nombre de jours compris dans cet intervalle. Les sujets ont été répartis en fonction du nombre quotidien moyen d'inhalations, exprimé en équivalent salbutamol.

Les résultats de ces calculs avaient simplement pour but de fournir de l'information générale sur l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action chez les sujets des groupes 4 et 5, au cours de la période de l'étude (section 4.4.1).

Le nombre quotidien moyen d'inhalations des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action a aussi été calculé chez les sujets du groupe 4 dont l'ordonnance de référence était l'Advair[®] Diskus[®] et qui ne satisfaisaient pas au critère n° 2 (voir la définition du critère n° 2 à la section 3.3). Ce calcul a été effectué pour obtenir de l'information sur le degré de maîtrise des symptômes de l'asthme chez les sujets qui utilisaient l'Advair[®] Diskus[®] de façon non conforme au critère n° 2 (section 4.4.1)

3.2.2 Agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action

Des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action sont présentes dans les groupes 4 et 5. Les agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action à l'étude, ainsi que quelques-unes de leurs caractéristiques, sont présentés au tableau 3.

3.2.2.1 Périodes de sélection des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action

Groupe 4

La période de sélection des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action a débuté le 1^{er} janvier 2001 et s'est terminée 35 jours avant la fin de la période de l'étude, soit le 26 novembre 2001 inclusivement. L'écart de 35 jours entre la fin de la période de sélection (26 novembre 2001) et la fin de la période de l'étude (31 décembre 2001), correspond à la *durée d'utilisation prévue* d'un format unitaire de l'un ou l'autre des trois (3) dénominations communes d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action étudiés, à laquelle nous avons ajouté cinq (5) jours, pour tenir compte des renouvellements tardifs. La durée d'utilisation prévue pour tous les formats unitaires d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action étudiés était de 30 jours (tableau 3). Pour les besoins de l'étude, nous avons toutefois inclus les ordonnances renouvelées jusqu'à cinq (5) jours avant ou après la 30^e journée, soit entre les jours 25 et 35 suivant la date de service de la première ordonnance (ordonnance de référence) d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action relevée au cours de la période de l'étude.

Tableau 3
Caractéristiques et durée d'utilisation prévue
des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action
en fonction d'une utilisation biquotidienne aux doses recommandées

Dénomination commune et teneur	Nom commercial	Nombre d'inhalations par format unitaire	Durée d'utilisation prévue (jours)
Formotérol (12 µg) ¹ (fumarate de)	Foradil [®] & Aerolizer [®]	60	30
Formotérol (12 µg) ⁴ (fumarate dihydraté)	Oxeze [®] Turbuhaler [®]	60	30
Salmétérol (25 µg) ² (xinafoate de)	Serevent [®]	120	30
Salmétérol (50 µg) ³ (xinafoate de)	Serevent [®] Diskhaler [®] et Serevent [®] Diskus [®]	60	30
Salmétérol (50 µg)(xinafoate de) / Fluticasone (propionate de) (100 µg, 250 µg, 500 µg) ⁴	Advair [®] Diskus [®]	60	30
1. Capsule à inhaler 2. Aérosol oral 3. Coque 4. Poudre pour inhalation.			

Groupe 5

Certains sujets du groupe 5 (antagonistes des récepteurs de leucotriènes) possédaient aussi des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action au cours de la période de l'étude.

Dans le but d'évaluer l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action parmi les sujets du groupe 5, nous avons identifié, dans ce groupe, la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. À cette fin, les critères d'exclusion spécifiques aux agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, *i.e.* les critères appliqués aux sujets du groupe 4 (voir section 3.1.3) ont été appliqués aux sujets du groupe 5 qui possédaient aussi des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, en plus des ordonnances d'antagonistes des récepteurs de leucotriènes. Ainsi, les sujets du groupe 5 dont les ordonnances satisfaisaient aux conditions suivantes appartenaient à un sous-groupe du groupe 5 constitué de sujets possédant des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action :

- avoir reçu au moins deux (2) ordonnances d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action entre le 1^{er} janvier 2001 et le 26 novembre 2001 inclusivement;
- n'avoir reçu que des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action de même dénomination commune et uniquement un format unitaire;

- n'avoir jamais reçu plus d'une ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action à une même date de service, après le 1^{er} janvier 2001, sauf pour la dernière ordonnance dispensée le ou avant le 31 décembre 2001.

3.2.2.2 Calcul du nombre de jours d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action

Le calcul du nombre de jours d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action a été effectué pour la période comprise entre la première et la deuxième ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action relevées au cours de la période de l'étude. Pour les sujets du groupe 4, ce calcul a été effectué pour la période comprise entre l'ordonnance de référence et la deuxième ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action alors que pour les sujets du groupe 5, le calcul a été effectué pour la période comprise entre la première et la deuxième ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action relevées pendant de la période de l'étude. Ce calcul n'a pu être effectué que chez les sujets des groupes 4 et 5 qui possédaient au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. De plus, afin de s'assurer qu'il ne s'agissait pas d'un changement de thérapie mais bien de la continuité d'un traitement, la dénomination commune de la deuxième ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action devait être la même que celle de l'ordonnance de référence (groupe 4) ou de la première ordonnance relevée au cours de la période de l'étude (groupe 5).

Le nombre de jours d'utilisation du premier agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action correspondait au nombre de jours compris entre les deux (2) premières ordonnances d'agonistes β_2 à longue durée d'action dispensées après le 1^{er} janvier 2001. Les sujets ont été répartis en fonction du nombre de jours d'utilisation d'un format unitaire d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action de la façon suivante :

< 25 jours;

25 à 35 jours;

36 à 45 jours;

46 à 60 jours;

> 60 jours.

Dans le cas des sujets qui ne possédaient qu'une seule ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action, le nombre de jours d'utilisation n'a pu être calculé. Dans ce cas, la *durée d'utilisation prévue* d'un format unitaire de médicament a été utilisée comme référence, et l'absence d'une seconde ordonnance dans les 35 jours qui ont suivi l'ordonnance de référence (groupe 4), ou la première ordonnance relevée au cours de la période (groupe 5), a indiqué qu'il y avait possibilité de renouvellement après 35 jours et donc, que la posologie biquotidienne suggérée pour l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action n'avait pas été respectée.

Le calcul du nombre de jours d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action a été utilisé pour l'application du critère n° 2 parmi les sujets du groupe 4 et parmi les sujets du groupe 5 qui possédaient au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (section 4.2.2).

3.2.2.3 Association des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action avec des corticostéroïdes

L'utilisation concomitante des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et des corticostéroïdes inhalés, oraux ou nébulisés a été évaluée chez les sujets du groupe 4 et chez les sujets du groupe 5 qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action.

La *durée d'utilisation prévue* de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action, soit 30 jours, a constitué la période au cours de laquelle nous avons vérifié son association avec des corticostéroïdes (inhalés, oraux ou nébulisés). Pour les sujets du groupe 4, il s'agissait de l'ordonnance de référence alors que chez les sujets du groupe 5, il s'agissait de la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action relevée au cours de la période de l'étude. Nous avons conclu à une association lorsqu'une ou plus d'une ordonnance de corticostéroïdes était active pendant chacun des 30 jours de la *durée d'utilisation prévue* de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action. Une ordonnance de corticostéroïdes inhalés, oraux ou nébulisés était considérée active à partir de sa date de service jusqu'au dernier jour de sa durée de traitement. Ce dernier jour a été établi en additionnant à la date de service le nombre de jours moins un de la durée de traitement, telle qu'inscrite par le pharmacien sur sa demande de paiement transmise à la RAMQ. Pour les ordonnances d'Advair® Diskus®, l'association de l'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action avec le corticostéroïde inhalé est toujours présente, de par la nature de la formulation de ce médicament. Ces ordonnances ont donc été comptabilisées séparément.

Les sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus®, ont été répartis en fonction du nombre de jours au cours desquels au moins une ordonnance de corticostéroïdes, inhalés, oraux ou nébulisés, était active, soit :

0 jour;

1 à 6 jours;

7 à 12 jours;

13 à 18 jours;

19 à 24 jours;

25 à 29 jours;

30 jours.

Le calcul du nombre de jours pendant lesquels les agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action ont été associés avec des corticostéroïdes inhalés a été utilisé pour l'application du critère n° 3 chez les sujets du groupe 4 et chez les sujets du groupe 5 qui possédaient des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (section 4.2.3).

3.2.2.4 Particularités associées à l'Advair® Diskus® (salmétérol (xinafoate de)/fluticasone (propionate de))

Une des trois (3) dénominations communes des médicaments appartenant au groupe 4 (agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action) se démarque des autres car elle est constituée de l'association de deux (2) médicaments : Advair® Diskus® contient en effet un agoniste β_2 à longue durée d'action, le xinafoate de salmétérol et un corticostéroïde, le propionate de fluticasone. Les experts du consensus sont d'avis que l'Advair® Diskus® ne devrait pas être utilisé comme traitement initial, mais que cette association peut être envisagée comme traitement lorsque que les symptômes de l'asthme demeurent mal maîtrisés avec l'utilisation de corticostéroïdes inhalés (1,11). Cette association ne doit pas être utilisée comme médicament de secours, et les patients asthmatiques doivent avoir recours à un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action lors des exacerbations.

Certains sujets des groupes 4 et 5 pouvaient avoir reçu des ordonnances d'Advair® Diskus® au cours de la période de l'étude (entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2001). Pour les sujets dont la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action au cours de la période était de l'Advair® Diskus®, nous avons relevé les ordonnances qui ont précédé cette ordonnance d'Advair® Diskus®, pour la période comprise entre le 1^{er} juin 2000 et la 1^{re} ordonnance d'Advair® Diskus® relevée au cours de l'année 2001. Cette période d'au moins sept (7) mois précédant la première ordonnance d'Advair® Diskus® est fonction de la durée d'utilisation prévue de la terbutaline, soit l'agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action qui possède la durée d'utilisation la plus longue. Nous avons donc relevé les ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes, d'agonistes β_2 inhalés à courte et à longue durée d'action, y compris l'Advair® Diskus®, ainsi que des corticostéroïdes inhalés qui ont précédé la première ordonnance d'Advair® Diskus®.

Les données sur l'utilisation de l'Advair® Diskus® sont présentées à la section 4.5 des résultats.

3.2.3 Antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Seuls les sujets du groupe 5 ont reçu des ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes. Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes à l'étude, ainsi que quelques caractéristiques, sont présentés dans le tableau 4.

3.2.3.1 Périodes de sélection des ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Dans le cadre de l'étude, les ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes ont été sélectionnées dans la période comprise entre le 1^{er} janvier 2001 et 35 jours avant la fin de la période de l'étude soit le 26 novembre 2001 inclusivement. L'écart de 35 jours entre la fin de la période de sélection, soit le 26 novembre 2001, et la fin de la période de l'étude, soit le 31 décembre 2001, correspond à la *durée d'utilisation prévue* d'une quantité de comprimés fournie par le pharmacien pour un mois, à laquelle nous avons ajouté cinq (5) jours pour tenir compte des renouvellements tardifs. La durée d'utilisation prévue d'une quantité d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes fournie pour un mois est de 30 jours (tableau 4). Pour les besoins de l'étude, nous avons toutefois inclus les ordonnances renouvelées jusqu'à cinq (5) jours avant ou après la 30^e journée, soit entre les jours 25 et 35 après la date de service de la première ordonnance (ordonnance de référence) d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes.

Tableau 4
Caractéristiques et *durée d'utilisation prévue*
des antagonistes des récepteurs des leucotriènes
en fonction d'une utilisation aux doses recommandées

Dénomination commune et teneur	Nom commercial	Posologie	<i>Durée d'utilisation prévue</i> (jours)
Montélukast (sodique) (4 mg ¹ , 5 mg ¹ , 10 mg ²)	Singulair®	1 co. HS	30
Zafirlukast (20 mg ²)	Accolate®	1 co. BID	30
1. Comprimé à croquer 2. Comprimé.			

3.2.3.2 Calcul du nombre de jours d'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Le calcul du nombre de jours d'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes a été effectué pour la période comprise entre la première ordonnance (ordonnance de référence) et la deuxième ordonnance d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes relevées au cours de la période de l'étude. Ce calcul n'a pu être fait que pour les sujets qui possédaient au moins deux (2) ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes. De plus, afin de s'assurer qu'il ne s'agissait pas d'un changement de thérapie mais bien de la continuité d'un traitement, la dénomination commune de la deuxième ordonnance d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes devait être la même que celle de l'ordonnance de référence.

Le nombre de jours d'utilisation de l'ordonnance de référence correspondait au nombre de jours compris entre les deux (2) premières ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes dispensées après le 1^{er} janvier 2001. Les sujets ont été répartis en fonction du nombre de jours d'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes de la façon suivante :

< 25 jours;

25 à 35 jours;

36 à 45 jours;

46 à 60 jours;

> 60 jours.

Dans le cas des sujets qui ne possédaient qu'une seule ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, le nombre de jours d'utilisation n'a pu être calculé. Dans ce cas, la *durée d'utilisation prévue* de 30 jours a été utilisée comme référence. L'absence d'une seconde ordonnance dans les 35 jours qui ont suivi l'ordonnance de référence indiquait qu'il y avait possibilité de renouvellement après 35 jours et donc, que la posologie suggérée pour l'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes n'avait pas été respectée.

Le calcul du nombre de jours d'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes a été utilisé pour l'application du critère n° 4A chez les sujets du groupe 5 (section 4.2.4.1).

3.2.3.3 Présence d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action précédant la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes

Au cours des sept (7) mois (210 jours) qui ont précédé la date de service de la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes (ordonnance de référence) relevée au cours de l'année 2001, nous avons repéré la présence d'ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action.

Ces données ont été utilisées pour l'application du critère n° 4B chez les sujets du groupe 5 (section 4.2.4.2).

3.2.3.4 Identification des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et de corticostéroïdes inhalés précédant la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes

Nous avons également repéré la présence d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, Advair® Diskus® compris, et de corticostéroïdes inhalés, au cours de la période comprise entre le 1^{er} juin 2000 et la date de service de l'ordonnance de référence d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes relevée au cours de l'année 2001. Cette période correspond à un recul d'au moins sept (7) mois précédant la date de l'ordonnance de référence.

L'identification de ces ordonnances servait uniquement à fournir de l'information générale sur l'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes (section 4.2.4.2.2).

3.2.4 Corticostéroïdes

Les médicaments de la classe des corticostéroïdes constituent l'élément central du traitement de l'asthme. L'utilisation des corticostéroïdes inhalés a été examinée dans certains groupes de sujets de l'étude au moyen :

- du calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés, chez les sujets du groupe 2 qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avec au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés;
- du calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés, *au long de la période étudiée*, chez les sujets des groupes 4 et 5 (agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et antagonistes des récepteurs des leucotriènes, respectivement);
- du calcul du nombre de jours d'utilisation concomitante de corticostéroïdes et d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action chez les sujets du groupe 4 (agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action) et chez les sujets du groupe 5 qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action en plus d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes (critère n° 3).
- du calcul du pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés, *au long de la période étudiée*, chez les sujets des groupes 4 et 5 (agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et antagonistes des récepteurs des leucotriènes, respectivement).

Les corticostéroïdes sont offerts sous diverses formes pharmaceutiques destinées à diverses voies d'administration. Dans le traitement de l'asthme, les principales formes retenues dans cette étude sont celles destinées à l'administration par inhalation, par voie orale et par nébulisation. Les sujets qui possédaient des ordonnances de corticostéroïdes oraux ou nébulisés ont été exclus du calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés dans le groupe 2 et du calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés *au long de la période étudiée* dans les groupes 4 et 5. Par contre, les sujets qui ont reçu des corticostéroïdes oraux ou nébulisés n'ont pas été exclus du calcul du nombre de jours d'utilisation concomitante de corticostéroïdes et d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action ni du calcul du pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés au long de la période de l'étude, dans les groupes 4 et 5.

Les corticostéroïdes inhalés retenus dans cette RUM et leurs caractéristiques sont présentés dans le tableau 5.

3.2.4.1 Sélection des sujets avec des ordonnances de corticostéroïdes

Groupes 1, 2 et 3 :

Lors de la formation des groupes 1, 2 et 3 (agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action), des critères d'inclusion et d'exclusion relatifs aux ordonnances de corticostéroïdes ont été appliqués (voir sections 3.1.1 et 3.1.2). Ainsi, les sujets du groupe 1 n'avaient pas reçu d'ordonnance de corticostéroïdes inhalés, tandis que les sujets du groupe 3 en avaient reçu une seule au cours de la période de l'étude; le calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés n'a donc pas pu être fait chez ces deux (2) groupes de sujets.

Les sujets du groupe 2 ont reçu au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude. Le calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés a été effectué dans ce groupe à partir des deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés qui étaient les plus proches de la date de service de l'ordonnance de référence d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, au cours de la période comprise entre le 1^{er} juin 2000 et la fin de la période de sélection des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action.

Groupes 4 et 5 :

Dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés au long de la période étudiée

La dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés *au long de la période étudiée* a été calculée chez les sujets des groupes 4 et 5 qui ont reçu au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés entre le 1^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001 (section 4.4.2). Nous n'avons pas été en mesure d'évaluer la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés chez les sujets qui ne possédaient qu'une seule ordonnance de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude, car nous ne disposions, dans ce cas, d'aucune indication valable sur la durée possible (en nombre de jours) de cette ordonnance. La dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés a été calculée *au long de la période étudiée* chez les sujets qui satisfaisaient, en plus, aux conditions suivantes concernant les ordonnances de corticostéroïdes :

- n'avoir reçu que des ordonnances de corticostéroïdes inhalés dont la quantité est celle d'un format unitaire;
- ne pas avoir reçu deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés à la même date de service;
- ne pas avoir reçu d'ordonnances de corticostéroïdes oraux ou nébulisés.

La dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés calculée pour le groupe 2 a été mise en relation avec le taux de conformité au critère n° 1 des sujets de ce groupe (section 4.2.1.2.1).

Nombre de jours d'utilisation concomitante de corticostéroïdes et d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action

Le nombre de jours d'utilisation concomitante de corticostéroïdes et d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action a été calculé chez tous les sujets des groupes 4 et 5 pour la période comprise entre la date de service de la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et la fin de la *durée d'utilisation prévue* de cette ordonnance qui était fixée à 30 jours (critère n° 3, section 4.2.3). La première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action correspondait à la première ordonnance relevée entre le 1^{er} janvier 2001 et la fin de la période de l'étude, soit le 31 décembre 2001. Toutes les ordonnances de corticostéroïdes ont été sélectionnées et comptabilisées, peu importait leur forme (inhalés, oraux ou nébulisés), ce qui a permis de tenir compte du caractère ponctuel de la prise de corticostéroïdes par des voies autres que la voie inhalée. La durée de traitement des ordonnances de corticostéroïdes était celle inscrite par le pharmacien sur la demande de paiement transmise à la RAMQ. Une ordonnance de corticostéroïdes administrés par inhalation, par voie orale ou par nébulisation était donc considérée active à partir de sa date de service jusqu'au dernier jour de sa durée de traitement. La première des ordonnances de corticostéroïdes pouvait avoir été dispensée antérieurement à la date de service de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action. Plus d'une ordonnance de corticostéroïdes pouvait être dispensée au cours des 30 jours que constitue la *durée d'utilisation prévue* de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action.

Pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés au long de la période de l'étude

Sujets du groupe 4 :

Le pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés *au long de la période de l'étude* a été calculé chez tous les sujets du groupe 4 pour la période comprise entre la date de service de la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et la fin de la période d'étude, soit le 31 décembre 2001. La première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, soit l'ordonnance de référence, correspondait à la première ordonnance relevée entre le 1^{er} janvier 2001 et la fin de la période de l'étude. Les sujets qui ont reçu des ordonnances de corticostéroïdes autres qu'inhalés (oraux ou nébulisés) n'ont pas été exclus bien que les ordonnances de corticostéroïdes oraux ou nébulisés n'aient pas été comptabilisées dans le pourcentage calculé.

Sujets du groupe 5 :

Le pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés au long de la période de l'étude a été calculé chez tous les sujets du groupe 5 qui possédaient des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action en plus de leurs ordonnances d'antagonistes de récepteurs des leucotriènes. Ce pourcentage a été calculé, dans ce sous-groupe, pour la période comprise entre la date de service de

la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et la fin de la période d'étude, soit le 31 décembre 2001. Les sujets qui ont reçu des ordonnances de corticostéroïdes autres qu'inhalés (soit des corticostéroïdes oraux ou nébulisés) n'ont pas été exclus bien que ces ordonnances de corticostéroïdes oraux ou nébulisés n'aient pas été comptabilisées dans le pourcentage calculé.

3.2.4.2 Rapport approximatif d'équivalence entre les corticostéroïdes inhalés

Le rapport d'équivalence entre les corticostéroïdes inhalés est approximatif, car il n'existe pas de facteurs d'équivalence précis documentés; l'absorption du médicament peut varier, entre autres, en fonction du dispositif d'administration employé et de la technique du patient. Les facteurs d'équivalence utilisés dans cette étude, bien que tirés de références scientifiques, demeurent approximatifs (2,12,13,14,15,16). Dans la pratique, il faut toujours tenir compte de la réponse clinique du patient pour ajuster les doses de corticostéroïdes inhalés.

Le rapport approximatif d'équivalence entre les corticostéroïdes inhalés a été effectué en utilisant le diprionate de bécloéthasone comme unité de base (tableau 5). À titre d'exemple, 0,5 mg de fluticasone équivaut à 1 mg de bécloéthasone.

3.2.4.3 Calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés (groupe 2)

Le calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés a été effectué chez les sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés (groupe 2). Comme la puissance relative des différentes dénominations communes de corticostéroïdes inhalés diffère entre elles, les doses quotidiennes moyennes de corticostéroïdes inhalés sont présentées en équivalent de bécloéthasone (voir les facteurs d'équivalence au tableau 5). Cette transformation permet de comparer les doses de corticostéroïdes inhalés reçues. Comme les sujets qui ont été classés dans le groupe 2 étaient présumés atteints d'asthme léger, les sujets dont la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés était supérieure à 800 μg ou à 1 000 μg , selon le groupe d'âge, ont été exclus de ce groupe (voir les critères d'inclusion appliqués au groupe 2, section 3.1.2).

Pour effectuer le calcul des doses quotidiennes moyennes de corticostéroïdes inhalés, il a fallu relever les deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés qui étaient les plus proches de la date de service de l'ordonnance de l'agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action déterminé comme étant l'ordonnance de référence, dispensée au cours de la période de sélection. L'une et l'autre des deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés pouvaient donc se situer avant, après ou à la même date de service que celle de la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action (ordonnance de référence), dans la période comprise entre le 1^{er} juin 2000 et la fin de la période de sélection des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action.

Tableau 5
Rapport approximatif d'équivalence entre les corticostéroïdes inhalés,
exprimé en équivalent bécloéthasone

Dénomination commune et teneur	Nom commercial	Nombre d'inhalations par format unitaire	Facteur d'équivalence avec la bécloéthasone (mg pour mg)
Bécloéthasone (50 µg) ¹	Beclovent [®] , Vancéril [®] , Alti-Bécloéthasone	200	1
Bécloéthasone (50 µg) ¹	Qvar ^{MC}	200	0,5
Bécloéthasone (100 µg) ¹	Qvar ^{MC}	200	0,5
Bécloéthasone (250 µg) ¹	Becloforte [®]	200	1
Bécloéthasone (100 µg) ²	Beclodisk [®]	15	2
Bécloéthasone (200 µg) ²	Beclodisk [®]	15	2
Bécloéthasone (100 µg) ³	Beclovent [®] Rotacaps [®]	100	2
Bécloéthasone (200 µg) ³	Beclovent [®] Rotacaps [®]	100	2
Budésonide (100 µg) ¹	Pulmicort [®] Turbuhaler [®]	200	0,8
Budésonide (200 µg) ¹	Pulmicort [®] Turbuhaler [®]	200	0,8
Budésonide (400 µg) ¹	Pulmicort [®] Turbuhaler [®]	200	0,8
Fluticasone (25 µg) ¹	Flovent [®]	120	0,5
Fluticasone (50 µg) ¹	Flovent [®]	120	0,5
Fluticasone (125 µg) ¹	Flovent [®]	120	0,5
Fluticasone (250 µg) ¹	Flovent [®]	120	0,5
Fluticasone (50 µg) ²	Flovent [®] Diskus [®]	60	0,5
Fluticasone (100 µg) ²	Flovent [®] Diskus [®]	60	0,5
Fluticasone (250 µg) ²	Flovent [®] Diskus [®]	60	0,5
Fluticasone (500 µg) ²	Flovent [®] Diskus [®]	60	0,5
Triamcinolone (200 µg) ¹	Azmacort [®]	240	4
1. Aérosol oral 2. Coque 3. Capsule à inhaler.			

Pour les sujets qui ont reçu au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés conformément aux critères d'inclusion du groupe 2 (voir section 3.1.2), la dose quotidienne (D_q) de corticostéroïdes inhalés, exprimée en équivalent bécloéthasone, a été calculée de la façon suivante : la teneur par inhalation (T_i) multipliée par le nombre d'inhalations contenues dans le format unitaire (N_f) de la première ordonnance de corticostéroïdes inhalés. Le résultat de cette opération a ensuite été divisé par le facteur d'équivalence (F_{eq}) en bécloéthasone (tableau 5). Le résultat obtenu a ensuite été divisé par le nombre de jours (N_j) compris entre les dates de service des deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés, soit :

$$D_q = \frac{(T_i \times N_f) / F_{eq}}{N_j}$$

Ainsi, pour une première ordonnance de fluticasone (Flovent^{md}) contenant 120 inhalations d'une teneur de 125 µg/inhalation (inh.), pour un intervalle de 100 jours et un facteur d'équivalence de 0,5, la dose quotidienne (D_q), exprimée en équivalent béclo méthasone, s'établissait comme suit :

$$D_q = \frac{125 \mu\text{g/inh.} \times 120 \text{ inh.}}{0,5} = 30\,000 \mu\text{g} \quad \text{et} \quad \frac{30\,000 \mu\text{g}}{100 \text{ jours}} = 300 \mu\text{g/jour}$$

Par la suite, les sujets ont été répartis en fonction de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés, exprimée en équivalent béclo méthasone, de la façon suivante :

5 à 11 ans : < 200 µg/jour (dose faible);
200 à 800 µg/jour (dose moyenne);

12 à 45 ans : < 400 µg/jour (dose faible);
400 à 1 000 µg/jour (dose moyenne).

La dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés calculée pour le groupe 2 a été mise en relation avec le taux de conformité au critère n° 1 des sujets de ce groupe (section 4.2.1.2.1).

3.2.4.4 Calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés au long de la période étudiée (groupes 4 et 5)

Le calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés a été effectué chez les sujets des groupes 4 et 5 qui possédaient au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés entre le 1^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001 (voir sélection des sujets, section 3.2.4.1). Afin de ne pas biaiser le calcul des doses de corticostéroïdes inhalés, les sujets qui ont reçu des ordonnances de corticostéroïdes oraux ou nébulisés ont été exclus. La dose quotidienne de corticostéroïdes inhalés a été calculée pour la période comprise entre la date de service de la première ordonnance de corticostéroïdes inhalés dispensée après le 1^{er} juin 2000 et la date de service de la dernière ordonnance de corticostéroïdes inhalés dispensée au plus tard le 31 décembre 2001. Pour chacun des sujets, toutes les ordonnances de corticostéroïdes inhalés couvrant cette période ont été prises en considération, à l'exception de la dernière qui n'était considérée que pour sa date de service. Le calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés a été effectué comme suit : d'abord, la teneur par inhalation de chacune des ordonnances de corticostéroïdes inhalés a été multipliée par le nombre d'inhalations contenues dans chaque format unitaire. Puis, le résultat de cette opération a été divisé par le facteur d'équivalence en béclo méthasone (tableau 5). Enfin, ce résultat a été divisé par le nombre de jours compris entre la date de service de la première et de la dernière ordonnance de corticostéroïdes inhalés dispensée au plus tard le 31 décembre 2001. Les sujets ont été répartis de la façon suivante :

> 0 à moins de 400 µg/jour;

400 à moins de 800 µg/jour;

800 à 1 000 µg/jour;

> 1 000 µg/jour.

La dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés, *au long de la période étudiée*, a été calculée pour les sujets des groupes 4 et 5 afin de fournir de l'information générale sur l'utilisation des corticostéroïdes inhalés dans ces groupes (voir section 4.4.2).

Chez les sujets du groupe 5, la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés calculée *au long de la période étudiée* a aussi été présentée en relation avec la conformité aux critères n° 4A et n° 4B (voir sections 4.2.4.1.1 et 4.2.4.2.1).

3.2.4.5 Calcul du nombre de jours d'utilisation concomitante de corticostéroïdes et d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action

Le calcul du nombre de jours d'utilisation concomitante de corticostéroïdes a été effectué pour les 30 jours suivant (et incluant) la date de service de la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action relevée dans la période de l'étude. Il s'agissait de vérifier le nombre de jours, parmi les 30 jours de la durée d'utilisation prévue de la première ordonnance d'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action, au cours desquels une ordonnance de corticostéroïdes a été active. Les sujets qui ont reçu des ordonnances de corticostéroïdes oraux ou nébulisés n'ont pas été exclus, et le calcul du nombre de jours d'utilisation concomitante des corticostéroïdes a tenu compte de ces ordonnances.

Ce calcul a été effectué chez les sujets du groupe 4 (agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action) et chez les sujets du groupe 5 qui possédaient des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action en plus de leur ordonnance d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes. Ainsi, pour les sujets du groupe 4, nous avons comptabilisé le nombre de jours pendant lesquels une ordonnance de corticostéroïdes a été active, à partir de l'ordonnance de référence, qui était un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action. Pour les sujets du groupe 5, dont l'ordonnance de référence est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, nous avons comptabilisé le nombre de jours pendant lesquels une ordonnance de corticostéroïdes a été active à partir de la première ordonnance d'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action relevée entre le 1^{er} janvier 2001 et la fin de la période de l'étude (31 décembre 2001).

Ce calcul a été utilisé pour l'application du critère n° 3 (section 4.2.3).

3.2.4.6 Calcul du pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés, au long de la période étudiée

Le calcul du pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés a été effectué *au long de la période étudiée*, soit entre la date de service de la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action relevée dans la période de l'étude et la fin de la période de l'étude (31 décembre 2001) (voir section 4.4.3).

Ce calcul a été effectué chez les sujets du groupe 4 (agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action) et chez les sujets du groupe 5 qui possédaient des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action en plus de leur ordonnance d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes. Ainsi, pour les sujets du groupe 4, le calcul a été effectué à partir de l'ordonnance de référence, qui était un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action, et la fin de la période de l'étude, soit le 31 décembre 2001. Pour les sujets du groupe 5, dont l'ordonnance de référence est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, ce calcul a été effectué pour les sujets qui possédaient aussi des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (section 3.2.2.1, *Groupe 5*), à partir de la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action relevée entre le 1^{er} janvier 2001 et la fin de la période de l'étude (31 décembre 2001). Les sujets qui ont reçu des ordonnances de corticostéroïdes inhalés, oraux ou nébulisés n'ont pas été exclus, mais le calcul du nombre de jours d'utilisation concomitante d'agonistes β_2 à longue durée d'action et de corticostéroïdes n'a inclus que les corticostéroïdes inhalés.

Le nombre de jours compris entre la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et le 31 décembre 2001 a d'abord été calculé. Par la suite, nous avons comptabilisé le nombre de jours pendant lesquels au moins une ordonnance de corticostéroïdes inhalés a été active durant cette période. Finalement, le nombre de jours avec une ordonnance de corticostéroïdes inhalés active a été divisé par le nombre de jours compris entre la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et le 31 décembre 2001, puis le résultat a été multiplié par cent. Les sujets ont été répartis selon le pourcentage de jours d'utilisation concomitante de la façon suivante :

- > 0 % à 20 %;
- > 21 % à 40 %;
- > 41 % à 60 %;
- > 61 % à 80 %;
- > 81 % à < 100 %;
- 100 %.

3.3 CRITÈRES CHOISIS POUR ÉVALUER L'UTILISATION DES AGONISTES β_2 INHALÉS ET DES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DES LEUCOTRIÈNES

Quatre (4) critères ont été retenus pour évaluer l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte et à longue durée d'action ainsi que des antagonistes des récepteurs des leucotriènes au cours de l'année 2001. Ces critères ont été inspirés des recommandations de la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme de 1999 et de leur mise à jour en 2001 (1,2). L'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action a été évaluée en fonction du critère n° 1 alors que celle des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action a été évaluée en fonction des critères n°s 2 et 3. L'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes a été évaluée en fonction du critère n° 4 qui est subdivisé en deux (2) parties. La formulation des quatre (4) critères de la RUM est présentée au tableau 6. Les trois (3) premiers critères sont communs à la RUM publiée en 1999 et à la présente RUM et une comparaison des taux de conformité obtenus dans ces deux (2) RUM fait l'objet d'une section distincte (section 4.3).

L'évaluation de l'utilisation des médicaments visés en fonction des critères explicites consistait à calculer le rapport du nombre d'ordonnances répondant aux exigences du critère qui leur est pertinent et le nombre d'ordonnances totales évaluées pour ce critère. Les résultats obtenus ont été traduits en pourcentage ou en taux de conformité pour chacun des critères. Les quatre (4) critères élaborés par le groupe d'experts étaient les suivants :

Critère n° 1 :

**Fréquence d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action :
deux (2) inhalations par jour ou moins,
exprimé en équivalent salbutamol**

Dans les recommandations de la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme de 1999, mises à jour en 2001 (1,2), l'utilisation occasionnelle des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action a été fixée à une fréquence de moins de quatre (4) fois par semaine, exclusion faite de leur utilisation pour prévenir les symptômes déclenchés par l'exercice. Dans la présente étude, le groupe des experts jugent appropriée une utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action à une fréquence de deux (2) inhalations par jour ou moins, exprimé en équivalent salbutamol, soit jusqu'à 14 inhalations par semaine, en association ou non avec des corticostéroïdes inhalés. Cette décision permet de considérer l'utilisation des médicaments pour prévenir les symptômes déclenchés par l'exercice. Le critère n° 1 a été appliqué dans les trois (3) groupes dont l'ordonnance de référence était un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action, soit dans les groupes 1, 2 et 3. Ainsi,

- il y avait conformité avec le critère n° 1 lorsque, au cours de l'intervalle compris entre la première et la deuxième ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à

courte durée d'action de même dénomination commune, la fréquence d'utilisation de cette médication correspondait à deux (2) inhalations par jour ou moins, exprimé en équivalent salbutamol. La première ordonnance correspondait à l'ordonnance de référence et était définie comme la première occurrence d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action au cours de la période de l'étude, *i.e.* entre 1^{er} janvier 2001 et la fin de la période de sélection des médicaments de l'étude.

Lorsque nous n'avons relevé qu'une seule ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action au cours de la période de l'étude, nous avons établi qu'elle était conforme au critère n° 1;

- il y avait non-conformité avec le critère n° 1 lorsque, au cours de l'intervalle compris entre la première et la deuxième ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action de même dénomination commune, la fréquence de cette médication correspondait à une utilisation de plus de deux (2) inhalations par jour, exprimé en équivalent salbutamol.

Critère n° 2 :
Durée d'utilisation prévue des agonistes β_2 inhalés
à longue durée d'action :
entre 25 et 35 jours pour chacun des formats unitaires

Le deuxième critère est fondé sur la recommandation de la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme de 1999, mise à jour en 2001, qui appuie l'ajout des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action au traitement des patients atteints d'asthme modéré lorsque les symptômes ne sont pas maîtrisés adéquatement en dépit d'une dose optimale de corticostéroïdes inhalés, surtout si les symptômes surviennent la nuit (1,2). La fréquence d'utilisation d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action jugée conforme a été fixée à deux (2) fois par jour, de façon régulière et aux doses recommandées pour chaque produit, ce qui correspond à une durée d'utilisation de 30 jours pour tous les formats unitaires à l'étude. Afin de prendre en considération les renouvellements hâtifs et tardifs, la durée de 30 jours a été élargie à un intervalle de renouvellement s'étendant de 25 à 35 jours. Le critère n° 2 a été appliqué dans les groupes de sujets qui avaient reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, soit dans les groupes 4 et 5. Ainsi,

- il y avait conformité avec le critère n° 2 lorsque la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action, dispensée au cours de la période de sélection de l'étude, a été renouvelée par une ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action de même dénomination commune, dans un intervalle compris entre 25 et 35 jours inclusivement;
- il y avait non-conformité avec le critère n° 2 lorsque la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action, dispensée au cours de la

période de sélection, a été renouvelée moins de 25 jours ou plus de 35 jours après son émission.

Lorsque la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action n'a pas été renouvelée au cours de la période de l'étude, elle a été considérée non conforme au critère n° 2.

Critère n° 3 :

Association quotidienne des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action avec des corticostéroïdes : présence continue de corticostéroïdes, administrés par inhalation, par voie orale ou par nébulisation, à chacun des 30 jours de la durée d'utilisation prévue d'un format unitaire d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action

Le troisième critère est fondé sur une recommandation de la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme selon laquelle le traitement par corticostéroïdes inhalés ne doit pas être interrompu chez les sujets recevant des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (1,2). Le critère n° 3 a été appliqué dans les groupes de sujets qui avaient reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, soit dans les groupes 4 et 5. Ainsi,

- il y avait conformité avec le critère n° 3 lorsqu'il y avait utilisation quotidienne et concomitante d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et d'un corticostéroïde administré par inhalation, par voie orale ou par nébulisation à chacun des 30 jours de la *durée d'utilisation prévue* de la première ordonnance de l'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action dispensée au cours de la période de sélection;
- il y avait non-conformité avec le critère n° 3 lorsque, au cours des 30 jours de la *durée d'utilisation prévue* de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action, il n'y a eu aucune ordonnance active de corticostéroïdes administrés par inhalation, par voie orale ou par nébulisation. Il y avait aussi non-conformité avec le critère n° 3 lorsqu'il y avait utilisation concomitante d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et d'un corticostéroïde (inhalé, oral ou nébulisé) pendant une partie seulement des 30 jours de la *durée d'utilisation prévue* de la première ordonnance d'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action dispensée au cours de la période de sélection.

Les ordonnances d'Advair® Diskus® ont été jugées automatiquement conformes à ce critère.

Critère n° 4 :

4A)

Durée d'utilisation prévue des antagonistes des récepteurs des leucotriènes : entre 25 et 35 jours pour une ordonnance mensuelle

4B)

Présence d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action avant la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes : présence d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action au cours des sept (7) mois précédant la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes

Le quatrième critère est fondé sur la position des membres du groupe de consensus qui ont participé à la mise à jour des recommandations en 2001, et qui sont d'avis que, faute de données probantes suffisantes, il n'était pas possible de promouvoir l'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes en monothérapie, dans la plupart des cas. En effet, dans les recommandations, on préconisait l'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes comme médicament de première intention chez les patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas utiliser de corticostéroïdes inhalés. Ces médicaments trouvent donc leur utilité principale comme traitement d'appoint et leur effet serait maximisé lorsqu'ils sont utilisés régulièrement. La *durée d'utilisation prévue* d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes utilisé de façon régulière aux doses recommandées est de 30 jours dans le cas d'une ordonnance mensuelle. Afin de prendre en considération les renouvellements hâtifs et tardifs, la durée de 30 jours a été élargie à un intervalle de renouvellement s'étendant de 25 à 35 jours. Le critère n° 4 (4A et 4B) a été appliqué dans le seul groupe de sujets dont l'ordonnance de référence était un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, soit dans le groupe 5. Ainsi,

- il y avait conformité avec le critère n° 4A lorsque la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, dispensée au cours de la période de sélection de l'étude, a été renouvelée par une ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes de même dénomination commune, dans un intervalle compris entre 25 et 35 jours inclusivement;
- il y avait non-conformité avec le critère n° 4A lorsque la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, dispensée au cours de la période de sélection, a été renouvelée moins de 25 jours ou plus de 35 jours après son émission.

Lorsque cette ordonnance n'a pas été renouvelée au cours de la période de l'étude, elle a été considérée non conforme au critère n° 4A.

La deuxième partie du critère découle de la prise en compte, à ce jour, des antagonistes des récepteurs des leucotriènes utilisés comme traitement d'appoint et d'usage préventif dans le traitement de l'asthme. Conséquemment, une médication visant à soulager les symptômes aigus, tel un agoniste β_2 inhalé à courte

durée d'action, devrait être présente dans la pharmacothérapie du patient traité avec un antagoniste des récepteurs des leucotriènes. Ainsi,

- il y avait conformité avec le critère n° 4B lorsque la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, dispensée au cours de la période de sélection de l'étude, a été précédée d'une ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action au cours des sept (7) mois (210 jours) qui ont précédé la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes;
- il y avait non-conformité avec le critère n° 4B lorsque la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, dispensée au cours de la période de sélection, n'a pas été précédée d'une ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action au cours des sept (7) mois (210 jours) qui ont précédé la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes.

Tableau 6
Résumé des quatre (4) critères de la RUM

RÉSUMÉ DES CRITÈRES DE LA RUM
Critère n° 1 Fréquence d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action : deux (2) inhalations par jour ou moins, exprimé en équivalent salbutamol.
Critère n° 2 Durée d'utilisation prévue des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action : entre 25 et 35 jours pour chacun des formats unitaires.
Critère n° 3 Association quotidienne des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action avec des corticostéroïdes : présence continue de corticostéroïdes, administrés par inhalation, par voie orale ou par nébulisation, à chacun des 30 jours de la <i>durée d'utilisation prévue</i> d'un format unitaire d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action.
Critère n° 4 A) Durée d'utilisation prévue des antagonistes des récepteurs des leucotriènes : entre 25 et 35 jours pour une ordonnance mensuelle. B) Présence d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action avant la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes : présence d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action au cours des sept (7) mois qui ont précédé la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes.

3.4 ANALYSES RELATIVES À CHACUN DES GROUPES DE SUJETS DE L'ÉTUDE

Cette section présente les différentes analyses qui ont été effectuées à partir des ordonnances des sujets des cinq (5) groupes formés pour les besoins de l'étude. Les groupes de sujets ont été définis à la section 3.1. L'explication des différents calculs effectués et la définition des critères ont été présentés respectivement dans les sections 3.2 et 3.3 de la méthodologie de l'étude. Le tableau 7 résume les critères et calculs qui ont été appliqués à chacun des cinq (5) groupes de sujets de l'étude.

Tableau 7
Critères et calculs appliqués à chacun des cinq (5) groupes de sujets de l'étude

Critères et calculs	Agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action			Agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action	Antagonistes des récepteurs des leucotriènes
	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5
Critère n° 1	✓	✓	✓		
Critère n° 2				✓	✓
Critère n° 3 ¹				✓	✓
Critère n° 4 (A et B)					✓
Doses quotidiennes moyennes de corticostéroïdes inhalés ²		✓			
Doses quotidiennes moyennes de corticostéroïdes inhalés, <i>au long de la période étudiée</i> ³				✓	✓
Pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés, <i>au long de la période étudiée</i> ⁴				✓	✓
Nombre quotidien moyen d'inhalations des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, <i>au long de la période étudiée</i> ⁵				✓	✓
1. Les ordonnances de corticostéroïdes inhalés, oraux et nébulisés ont été prises en considération. 2. Calculées entre les 2 ordonnances de corticostéroïdes inhalés qui étaient les plus près de l'ordonnance de l'agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action de référence. 3. Calculées entre la première et la dernière ordonnance de corticostéroïdes inhalés relevées dans la fenêtre d'observation de l'étude. 4. Les sujets qui possédaient des ordonnances de corticostéroïdes oraux ou nébulisés n'ont pas été exclus bien que seules les ordonnances de corticostéroïdes inhalés aient été comptabilisées. 5. Calculé entre la première et la dernière ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action relevées au cours de la période de l'étude.					

3.5 TRAITEMENT DES DONNÉES

Les données ont été extraites de la banque de la RAMQ par les techniciens et analystes en informatique du CRUM et du Conseil du médicament. Le langage de requête SQL ainsi que le progiciel Queryman ont été utilisés pour extraire les données de l'environnement informationnel situé sur le Terradata. Les progiciels Excel et Access ont été utilisés pour la mise en forme et le traitement des données.

Le test statistique du Chi-deux a été utilisé pour déterminer si les différences entre les groupes étaient significatives. L'erreur acceptée, représentée par le paramètre alpha, était de 0,05.



ans cette section, les données relatives à la description des sujets de l'étude sont d'abord présentées pour chacun des cinq (5) groupes de sujets, suivies de l'évaluation de l'utilisation des médicaments étudiés en fonction des quatre (4) critères explicites élaborés par le groupe d'experts, ce qui constitue le cœur de la RUM. Ces résultats sont ensuite comparés avec les taux de conformité obtenus dans la première RUM publiée en 1999. La section suivante est consacrée à la présentation de données relatives à l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et des corticostéroïdes inhalés dans les groupes 4 et 5, *au long de la période étudiée*. Par la suite, les données relatives à l'utilisation de l'Advair[®] Diskus[®], une formulation qui associe un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé, fait l'objet d'une section distincte. La dernière section de cette partie fait état des constats découlant des taux de conformité obtenus aux quatre (4) critères de cette RUM.

Au départ, 110 454 personnes ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte ou à longue durée d'action ou des antagonistes de récepteurs des leucotriènes ont été inclus dans la cohorte. Ces personnes étaient âgées entre 5 et 45 ans et étaient inscrites au régime d'assurance médicaments administré par la RAMQ entre le 1^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001. Des exclusions ont été appliquées à cette première cohorte afin de s'assurer de conserver dans l'étude les personnes dont la carte d'assurance maladie ainsi que l'admissibilité au régime étaient valides durant toute la période de l'étude. Les sujets décédés au cours de la période de l'étude ont été exclus. Pour ces raisons, 23 503 personnes ont été retirées de la cohorte de départ. Les sujets qui avaient reçu des ordonnances des médicaments à l'étude pour traiter des affections autres que l'asthme (fibrose kystique, MPOC, etc; voir section 3.1) ont aussi été exclus, soit 3 171 sujets additionnels.

Les 83 780 sujets restants ont d'abord été répartis en trois (3) grands groupes mutuellement exclusifs, soit les sujets qui avaient reçu :

- des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action (70 971 sujets),
- des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (8 550 sujets),
- des antagonistes de récepteurs des leucotriènes (4 259 sujets).

Des sujets ont par la suite été exclus suite à l'application de critères d'inclusion et d'exclusions relatifs aux ordonnances (voir section 3.1). Le groupe des sujets qui avaient reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action a été subdivisé en trois (3) groupes, ce qui a porté à cinq le nombre de groupe de sujets formés dans le cadre de cette étude.

4.1 DESCRIPTION DES SUJETS DE L'ÉTUDE

Les caractéristiques sociodémographiques des cinq (5) groupes de sujets inclus dans l'étude sont présentées dans cette section. Les sujets de chacun des cinq (5) groupes ont été répartis selon le groupe d'âge et le sexe, la discipline du prescripteur de l'ordonnance de référence et la région sociosanitaire au moment de la date de service de l'ordonnance de référence.

4.1.1 *Sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action : groupes 1, 2 et 3*

Les critères d'exclusion relatifs aux ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action ont été appliqués à l'ensemble des sujets dont l'ordonnance de référence était un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action, soit aux sujets des groupes 1, 2 et 3 de l'étude (section 3.1.1 et 3.1.2). Des 70 971 sujets qui ont reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, 28 181 sujets ont dû être retranchés de la cohorte de départ :

- 959 sujets parce qu'ils avaient reçu des ordonnances d'agonistes β_2 à courte durée d'action sous des formes pharmaceutiques autres qu'en aérosol oral (comprimés, solutions orales, solutions pour inhalation);
- 841 sujets pour des raisons directement liées aux ordonnances (quantité inscrite sur la demande de paiement du pharmacien différente de celle d'un format unitaire, deux (2) ordonnances le même jour, ordonnances de dénominations communes différentes);
- 813 sujets à cause de la présence d'ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (470) ou d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes (343);
- 11 280 sujets pour consommation de corticostéroïdes par voie orale ou par nébulisation;
- 14 288 sujets parce que leur consommation d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action se situait en dehors des périodes de sélection prévues dans l'étude.

À partir des 42 790 sujets restants, trois (3) groupes ont été formés selon que ces sujets avaient reçu ou non des ordonnances de corticostéroïdes inhalés. Ainsi, 2 816 sujets supplémentaires ont été retranchés de la cohorte pour des raisons liées aux ordonnances des corticostéroïdes inhalés : deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés à la même date de service, ordonnances se trouvant à l'extérieur des périodes de sélection de l'étude, quantité inscrite sur la demande de paiement du pharmacien différente de celle d'un format unitaire, dose quotidienne de corticostéroïdes inhalés estimée supérieure à 1 000 $\mu\text{g}/\text{jour}$ chez les 12 ans et plus et supérieure à 800 $\mu\text{g}/\text{jour}$ chez les moins de 12 ans.

Les 39 974 sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action qui restaient ont été répartis dans les groupes 1, 2 et 3 de la façon suivante :

- groupe 1 : 17 582 sujets ;
- groupe 2 : 9 740 sujets ;
- groupe 3 : 12 652 sujets.

4.1.1.1 Groupe 1 : sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sans corticostéroïdes inhalés

Les 17 582 sujets du groupe 1, qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sans corticostéroïdes inhalés au cours de la période de sélection se répartissaient ainsi : 58,1 % étaient de sexe féminin, 3,7 % étaient âgés entre 5 et 6 ans, 9,6 % étaient âgés entre 7 et 11 ans, 14,3 % entre 12 et 18 ans et enfin, 72,5 % entre 19 et 45 ans. Il y avait relativement plus de garçons que de filles chez les sujets âgés entre 5 et 18 ans et inversement, plus de filles que de garçons dans le groupe des sujets âgés entre 19 et 45 ans (tableau 8).

Parmi les 17 582 sujets du groupe 1, 7 574 sujets (43,1 %) ont reçu deux (2) ordonnances ou plus d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action au cours de la période de l'étude. Leur répartition selon l'âge et le sexe présentait les mêmes caractéristiques que celles du groupe entier.

Dans le groupe 1, 10 008 sujets (56,9 %) n'ont reçu qu'une seule ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action au cours de la période d'étude.

Tableau 8
Âge et sexe des sujets du groupe 1 : agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sans association avec un corticostéroïde inhalé

Groupe d'âge (ans)	Sujets du groupe 1											
	Ensemble des sujets (au moins 1 ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action)						2 ordonnances ou plus d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action					
	Femmes		Hommes		Total		Femmes		Hommes		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
5 - 6	285	2,8	359	4,9	644	3,7	96	2,4	126	3,6	222	2,9
7 - 11	750	7,3	933	12,7	1 683	9,6	252	6,2	325	9,2	577	7,6
12 - 18	1 420	13,9	1 093	14,9	2 513	14,3	483	12,0	462	13,1	945	12,5
19 - 45	7 768	76,0	4 974	67,6	12 742	72,5	3 209	79,4	2 621	74,2	5 830	77,0
Total	10 223	58,1	7 359	41,9	17 582	100,0	4 040	53,3	3 534	46,7	7 574	100,0

Les ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action des sujets du groupe 1 ont été prescrites par des omnipraticiens (médecine générale) dans une proportion de 87,8 %, par des pédiatres dans une proportion de 5,4 % et par des pneumologues dans une proportion de 1,3 %. Seulement 0,6 % des ordonnances ont été prescrites par des allergologues et immunologistes et 5,0 % des ordonnances, par l'ensemble des autres spécialistes (tableau 9).

Tableau 9
Répartition des sujets des groupes 1, 2 et 3 : agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, selon la discipline du prescripteur

Discipline du prescripteur ¹	Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Médecine générale	15 435	87,8 ²	7 571	77,7 ³	10 631	84,0 ⁴	33 637	84,1
Pédiatrie	941	5,4 ²	1 449	14,9 ³	1 327	10,5 ⁴	3 717	9,3
Pneumologie	223	1,3 ²	282	2,9 ³	170	1,3 ⁴	675	1,7
Allergie et immunologie clinique	109	0,6 ²	104	1,1 ³	44	0,3 ⁴	257	0,6
Autres spécialités	874	5,0 ²	334	3,4 ³	480	3,8 ⁴	1 688	4,2
Total	17 582	100,0	9 740	100,0	12 652	100,0	39 974	100,0

1. Prescripteur de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action pendant la période de l'étude.
2. $p < 0,01$; 3. $p < 0,01$; 4. $p < 0,01$.

Plus de 50 % des sujets détenteurs des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action se trouvaient dans les trois (3) régions sociosanitaires les plus peuplées de la province, soit Montréal-Centre (26,8 %), la Montérégie (15,9 %) et la région de Québec (8,4 %). Ces données ne doivent pas être interprétées comme des indicateurs de la prévalence de l'asthme dans les différentes régions du Québec puisqu'elles ne tiennent pas compte des divers facteurs qui peuvent influencer la prévalence de cette maladie (type de clientèle, taux de pauvreté, type d'activités économiques, etc.). Le tableau 10 présente la répartition des sujets des groupes 1, 2 et 3 selon la région sociosanitaire des sujets.

4.1.1.2 Groupe 2 : sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avec au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés

Les 9 740 sujets du groupe 2, qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avec au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés durant l'étude, se répartissaient ainsi : 54,1 % étaient de sexe féminin, 13,4 % étaient âgés entre 5 et 6 ans, 25,5 % entre 7 et 11 ans, 15,5 % entre 12 et 18 ans, et 45,6 % entre 19 et 45 ans. Comme pour le groupe 1, la proportion de garçons était plus élevée dans tous les groupes d'âge compris entre 5 et 18 ans et la proportion de femmes était plus élevée chez les sujets âgés entre 19 et 45 ans (55,4 % de femmes contre 34,0 % d'hommes) (tableau 11).

Tableau 10
Répartition des sujets des groupes 1, 2 et 3 : agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action,
selon la région sociosanitaire

Région sociosanitaire (RSS) ¹	Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Bas-Saint-Laurent (01)	564	3,2	385	4,0	463	3,7	1 412	3,5
Saguenay-Lac-Saint-Jean (02)	792	4,5	532	5,5	711	5,6	2 035	5,1
Québec (03)	1 478	8,4	813	8,3	1 021	8,1	3 312	8,3
Mauricie-Bois-Francis (04)	1 011	5,8	599	6,1	835	6,6	2 445	6,1
Estrie (05)	566	3,2	293	3,0	331	2,6	1 190	3,0
Montréal-Centre (06)	4 710	26,8	2 281	23,4	2 757	21,8	9 748	24,4
Outaouais (07)	1 039	5,9	469	4,8	554	4,4	2 062	5,2
Abitibi-Témiscamingue (08)	408	2,3	251	2,6	307	2,4	966	2,4
Côte-Nord (09)	211	1,2	126	1,3	200	1,6	537	1,3
Nord-du-Québec (10)	29	0,2	12	0,1	28	0,2	69	0,2
Gaspésie-Iles-de-la-Madeleine (11)	406	2,3	305	3,1	422	3,3	1 133	2,8
Chaudière-Appalaches (12)	723	4,1	340	3,5	560	4,4	1 623	4,1
Laval (13)	693	3,9	328	3,4	471	3,7	1 492	3,7
Lanaudière (14)	896	5,1	630	6,5	810	6,4	2 336	5,8
Laurentides (15)	1 185	6,7	770	7,9	920	7,3	2 875	7,2
Montréal (16)	2 794	15,9	1 574	16,2	2 218	17,5	6 586	16,5
Région indéterminée	77	0,4	32	0,3	44	0,3	153	0,4
Total	17 582	100,0	9 740	100,0	12 652	100,0	39 974	100,0
1. RSS de résidence du sujet à la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action pendant la période de l'étude.								

Parmi les 9 740 sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action en association avec au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés au cours de la durée de l'étude, 6 455 sujets (66,3 %) ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action. Leur répartition selon l'âge et le sexe était comparable à celle des 9 740 sujets du groupe 2 entier (tableau 11). Dans le groupe 2, 3 285 sujets (33,7 %) n'ont reçu qu'une seule ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action au cours de la période d'étude.

Les omnipraticiens étaient de loin ceux qui avaient prescrit le plus grand nombre d'ordonnances, soit 77,7 %, suivis des pédiatres (14,9 %), des pneumologues (2,9 %), des allergologues et immunologistes (1,1 %) et des autres spécialités regroupées (3,4 %) (tableau 9).

Il y avait plus de sujets dans les régions sociosanitaires les plus peuplées, soit Montréal-Centre (23,4 %), la Montérégie (16,2 %) et Québec (8,3 %) (tableau 10).

Tableau 11
Âge et sexe des sujets du groupe 2 : agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action
avec au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés

Groupe d'âge (ans)	Sujets du groupe 2											
	Ensemble des sujets (au moins 1 ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action)						2 ordonnances ou plus d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action					
	Femmes		Hommes		Total		Femmes		Hommes		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
5 - 6	553	10,5	750	16,8	1 303	13,4	346	10,2	480	15,7	826	12,8
7 - 11	1 033	19,6	1 453	32,5	2 486	25,5	618	18,1	888	29,1	1 506	23,3
12 - 18	763	14,5	748	16,7	1 511	15,5	490	14,4	527	17,3	1 017	15,8
19 - 45	2 918	55,4	1 522	34,0	4 440	45,6	1 951	57,3	1 155	37,9	3 106	48,1
Total	5 267	54,1	4 473	45,9	9 740	100,0	3 405	52,7	3 050	47,3	6 455	100,0

4.1.1.3 Groupe 3 : agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avec une seule ordonnance de corticostéroïdes inhalés

Les 12 652 sujets du groupe 3, qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avec une seule ordonnance de corticostéroïdes inhalés durant la période de l'étude, se répartissaient ainsi : 57,1 % étaient de sexe féminin, 10,9 % étaient âgés entre 5 et 6 ans, 19,5 % étaient âgés entre 7 et 11 ans, 15,7 % entre 12 et 18 ans et 53,9 %, entre 19 et 45 ans. Comme pour les groupes 1 et 2, la proportion de garçons était plus élevée dans tous les groupes d'âge compris entre 5 et 18 ans et la proportion de femmes était plus forte dans le groupe des sujets âgés entre 19 et 45 ans (63,8 % de femmes contre 40,7 % d'hommes) (tableau 12).

Parmi les 12 652 sujets du groupe 3, seulement 2 967 sujets (23,5 %) ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action. Leur répartition selon l'âge et le sexe présentaient les mêmes caractéristiques que celles du groupe entier (tableau 12). Dans le groupe 3, 9 685 sujets (76,5 %) n'ont reçu qu'une seule ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action au cours de la période d'étude.

Comme pour les sujets des groupes 1 et 2, les omnipraticiens étaient de loin ceux qui avaient prescrit le plus grand nombre d'ordonnances soit 84,0 %, suivis des pédiatres (10,5 %), des pneumologues (1,3 %) et des allergologues et immunologistes (0,3 %) et des autres spécialités regroupées (3,8 %) (tableau 9).

Comme pour les groupes 1 et 2, il y avait plus de sujets dans les régions sociosanitaires les plus peuplées, soit Montréal-Centre (21,8 %), la Montérégie (17,5 %) et Québec (8,1 %) (tableau 10).

Tableau 12
Âge et sexe des sujets du groupe 3 : agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action
avec une seule ordonnance de corticostéroïdes inhalés

Groupe d'âge (ans)	Sujets du groupe 3											
	Ensemble des sujets (au moins 1 ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action)						2 ordonnances ou plus d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action					
	Femmes		Hommes		Total		Femmes		Hommes		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
5 - 6	574	7,9	808	14,9	1 382	10,9	92	5,7	162	12,0	254	8,6
7 - 11	1 028	14,2	1 435	26,5	2 463	19,5	170	10,5	291	21,5	461	15,5
12 - 18	1 018	14,1	971	17,9	1 989	15,7	221	13,7	219	16,2	440	14,8
19 - 45	4 608	63,8	2 210	40,7	6 818	53,9	1 130	70,1	682	50,4	1 812	61,1
Total	7 228	57,1	5 424	42,9	12 652	100,0	1 613	54,4	1 354	45,6	2 967	100,0

4.1.1.4 Synthèse des résultats relatifs aux trois (3) groupes de sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action

Au cours de l'étude, 39 974 sujets ont reçu au moins une ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action. Parmi ces sujets, 22 978 (57,5 %) n'ont reçu qu'une seule ordonnance et 16 996 (42,5 %) en ont reçu au moins deux (2). Parmi ces 39 974 sujets, 17 582 (44,0 %) n'ont reçu aucune ordonnance de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude (sujets du groupe 1) (tableau 13).

Parmi les 16 996 sujets qui ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action au cours de la période, 6 870 sujets (40,4 %) en ont reçu deux (2), 6 911 sujets (40,7 %) en ont reçu entre 3 et 6, 1 587 sujets (9,3 %) entre 7 et 9, et seulement 1 628 sujets (9,6 %) en ont reçu plus de 10 au cours de la période de l'étude.

La méthode d'administration des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action la plus utilisée a été l'aérosol oral chez 87,4 % des sujets des trois (3) groupes (groupe 1 : 87,4 %; groupe 2 : 89,1 %; groupe 3 : 86,1 %), suivie du turbuhaler (10,8 %), du diskhaler (2,1 %) et du rotahaler (0,2 %).

Tableau 13
Répartition des sujets des groupes 1, 2 et 3 selon le nombre d'ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action reçues au cours de la période de l'étude

Ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action (nombre d'ordonnances)	Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Une seule	10 008	56,9	3 285	33,7	9 685	76,5	22 978	57,5
Deux ou plus	7 574	43,1	6 455	66,3	2 967	23,5	16 996	42,5
Total	17 582	44,0	9 740	24,4	12 652	31,7	39 974	100,0

4.1.2 Sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action : Groupe 4

Les critères d'exclusion concernant les ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action ont été appliqués aux sujets dont l'ordonnance de référence était un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action, soit aux sujets du groupe 4 de l'étude (section 3.1.3). Des 8 550 sujets retenus dans la cohorte de départ, 1 257 ont dû être retranchés :

- 168 sujets pour des raisons directement reliées aux ordonnances (quantité inscrite sur la demande de paiement du pharmacien différente de celle d'un format unitaire, deux (2) ordonnances le même jour, ordonnances de dénominations communes différentes);
- 183 sujets à cause de la présence d'ordonnance d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes;
- 906 sujets parce que leur consommation d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action se situait en dehors des périodes de sélection des ordonnances prévues dans l'étude.

Les 7 293 sujets retenus pour faire partie du groupe 4, soit ceux qui avaient reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action se répartissaient ainsi : 59,3 % étaient de sexe féminin, 1,8 % étaient âgés entre 5 et 6 ans, 6,4 % entre 7 et 11 ans, 12,0 % entre 12 et 18 ans et 79,8 % entre 19 et 45 ans. La proportion de garçons était plus élevée dans tous les groupes d'âge compris entre 5 et 18 ans et la proportion de femmes était plus élevée dans le groupe des sujets âgés entre 19 et 45 ans (83,4 % de femmes contre 74,7 % d'hommes) (tableau 14).

Parmi les 7 293 sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, 3 607 (49,5 %) possédaient au moins deux (2) ordonnances, au cours de la période de l'étude. Leur répartition selon l'âge et le sexe était comparable à celle des 7 293 sujets du groupe 4 entier (tableau 14). Dans le groupe 4, 3 686 sujets (50,5 %) n'ont reçu qu'une seule ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action au cours de la période d'étude.

Tableau 14
Âge et sexe des sujets du groupe 4 : agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action

Groupe d'âge (ans)	Sujets du groupe 4											
	Ensemble des sujets (au moins 1 ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action)						2 ordonnances ou plus d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action					
	Femmes		Hommes		Total		Femmes		Hommes		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
5 - 6	65	1,5	67	2,3	132	1,8	31	1,5	19	1,2	50	1,4
7 - 11	196	4,5	269	9,1	465	6,4	68	3,4	108	6,7	176	4,9
12 - 18	458	10,6	415	14,0	873	12,0	170	8,5	197	12,3	367	10,2
19 - 45	3 606	83,4	2 217	74,7	5 823	79,8	1 735	86,6	1 279	79,8	3 014	83,6
Total	4 325	59,3	2 968	40,7	7 293	100,0	2 004	55,6	1 603	44,4	3 607	100,0

Les sujets du groupe 4 étaient présumés atteints d'asthme modéré à grave. La majorité d'entre eux ont été traités par des omnipraticiens (79,7 %) et des pneumologues (10,9 %). Les autres ont été traités par des pédiatres (4,8 %), des allergologues et immunologistes (1,5 %) et par d'autres spécialistes (3,2 %) (tableau 15).

Tableau 15
Répartition des sujets du groupe 4 : agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, selon la discipline du prescripteur

Discipline du prescripteur ¹	Sujets du groupe 4	
	Nombre de sujets (N)	Pourcentage (%)
Médecine générale	5 812	79,7
Pédiatrie	349	4,8
Pneumologie	795	10,9
Allergie et immunologie clinique	106	1,5
Autres spécialités	231	3,2
Total	7 293	100,0
1. Prescripteur de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action pendant la période de l'étude.		

Plus de 50 % des sujets détenteurs des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action se trouvaient dans les trois (3) régions sociosanitaires les plus peuplées de la provinces soit Montréal-Centre (21,2 %), la Montérégie (15,2 %) et la région de Québec (13,3 %) (tableau 16).

Tableau 16
Répartition des sujets du groupe 4 : agonistes β_2 inhalés
à longue durée d'action, selon la région sociosanitaire du sujet

Région sociosanitaire (RSS) ¹	Nombre de sujets (N)	Pourcentage (%)
Bas-Saint-Laurent (01)	208	2,9
Saguenay-Lac-Saint-Jean (02)	624	8,6
Québec (03)	968	13,3
Mauricie-Bois-Francs (04)	511	7,0
Estrie (05)	161	2,2
Montréal-Centre (06)	1 544	21,2
Outaouais (07)	263	3,6
Abitibi-Témiscamingue (08)	128	1,8
Côte-Nord (09)	135	1,9
Nord-du-Québec (10)	14	0,2
Gaspésie-Iles-de-la-Madeleine (11)	157	2,2
Chaudière-Appalaches (12)	400	5,5
Laval (13)	265	3,6
Lanaudière (14)	310	4,3
Laurentides (15)	475	6,5
Montréal (16)	1 106	15,2
Région indéterminée	24	0,3
Total	7 293	100,0
1. RSS de résidence du sujet à la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action pendant la période de l'étude.		

Parmi les quatre (4) dénominations communes d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action à l'étude, le salmétérol/fluticasone (Advair® Diskus®) a la particularité d'inclure, dans sa formulation, un corticostéroïde inhalé. Cette distinction a fait en sorte que les sujets qui avaient des ordonnances de ce médicament ont été, dans certains cas, traités séparément des sujets dont les ordonnances appartenaient aux deux (2) autres dénominations communes d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (par exemple pour le critère n° 3, section 4.2.3). Parmi les 3 686 sujets du groupe 4 qui possédaient une seule ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, 2 461 sujets (66,8 %) avaient, comme première ordonnance au cours de la période de l'étude (ordonnance de référence) de l'Advair® Diskus® et 1 225 sujets (33,2 %) avaient un des deux (2) autres agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. Des 3 607 sujets qui possédaient au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, 1 991 sujets (55,2 %) avaient de l'Advair® Diskus® et 1 616 sujets (44,8 %), un des deux (2) autres agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, comme première ordonnance dans la période de l'étude. Des données relatives à l'utilisation de l'Advair® Diskus® sont présentées à la section 4.5.

Ainsi, parmi les 7 293 sujets du groupe 4, 4 452 sujets avaient de l'Advair® Diskus® comme première ordonnance au cours de la période de l'étude. Les 2 841 sujets restants possédaient donc un des deux (2) autres agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (tableau 17). Les 2 841 sujets du groupe 4 sans Advair® Diskus® étaient des femmes dans une proportion de 59,5 %. Leur répartition selon l'âge et le sexe présentaient à peu près les mêmes caractéristiques que celles du groupe 4 entier (tableaux 14 et 17). Ces sujets ont été majoritairement traités par les omnipraticiens (73,6 %) et des pneumologues (15,7 %). Les autres ont été traités par des pédiatres (4,7 %), des allergologues et immunologistes (1,9 %) et d'autres spécialistes (4,1 %) (tableau 18).

Tableau 17

**Âge et sexe des sujets du groupe 4 (sans Advair® Diskus®) :
agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus®**

Groupe d'âge (ans)	Femmes		Hommes		Total	
	Nombre de sujets	Pourcentage (%)	Nombre de sujets	Pourcentage (%)	Nombre de sujets	Pourcentage (%)
	(N)		(N)		(N)	
5 - 6	28	1,7	34	3,0	62	2,2
7 - 11	74	4,4	89	7,7	163	5,7
12 - 18	166	9,8	148	12,9	314	11,1
19 - 45	1 423	84,2	879	76,4	2 302	81,0
Total	1 691	59,5	1 150	40,5	2 841	100,0

Tableau 18

**Répartition des sujets du groupe 4 (sans Advair® Diskus®) :
agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action
autres que l'Advair® Diskus®, selon la discipline du prescripteur**

Discipline du prescripteur ¹	Sujets du groupe 4 sans Advair® Diskus®	
	Nombre de sujets (N)	Pourcentage (%)
Médecine générale	2 090	73,6
Pédiatrie	134	4,7
Pneumologie	447	15,7
Allergie et immunologie clinique	53	1,9
Autres spécialités	117	4,1
Total	2 841	100,0
1. Prescripteur de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action autre que l'Advair® Diskus®, pendant la période de l'étude.		

Comme les sujets dont l'ordonnance de référence était de l'Advair® Diskus® ont été considérés comme satisfaisant automatiquement au critère n° 3, le taux de conformité à ce critère a été présenté chez les sujets du groupe 4 dont l'ordonnance de référence est un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action autre que l'Advair® Diskus® puis, dans le groupe 4 en entier. Les données des tableaux 17 et 18 sont donc celles qui ont été utilisées pour décrire la population globale des sujets du groupe 4, lorsque nous n'avons pas considéré l'Advair® Diskus® parmi les ordonnances de référence, pour le calcul des taux de conformité avec le critère n° 3 (section 4.2.3.1).

Le tableau 19 présente la répartition des 7 293 sujets du groupe 4 selon les classes de médicaments reçus par les sujets de ce groupe *au long de la période de l'étude*. Il s'agit d'un portrait global des 7 293 sujets du groupe 4, qui ne tient pas compte des exclusions qui devront être faites pour effectuer certains calculs dans certains des sous-groupes (voir sections 4.1.2.1 et 4.1.2.2 ; 4.4.1.1, 4.4.2.1 et 4.4.3.1). Des 7 293 sujets ayant reçu un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action, 1 985 (27,2 %) n'ont reçu aucun des autres médicaments étudiés *au long de la période de l'étude*. Parmi les autres sujets, 649 d'entre eux (8,9 %) ont reçu également des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action uniquement et 1 583 (21,7 %) ont reçu aussi des corticostéroïdes uniquement, administrés par inhalation, par voie orale ou par nébulisation (dont 729 sujets avaient de l'Advair® Diskus® comme première ordonnance et 854 sujets, un des deux (2) autres agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action). Aussi, 3 076 sujets (42,2 %) ont reçu les trois (3) classes de médicaments à la fois. Seuls les 3 725 sujets (51,1 %) que totalisaient les deux (2) derniers regroupements de sujets du tableau 19 ont présenté des bonnes associations de médicaments *au long de la période étudiée*. Toutefois, cette information ne rend compte ni de la posologie quotidienne ni de la durée de l'utilisation de ces médicaments, ce qui pourrait encore diminuer le nombre de sujets pour lesquels nous présumons une utilisation adéquate de ces médicaments (tableau 19).

Parmi les 7 293 sujets du groupe 4, les 4 659 sujets (les 1 583 sujets et les 3 076 sujets des deuxième et quatrième lignes du tableau 19) qui ont reçu des corticostéroïdes avec leur agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action se répartissaient ainsi, selon la voie d'administration du corticostéroïde : 2 684 sujets (57,6 %) n'ont reçu que des corticostéroïdes inhalés *au long de la période étudiée*, 471 sujets (10,1 %) n'ont reçu que des corticostéroïdes oraux, 9 sujets (0,2 %) n'ont reçu que des corticostéroïdes nébulisés ou nébulisés et inhalés et 1 495 sujets (32,1 %) ont reçu des corticostéroïdes nébulisés et oraux ou des corticostéroïdes nébulisés, oraux et inhalés *au long de la période étudiée* (les ordonnances d'Advair® Diskus® ont été incluses avec les agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action).

4.1.2.1 Sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action parmi les sujets du groupe 4

L'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action chez les sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action a été examinée tout au

Tableau 19
Répartition des sujets du groupe 4 : agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, selon la classe de médicaments reçus, au long de la période étudiée

Classe de médicaments	Nombre de sujets (N)	Pourcentage (%)
Agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action seulement : - LA autres que l'Advair [®] Diskus [®] - Advair [®] Diskus [®]	1 985 286 1 699	27,2
Agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et corticostéroïdes ¹ seulement : - LA autres que Advair [®] Diskus [®] - Advair [®] Diskus [®]	1 583 854 729	21,7
Agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action seulement : - LA autres que Advair [®] Diskus [®] - Advair [®] Diskus [®]	649 93 556	8,9
Agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et corticostéroïdes ¹ : - LA autres que Advair [®] Diskus [®] - Advair [®] Diskus [®]	3 076 1 608 1 458	42,2
Total - LA autres que Advair [®] Diskus [®] - Advair [®] Diskus [®]	7 293 2 841 4 442	100,0
1. Administrés par inhalation, par voie orale ou par nébulisation. LA : agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action.		

long de la période étudiée (section 4.4.1.1). Parmi les 7 293 sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, 288 ont été exclus parce qu'ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion formulés aux sections 3.1.1 et 3.1.2 concernant les ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action :

- 122 sujets ont été exclus parce qu'ils avaient reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sous des formes autres qu'inhalée;
- 166 sujets ont été exclus pour des raisons directement reliées aux ordonnances (quantité inscrite sur la demande de paiement du pharmacien différente de celle d'un format unitaire, deux (2) ordonnances le même jour, ordonnances de dénominations communes différentes).

De plus, parmi les 7 293 sujets du groupe 4, 3 510 sujets (48,1 %) n'ont pas reçu d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action au cours de la période de l'étude. Ainsi, parmi les 3 495 sujets restants, 1 274 sujets (36,5 %) ne possédaient

qu'une seule ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et 2 221 sujets (65,3 %) en possédaient au moins deux (2).

Le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action a été calculé, *au long de la période étudiée*, chez les 2 221 sujets du groupe 4 qui possédaient au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action dans la période de l'étude (section 4.4.1.1).

Le calcul du nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action a aussi été effectué chez les sujets dont l'utilisation de l'Advair® Diskus® n'était pas conforme au critère n° 2 (section 4.4.1.1).

4.1.2.2 Sujets ayant reçu des corticostéroïdes inhalés parmi les sujets du groupe 4

L'utilisation des corticostéroïdes chez les sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action a été examinée tout au long de la période étudiée. Les calculs de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés ainsi que du pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés ont été effectués au long de la période de l'étude (sections 4.4.2 et 4.4.3).

Calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés au long de la période étudiée

Parmi les 7 293 sujets du groupe 4 qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, 1 975 ont été exclus parce qu'ils possédaient des ordonnances de corticostéroïdes sous des formes autres que inhalés (formes orale ou nébulisée), 111 ont été exclus pour des raisons liées aux ordonnances de corticostéroïdes inhalés (deux (2) ordonnances le même jour, quantité différente du format unitaire, ordonnance de corticostéroïde en dehors de la période de sélection). De plus, 2 634 sujets ne possédaient aucune ordonnance de corticostéroïdes inhalés. Le sous-groupe de sujets du groupe 4 qui avaient reçu des corticostéroïdes inhalés uniquement comptait donc 2 573 sujets.

Parmi les 2 573 sujets restants du groupe 4, 851 sujets (33,1 %) possédaient une seule ordonnance de corticostéroïdes inhalés dans la période de l'étude et 1 722 sujets (66,9 %) en possédaient au moins deux (2). Parmi ces 1 722 sujets, 579 sujets avaient de l'Advair® Diskus® comme première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et 1 143 sujets avaient une de deux (2) autres dénominations communes d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action.

La dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés a été calculée, *au long de la période étudiée*, chez les 1 722 sujets du groupe 4 qui possédaient au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes uniquement sous forme inhalée dans la période de l'étude (section 4.4.2.1).

Pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés au long de la période étudiée

Parmi les 7 293 sujets du groupe 4, 4 543 sujets n'ont pas été considérés dans le calcul du pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés *au long de la période étudiée* :

- 2 634 sujets ne possédaient pas d'ordonnance de corticostéroïdes, inhalés, oraux ou nébulisés;
- 472 sujets n'avaient pas d'ordonnance de corticostéroïdes inhalés (corticostéroïdes oraux uniquement ou nébulisés uniquement);
- 1 437 sujets possédaient des ordonnances de corticostéroïdes inhalés qui se situaient avant la date de service de leur première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action.

Parmi les 2 750 sujets restants du groupe 4 qui ont reçu des ordonnances de corticostéroïdes inhalés (avec ou sans autres formes de corticostéroïdes au cours de la période), 1 985 sujets (72,2 %) avaient un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action autre que l'Advair® Diskus® comme première ordonnance et 765 (27,8 %) avaient de l'Advair® Diskus® comme première ordonnance.

Le pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés a été calculé, *au long de la période de l'étude*, chez les 2 750 sujets du groupe 4 qui ont reçu des ordonnances de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude (section 4.4.3.1).

4.1.3 Sujets ayant reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes: Groupe 5

Les critères d'exclusion concernant les ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes ont été appliqués chez les sujets dont l'ordonnance de référence était un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, soit chez les sujets du groupe 5 de l'étude (section 3.1.4). Des 4 259 sujets retenus dans la cohorte de départ, 651 sujets ont dû être retranchés :

- 96 sujets ont été exclus pour des raisons directement reliées aux ordonnances (quantité inscrite sur la demande de paiement du pharmacien différente de celle d'un format unitaire, deux (2) ordonnances le même jour, ordonnances de dénominations communes différentes);
- 555 sujets ont été exclus parce que leur consommation d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action se situait en dehors des périodes de sélection prévues dans l'étude.

Les 3 608 sujets qui ont reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes se répartissaient ainsi : 53,0 % étaient de sexe féminin, 11,2 % étaient âgés entre 5 et 6 ans, 24,1 % entre 7 et 11 ans, 15,2 % entre 12 et 18 ans et enfin, 49,5 % entre 19 et 45 ans. Il y avait relativement plus de garçons que de filles chez les

sujets âgés entre 5 et 18 ans; seul le groupe des 19 à 45 ans comptait une majorité de femmes (58,6 % de femmes contre 39,3 % d'hommes) (tableau 20).

Parmi les 3 608 sujets qui ont reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes, 1 109 sujets (30,7 %) ne possédaient qu'une seule ordonnance et 2 499 sujets (69,3 %) en possédaient au moins deux (2). Leur répartition selon l'âge et le sexe présentait les mêmes caractéristiques que celles du groupe entier (tableau 20).

Tableau 20
Âge et sexe des sujets du groupe 5 : antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Groupe d'âge (ans)	Sujets du groupe 5											
	Ensemble des sujets (au moins 1 ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes)						2 ordonnances ou plus d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes					
	Femmes		Hommes		Total		Femmes		Hommes		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
5 - 6	164	8,6	240	14,2	404	11,2	93	7,2	161	13,4	254	10,2
7 - 11	369	19,3	501	29,5	870	24,1	269	20,7	371	30,9	640	25,6
12 - 18	258	13,5	289	17,0	547	15,2	165	12,7	198	16,5	363	14,5
19 - 45	1 121	58,6	666	39,3	1 787	49,5	772	59,4	470	39,2	1 242	49,7
Total	1 912	53,0	1 696	47,0	3 608	100,0	1 299	52,0	1 200	48,0	2 499	100,0

La majorité des sujets du groupe 5 ont été traités par des omnipraticiens (58,4 %) et des pédiatres (24,4 %). Les autres ont été traités par des pneumologues (9,6 %), des allergologues et immunologistes (3,1 %) et d'autres spécialistes (4,4 %) (tableau 21).

Tableau 21
**Répartition des sujets du groupe 5 :
antagonistes des récepteurs des leucotriènes,
selon la discipline du prescripteur**

Discipline du prescripteur ¹	Sujets du groupe 5	
	Nombre de sujets (N)	Pourcentage (%)
Médecine générale	2 108	58,4
Pédiatrie	882	24,4
Pneumologie	347	9,6
Allergie et immunologie clinique	111	3,1
Autres spécialités	160	4,4
Total	3 608	100,0
1. Prescripteur de la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes pendant la période de l'étude.		

Près de 50 % des sujets détenteurs des ordonnances antagonistes des récepteurs des leucotriènes se retrouvaient dans les trois (3) régions sociosanitaires les plus peuplées de la province soit Montréal-Centre (22,9 %), la Montérégie (15,6 %) et la région de Québec (9,7 %) (tableau 22).

Tableau 22
Répartition des sujets du groupe 5 : antagonistes des récepteurs
des leucotriènes, selon la région sociosanitaire du sujet

Région sociosanitaire (RSS) ¹	Nombre de sujets (N)	Pourcentage (%)
Bas-Saint-Laurent (01)	81	2,2
Saguenay-Lac-Saint-Jean (02)	313	8,7
Québec (03)	350	9,7
Mauricie-Bois-Francs (04)	262	7,3
Estrie (05)	73	2,0
Montréal-Centre (06)	825	22,9
Outaouais (07)	168	4,7
Abitibi-Témiscamingue (08)	89	2,5
Côte-Nord (09)	51	1,4
Nord-du-Québec (10)	7	0,2
Gaspésie-Iles-de-la-Madeleine (11)	85	2,4
Chaudière-Appalaches (12)	160	4,4
Laval (13)	111	3,1
Lanaudière (14)	181	5,0
Laurentides (15)	283	7,8
Montérégie (16)	563	15,6
Région indéterminée	6	0,2
Total	3 608	100,0
1. RSS de résidence du sujet à la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes pendant la période de l'étude.		

Le tableau 23 présente la répartition des 3 608 sujets qui ont reçu un antagoniste des récepteurs des leucotriènes comme première ordonnance au cours de la période d'étude. Il s'agit d'un portrait global des sujets du groupe 5, qui ne tient pas compte des exclusions requises pour effectuer certains calculs dans certains sous-groupes (voir sections 4.1.3.1 à 4.1.3.3; 4.4.1.2, 4.4.2.2 et 4.4.3.2). Il est à noter que 263 sujets (7,3 %) n'ont reçu aucun autre médicament au cours de la période d'étude. Parmi les autres, 213 sujets (5,9 %) n'ont reçu que des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, 45 sujets (1,2 %) n'ont reçu que des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et 177 sujets (4,9 %) n'ont reçu que des corticostéroïdes inhalés, oraux ou nébulisés avec leur ordonnance d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes. Au total, 1 036 sujets (28,7 %) ont reçu des médicaments des quatre (4) classes au cours de la période d'étude.

Tableau 23
Répartition des sujets du groupe 5 : antagonistes des récepteurs
des leucotriènes, selon la classe de médicaments reçus,
au long de la période étudiée

Classe de médicaments	Nombre de sujets (N)	Pourcentage (%)
Antagonistes des récepteurs des leucotriènes seulement (AL)	263	7,3
AL et agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action (CA) seulement	213	5,9
AL et agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (LA) seulement ¹	45	1,2
AL et corticostéroïdes ² seulement	177	4,9
AL et CA et LA ¹	80	2,2
AL et CA et corticostéroïdes ²	1 729	47,9
AL et LA ¹ et corticostéroïdes ²	65	1,8
AL et CA et LA ¹ et corticostéroïdes ²	1 036	28,7
Total	3 608	100,0
AL= antagonistes des récepteurs des leucotriènes; LA= agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action; CA= agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action. 1. Les ordonnances d'Advair® Diskus® sont incluses dans les ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. 2. Administrés par inhalation, par voie orale ou par nébulisation.		

4.1.3.1 Sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action parmi les sujets du groupe 5

Nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action au long de la période étudiée

L'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action chez les sujets qui ont reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes a été examinée tout *au long de la période étudiée* (section 4.4.1.2). Parmi les 3 608 sujets qui ont reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes, 1 402 ont été exclus parce qu'ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion formulés à la section 3.1.1 et 3.1.2 concernant les ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action :

- 152 sujets ont été exclus parce qu'ils avaient reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sous des formes autres que la forme inhalée;
- 1 250 sujets ont été exclus pour des raisons directement reliées aux ordonnances (quantité inscrite sur la demande de paiement du pharmacien différente de celle d'un format unitaire, deux (2) ordonnances le même jour, ordonnances de dénominations communes différentes).

De plus, parmi les 3 608 sujets du groupe 5, 17 sujets n'ont pas reçu d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action au cours de la période de l'étude. Ainsi, parmi les 2 189 sujets restants, 452 sujets (20,6 %) ne possédaient qu'une seule ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et 1 737 sujets (79,4 %) en possédaient au moins deux (2).

Le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action a été calculé, *au long de la période étudiée*, chez les 1 737 sujets du groupe 5 qui possédaient au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action au cours de la période de l'étude (section 4.4.1.2).

Présence d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action avant la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs de leucotriènes

La présence d'ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action au cours de la période qui a précédé la première ordonnance (l'ordonnance de référence) d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes a été évaluée. Pour ce faire, nous avons relevé les ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action antérieures aux ordonnances de référence des antagonistes des récepteurs des leucotriènes des sujets du groupe 5, au cours des sept (7) mois (210 jours) qui ont précédé la date de service de cette ordonnance de référence (critère n° 4B, section 4.2.4.2). Des exclusions relatives aux ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action antérieures aux ordonnances de référence des antagonistes des récepteurs des leucotriènes ont été appliquées. Ainsi, parmi les 3 608 sujets qui ont reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes, 140 ont été exclus parce qu'ils avaient reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sous des formes autres que inhalée (en comprimés, en solution à nébuliser ou en solution orale). Le tableau 24 présente la répartition des 3 468 sujets retenus pour cette évaluation, dans le groupe 5, selon l'âge et le sexe.

Tableau 24
Âge et sexe des sujets du sous-groupe 5 formé pour le calcul du critère n° 4B¹ :
antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Groupe d'âge (ans)	Femmes		Hommes		Total	
	Nombre de sujets (N)	Pourcentage (%)	Nombre de sujets (N)	Pourcentage (%)	Nombre de sujets (N)	Pourcentage (%)
5 - 6	152	8,2	223	13,8	375	10,8
7 - 11	351	19,0	466	28,8	817	23,6
12 - 18	252	13,6	274	17,0	526	15,2
19 - 45	1 097	59,2	653	40,4	1 750	50,5
Total	1 852	100,0	1 616	100,0	3 468	100,0
1. 140 sujets ont été exclus des 3 608 sujets du groupe 5 pour des raisons relatives aux ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action qui précédaient les ordonnances de référence des sujets du groupe 5.						

La présence d'ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action a été évaluée, au cours des sept (7) mois (210 jours) qui ont précédé les ordonnances de référence d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes, chez les 3 468 sujets du sous-groupe 5 (critère n° 4B, section 4.2.4.2).

4.1.3.2 Sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action parmi les sujets du groupe 5

La durée d'utilisation de la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action relevée au cours de la période de l'étude a été examinée chez les sujets du groupe 5 qui ont reçu aussi des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (critère n° 2, section 4.2.2.2). Parmi les 3 608 sujets qui ont reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes, 2 587 ont été exclus parce qu'ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion formulés à la section 3.1.3 concernant les ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action.

Parmi les 1 021 sujets restants dans le groupe 5, 196 (19,2 %) possédaient une seule ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action au cours de la période de l'étude et parmi ceux-ci, 89 (45,4 %) avaient de l'Advair® Diskus® comme première ordonnance; 825 sujets (80,8 %) possédaient au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action au cours de la période de l'étude dont 411 (49,8 %) avaient de l'Advair® Diskus® comme première ordonnance.

La durée d'utilisation de la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action relevée au cours de la période de l'étude a été calculée chez les 1 021 sujets du groupe 5 qui possédaient des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, en plus de leurs ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes, au cours de la période de l'étude (critère n° 2, section 4.2.2.2).

4.1.3.3 Sujets ayant reçu des corticostéroïdes inhalés parmi les sujets du groupe 5

L'utilisation des corticostéroïdes chez les sujets qui ont reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes a été examinée *tout au long de la période étudiée*. Les calculs de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés ainsi que du pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés ont été effectués *au long de la période de l'étude* (sections 4.4.2.2 et 4.4.3.2).

Calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés au long de la période étudiée

Parmi les 3 608 sujets du groupe 5 qui ont reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes, 1 412 ont été exclus parce qu'ils possédaient des ordonnances de corticostéroïdes autres qu'inhalés (*i.e.* oraux ou nébulisés), 67 sujets ont été exclus pour des raisons reliées aux ordonnances de corticostéroïdes inhalés (deux (2) ordonnances le même jour, quantité différente du format unitaire, ordonnance

de corticostéroïde en dehors de la période de sélection). De plus, 601 sujets ne possédaient aucune ordonnance de corticostéroïdes inhalés. Le sous-groupe de sujets du groupe 5 qui ont reçu des corticostéroïdes uniquement sous la forme inhalée, comptait donc 1 528 sujets.

Parmi les 1 528 sujets restants dans le groupe 5, 336 sujets (22,0 %) possédaient une seule ordonnance de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude et 1 192 sujets (78,0 %) en possédaient au moins deux (2).

La dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés a été calculée, *au long de la période étudiée*, chez les 1 192 sujets du groupe 5 qui possédaient au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes uniquement sous forme inhalée dans la période de l'étude (section 4.4.2.2).

La dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés calculée au long de la période de l'étude a aussi été mise en relation avec le critère n° 4B (voir section 3.3). Pour ce faire, nous avons appliqué les exclusions relatives aux ordonnances de corticostéroïdes aux 3 468 sujets du groupe 5 pour lesquels nous pouvions appliquer le critère n° 4B (voir section 4.1.3.1 : *Présence d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action avant la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs de leucotriènes*) et 2 300 sujets ont ainsi été exclus. La relation entre la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés calculée *au long de la période étudiée* et la conformité au critère n° 4B a donc été présentée pour les 1 168 sujets restants du groupe 5 (voir section 4.2.4.2.1).

La dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés en relation avec le critère n° 4B n'a pu être calculée que parmi 1 168 des 3 468 sujets du groupe 5 (33,7 %) pour lesquels le critère n° 4B s'est appliqué.

Pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés au long de la période étudiée

Parmi les 1 021 sujets du groupe 5 qui possédaient, en plus de leurs ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes, des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, 580 sujets n'ont pas été considérés dans le calcul du pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés *au long de la période étudiée* :

- 525 sujets ont été exclus parce qu'ils ne possédaient pas d'ordonnance de corticostéroïdes inhalés. Toutefois, 432 de ces sujets (82,3 %) possédaient des ordonnances d'Advair® Diskus® comme premières ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action dans la période de l'étude;
- 55 autres sujets ont été exclus parce qu'ils possédaient à la fois des ordonnances d'Advair® Diskus® et des ordonnances des autres agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action au cours de la période de l'étude.

Parmi les 441 sujets restants du groupe 5 qui ont reçu des ordonnances de corticostéroïdes inhalés (avec ou sans autres formes de corticostéroïdes au cours de la

période), 390 sujets (88,4 %) avaient un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action autre que l'Advair® Diskus® comme première ordonnance et 51 sujets (11,6 %) avaient de l'Advair® Diskus® comme première ordonnance.

Le pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés a été calculé, *au long de la période de l'étude*, chez les 441 sujets du groupe 5 qui ont reçu des ordonnances de corticostéroïdes sous forme inhalée au cours la période de l'étude (section 4.4.3.2).

4.2 ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES MÉDICAMENTS À L'ÉTUDE EN FONCTION DES QUATRE (4) CRITÈRES DE LA RUM

Cette section renferme les résultats de conformité aux quatre (4) critères posés dans le cadre de la présente RUM. Le critère n° 1 a été appliqué aux groupes 1, 2 et 3; le critère n° 2, aux groupes 4 et 5 et le critère n° 4, au groupe 5. Le tableau 7 de la section 3.4 présente les groupes de sujets de l'étude auxquels s'appliquent chacun des quatre (4) critères.

4.2.1 Évaluation de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action en fonction du critère n° 1

Critère n° 1

**Fréquence d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action :
deux (2) inhalations par jour ou moins,
exprimé en équivalent salbutamol.**

Le critère n° 1 n'a été appliqué qu'aux sujets des groupes 1, 2 et 3. Dans le cas des sujets des groupes 4 et 5 qui possédaient au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, nous avons plutôt calculé le nombre quotidien moyen d'inhalations sur toute la période de l'étude (*au long de la période étudiée* ; section 4.4.1).

4.2.1.1 Groupe 1 : sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sans corticostéroïdes inhalés

Parmi les 17 582 sujets du groupe 1, 12 126 sujets (69,0 %) ont utilisé leur médicament conformément au critère n° 1. Ces 12 126 sujets comprenaient toutefois les 10 008 sujets (82,5 %) du groupe 1 qui n'ont reçu qu'une seule ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action, rendant ainsi leur utilisation de médicament automatiquement conforme au critère n° 1.

Le taux de conformité a varié selon le sexe; il était supérieur chez les femmes (72,3 %) comparativement à celui observé chez les hommes (64,4 %), soit une différence statistiquement significative ($p < 0,01$) (tableau 25). Globalement, le taux

de conformité a diminué à mesure que l'âge augmentait, et ce, à partir du groupe d'âge des 7 à 11 ans (78,7 %). Dans le groupe des 12-18 ans et celui des 19-45 ans, les taux de conformité étaient de 75,8 % et de 65,9 % respectivement, comparativement à un taux de 76,7 % dans le groupe des très jeunes sujets (5 à 6 ans); ces différences étaient statistiquement significatives ($p<0,01$) (tableau 25).

Parmi les 7 574 sujets qui ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action, le taux de conformité au critère n° 1 chutait à 28,0 % (2 118 sujets) (tableau 25). Le taux de conformité était aussi plus élevé chez les femmes (29,8 %) que chez les hommes (25,9 %) ($p<0,01$). La tendance des taux de conformité était la même que celle observée dans l'ensemble des sujets du groupe 1, soit une diminution du taux de conformité avec une augmentation de l'âge. Les taux de conformité des groupes d'âge 7-11 ans, 12-18 ans et 19-45 ans étaient de 37,8 %, 35,8 % et 25,6 % respectivement, comparativement à un taux de 32,4 % dans le groupe des très jeunes sujets (5 à 6 ans). Ces différences étaient statistiquement significatives ($p<0,01$) (tableau 25).

Tableau 25
Sujets du groupe 1 chez qui l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action
était conforme au critère n° 1, selon le sexe et l'âge

Groupe d'âge (ans)	Sujets du groupe 1											
	Ensemble des sujets (au moins 1 ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action)						2 ordonnances ou plus d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action					
	Femmes		Hommes		Total		Femmes		Hommes		Total	
	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)
5 - 6	221	77,5	273	76,0	494	76,7 ²	32	33,3	40	31,7	72	32,4 ⁴
7 - 11	590	78,7	734	78,7	1 324	78,7 ²	92	36,5	126	38,8	218	37,8 ⁴
12 - 18	1 133	79,8	773	70,7	1 906	75,8 ²	196	40,6	142	30,7	338	35,8 ⁴
19 - 45	5 443	70,1	2 959	59,5	8 402	65,9 ²	884	27,5	606	23,1	1 490	25,6 ⁴
Total	7 387	72,3 ¹	4 739	64,4 ¹	12 126	69,0	1 204	29,8 ³	914	25,9 ³	2 118	28,0
1. $p<0,01$; 2. $p<0,01$; 3. $p<0,01$; 4. $p<0,01$.												

La répartition des sujets selon le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action estimé au cours de la durée de traitement de la première ordonnance a montré que 31,0 % des sujets ont reçu plus de deux (2) inhalations par jour et que 16,4 % ont reçu plus de quatre (4) inhalations par jour, soit plus du double de la fréquence d'utilisation retenue pour le critère n° 1 (tableau 26).

Tableau 26

Répartition des sujets des groupes 1, 2 et 3 selon le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, au cours de la durée de traitement de la première ordonnance

Nombre quotidien moyen d'inhalations	Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
≤ à 2 ¹	12 126	69,0	6 464	66,4	11 265	89,0	29 855	74,7
3 à 4	2 567	14,6	2 252	23,1	801	6,3	5 620	14,1
5 à 6	1 182	6,7	597	6,1	232	1,8	2 011	5,0
7 à 8	687	3,9	214	2,2	144	1,1	1 045	2,6
9 à 10	418	2,4	100	1,0	79	0,6	597	1,5
11 à 12	194	1,1	40	0,4	43	0,3	277	0,7
≥ 13	408	2,3	73	0,7	88	0,7	569	1,4
Total	17 582	100,0	9 740	100,0	12 652	100,0	39 974	100,0
1. Fréquence d'utilisation conforme au critère n° 1.								

Le taux de conformité au critère n° 1 variait selon la discipline du prescripteur ($p < 0,01$). Les sujets qui satisfaisaient au critère n° 1 étaient en majorité des patients d'allergologues et immunologistes (75,2 %), de pédiatres (74,9 %), d'omnipraticiens (68,6 %) et de pneumologues (57,8 %) (tableau 27).

Le taux de conformité au critère n° 1 variait également selon la région sociosanitaire de résidence des sujets. Les taux sont passés de 73,2 % et 73,1 % dans les régions de Chaudière-Appalaches et de l'Outaouais à 57,8 % dans la région de la Côte-Nord (tableau 28).

Tableau 27

Sujets des groupes 1, 2 et 3 chez qui l'utilisation d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action était conforme au critère n° 1, selon la discipline du prescripteur

Discipline du prescripteur ¹	Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3		Total	
	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)
Médecine générale	10 588	68,6 ²	4 906	64,8 ³	9 444	88,8 ⁴	24 938	74,1 ⁵
Pédiatrie	705	74,9 ²	1 098	75,8 ³	1 211	91,3 ⁴	3 014	81,1 ⁵
Pneumologie	129	57,8 ²	184	65,2 ³	140	82,4 ⁴	453	67,1 ⁵
Allergie et immunologie clinique	82	75,2 ²	71	68,3 ³	41	93,2 ⁴	194	75,5 ⁵
Autres spécialités	622	71,2 ²	205	61,4 ³	429	89,4 ⁴	1 256	74,4
Total	12 126	69,0	6 464	66,4	11 265	89,0	29 855	74,7
1. Prescripteur de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action pendant la période de l'étude. 2. $p < 0,01$; 3. $p < 0,01$; 4. $p < 0,01$; 5. $p < 0,01$.								

Tableau 28

Sujets des groupes 1, 2 et 3 chez qui l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action était conforme au critère n° 1, selon la région sociosanitaire de résidence du sujet

Région sociosanitaire (RSS) ¹	Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3		Total	
	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)
Bas-Saint-Laurent (01)	379	67,2	256	66,5	402	86,8	1 037	73,4
Saguenay-Lac-Saint-Jean (02)	485	61,2	330	62,0	636	89,5	1 451	71,3
Québec (03)	960	65,0	498	61,3	876	85,8	2 334	70,5
Mauricie-Bois-Francs (04)	691	68,3	408	68,1	757	90,7	1 856	75,9
Estrie (05)	385	68,0	190	64,8	287	86,7	862	72,4
Montréal-Centre (06)	3 347	71,1	1 483	65,0	2 461	89,3	7 291	74,8
Outaouais (07)	760	73,1	306	65,2	502	90,6	1 568	76,0
Abitibi-Témiscamingue (08)	268	65,7	174	69,3	259	84,4	701	72,6
Côte-Nord (09)	122	57,8	86	68,3	178	89,0	386	71,9
Nord-du-Québec (10)	17	58,6	5	41,7	22	78,6	44	63,8
Gaspésie-Iles-de-la-Madeleine (11)	287	70,7	214	70,2	379	89,8	880	77,7
Chaudière-Appalaches (12)	529	73,2	244	71,8	509	90,9	1 282	79,0
Laval (13)	476	68,7	223	68,0	407	86,4	1 106	74,1
Lanaudière (14)	580	64,7	416	66,0	735	90,7	1 731	74,1
Laurentides (15)	798	67,3	515	66,9	821	89,2	2 134	74,2
Montréal (16)	1 984	71,0	1 098	69,8	1 998	90,1	5 080	77,1
Région indéterminée	58	75,3	18	56,3	36	81,8	112	73,2
Total	12 126	69,0	6 464	66,4	11 265	89,0	29 855	74,7

1. RSS de résidence du sujet à la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action pendant la période de l'étude.

4.2.1.2 Groupe 2 : sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avec au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés

Parmi les 9 740 sujets du groupe 2, 6 464 sujets (66,4 %) ont utilisé leur médicament conformément au critère n° 1. Parmi ces 6 464 sujets, 3 285 d'entre eux (50,8 %) n'ont reçu qu'une seule ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action, rendant ainsi leur utilisation de médicament automatiquement conforme au critère n° 1.

Le taux de conformité chez les femmes était comparable à celui observé chez les hommes avec des taux respectifs de 66,5 % et de 66,2 %. Le taux de conformité diminuait de façon significative avec l'âge. Les taux de conformité chez les groupes des 5-6 ans, 7-11 ans, 12-18 ans et 19-45 ans étaient de 77,0 %, 76,6 %, 65,8 % et 57,7 % respectivement ($p < 0,01$) (tableau 29).

Dans le cas des 6 455 sujets qui ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action, le taux de conformité au critère n° 1 a

chuté à 49,2 % (3 179 sujets) (tableau 29). Le taux de conformité était comparable chez les femmes et les hommes avec des taux respectifs de 48,2 % et 50,4 %. Comme dans le groupe 2 entier, le taux de conformité était inversement proportionnel à l'âge des sujets : groupe 5-6 ans (63,7 %), groupe 7-11 ans (61,4 %), groupe 12-18 ans (49,2 %) et groupe 19-45 ans (39,5 %) ($p<0,01$) (tableau 29).

Tableau 29
Sujets du groupe 2 chez qui l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action
était conforme au critère n° 1, selon le sexe et l'âge

Groupe d'âge (ans)	Sujets du groupe 2											
	Ensemble des sujets (au moins 1 ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action)						2 ordonnances ou plus d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action					
	Femmes		Hommes		Total		Femmes		Hommes		Total	
	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)
5 - 6	426	77,0	577	76,9	1 003	77,0 ¹	219	63,3	307	64,0	526	63,7 ²
7 - 11	778	75,3	1 127	77,6	1 905	76,6 ¹	363	58,7	562	63,3	925	61,4 ²
12 - 18	518	67,9	476	63,6	994	65,8 ¹	245	50,0	255	48,4	500	49,2 ²
19 - 45	1 781	61,0	781	51,3	2 562	57,7 ¹	814	41,7	414	35,8	1 228	39,5 ²
Total	3 503	66,5	2 961	66,2	6 464	66,4	1 641	48,2	1 538	50,4	3 179	49,2
1. $p<0,01$; 2. $p<0,01$; 3. $p<0,01$; 4. $p<0,01$.												

La répartition des sujets du groupe 2 selon le nombre quotidien moyen d'inhalations des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action au cours de la durée de traitement de la première ordonnance a montré que 33,6 % des sujets ont pris plus de deux (2) inhalations par jour et que 10,5 % des sujets ont pris plus de quatre (4) inhalations par jour, soit plus du double de la fréquence d'utilisation retenue pour le critère n° 1 (tableau 26).

Le taux de conformité variait selon la discipline du prescripteur ($p<0,01$). Parmi les sujets qui satisfaisaient au critère n° 1, les sujets traités par des pédiatres ont affiché le taux de conformité le plus élevé (75,8 %), suivis de ceux traités par des allergologues et immunologistes (68,3 %), par des pneumologues (65,2 %) et par des omnipraticiens (64,8 %) (tableau 27). Comme les enfants âgés entre 5 et 18 ans ont affiché un taux de conformité supérieur à celui des adultes (tableau 29), il n'est pas surprenant que les sujets traités par des pédiatres présentent un taux de conformité plus élevé que ceux des autres spécialistes plus souvent consultés par la clientèle adulte.

Le taux de conformité variait également selon la région sociosanitaire de résidence des sujets, allant de 71,8 % dans la région de Chaudière-Appalaches à 41,7 % dans le Nord-du-Québec (tableau 28).

4.2.1.2.1 Relation entre la conformité au critère n° 1 et la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés

Les sujets du groupe 2 possédaient tous au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés, ce qui a permis de calculer la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude (section 3.2.4.3). Une utilisation inadéquate des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action peut être la conséquence d'une mauvaise utilisation des corticostéroïdes inhalés dans le traitement de l'asthme. Le tableau 30 présente la répartition des sujets du groupe 2 qui satisfaisaient et qui ne satisfaisaient pas au critère n° 1, selon la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés calculée chez les enfants et les adultes. Une dose quotidienne de corticostéroïdes inhalés inférieure à 200 µg/jour chez des sujets âgés entre 5 et 11 ans et inférieure à 400 µg/jour chez des sujets âgés de 12 ans et plus était considérée faible alors qu'une dose quotidienne de corticostéroïdes inhalés qui se situait entre 200 et 800 µg/jour chez des sujets âgés entre 5 et 11 ans et entre 400 et 1 000 µg/jour chez les sujets âgés de 12 ans et plus était considérée comme moyenne.

Parmi les 2 366 sujets du groupe 2 âgés entre 5 et 11 ans, 897 sujets (37,9 %) n'ont pas satisfait au critère n° 1. Chez 724 d'entre eux (80,7 %), la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés se situait entre 200 et 800 µg/jour, ce qui correspondait à une dose moyenne. Dans ce groupe d'âge, la proportion des sujets qui ont satisfait au critère n° 1 ainsi que la proportion des sujets qui n'ont pas satisfait à ce critère étaient plus élevées chez ceux qui avaient reçu une dose moyenne de corticostéroïdes inhalés que chez ceux qui en avaient reçu une dose faible (52,6 % c. 47,4 % pour les sujets qui satisfont au critère n° 1 et 80,7 % c. 19,3 %, pour les sujets qui ne satisfont pas au critère n° 1 ($p < 0,01$) (tableau 30).

Parmi les 4 089 sujets du groupe 2 âgés de 12 ans et plus, 2 379 sujets (58,2 %) n'ont pas satisfait au critère n° 1. Chez 1 559 d'entre eux (65,5 %), la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés se situait entre 400 et 1 000 µg/jour, ce qui correspond à une dose moyenne. Contrairement au groupe de sujets plus jeunes, la proportion des sujets qui ont satisfait au critère n° 1 était plus élevée chez ceux qui avaient reçu une faible dose de corticostéroïdes inhalés que chez ceux qui avaient reçu une dose moyenne (70,8 % et 29,2 %, respectivement) ($p < 0,01$) (tableau 30).

La proportion de sujets qui n'ont pas satisfait au critère n° 1 était plus élevée chez les sujets qui avaient reçu une dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés que chez ceux qui avaient reçu une faible dose, soit 80,7 % et 19,3 %, respectivement chez les sujets de 5 à 11 ans, et 65,5 % et 34,5 %, respectivement chez les sujets de 12 à 45 ans ($p < 0,01$). Nous avons constaté un pourcentage plus élevé de sujets conformes au critère n° 1 chez les sujets âgés entre 5 et 11 ans qui avaient reçu des doses moyennes de corticostéroïdes inhalés et un pourcentage plus élevé de sujets conformes parmi les sujets âgés entre 12 et 45 ans qui avaient reçu des faibles doses de corticostéroïdes inhalés ($p < 0,01$) (tableau 30).

Tableau 30

Répartition des sujets du groupe 2 selon les doses quotidiennes moyennes de corticostéroïdes inhalés, en fonction de l'âge et de la conformité au critère n° 1

Dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés en équivalent béclométhasone (µg/jour)	Répartition des sujets de 5 à 11 ans selon la conformité au critère n° 1 ¹						Répartition des sujets de 12 à 45 ans selon la conformité au critère n° 1 ¹					
	Conformité		Non-conformité		Total		Conformité		Non-conformité		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Moyenne ²	773	52,6 ^{4,8}	724	80,7 ^{4,9}	1 497	63,3	499	29,2 ^{6,10}	1 559	65,5 ^{6,11}	2 058	50,3
Faible ³	696	47,4 ^{5,8}	173	19,3 ^{5,9}	869	36,7	1 211	70,8 ^{7,10}	820	34,5 ^{7,11}	2 031	49,7
Total	1 469	62,1	897	37,9	2 366	100,0	1 710	41,8	2 379	58,2	4 089	100,0

1. Pour être inclus dans le groupe 2, les sujets âgés entre 5 et 11 ans doivent avoir reçu une dose de corticostéroïdes inhalés < 800 µg/jour, et les sujets âgés de 12 ans et plus doivent avoir reçu une dose de corticostéroïdes inhalés < 1 000 µg/jour.
2. Correspond, chez les sujets âgés entre 5 et 11 ans, à une dose quotidienne de corticostéroïdes inhalés entre 200 et 800 µg/jour et, à une dose quotidienne de corticostéroïdes inhalés entre 400 et 1 000 µg chez les sujets âgés de 12 ans ou plus.
3. Correspond, chez les sujets âgés entre 5 et 11 ans, à une dose quotidienne de corticostéroïdes inhalés inférieure à 200 µg/jour et, à une dose quotidienne de corticostéroïdes inhalés inférieure à 400 µg chez les sujets âgés de 12 ans et plus.
4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. p<0,01.

4.2.1.3 Groupe 3 : sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avec une seule ordonnance de corticostéroïdes inhalés

Parmi les 12 652 sujets du groupe 3, 11 265 sujets (89,0 %) ont utilisé leur médicament conformément au critère n° 1. Ces 11 265 sujets incluaient cependant les 9 685 sujets (86,0 %) qui n'ont reçu qu'une seule ordonnance d'agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action, rendant ainsi leur utilisation de médicament automatiquement conforme au critère n° 1.

Le taux de conformité variait selon le sexe; il était plus élevé chez les femmes (89,9 %) que chez les hommes (87,9 %), ce qui constituait une différence statistiquement significative (p<0,01) (tableau 31). Globalement, le taux de conformité était inversement proportionnel à l'âge, s'établissant à 93,9 % chez les 5 à 6 ans, à 93,7 % chez les 7 à 11 ans, à 90,4 % chez les 12 à 18 ans et à 86,0 % chez les 19 et 45 ans (p<0,01) (tableau 31).

Un examen des 2 967 sujets qui ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action a montré que le taux de conformité au critère n° 1 avait chuté à 53,3 % (1 580 sujets) (tableau 31). Le taux de conformité était comparable chez les femmes et chez les hommes (54,6 % et 51,6 %, respectivement). Comme dans l'ensemble des sujets du groupe 3, le taux de conformité a diminué avec l'âge (p<0,01) (tableau 31).

La répartition des sujets du groupe 3 selon le nombre quotidien moyen d'inhalations des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action au cours de la durée de traitement de la première ordonnance a indiqué que 11,0 % d'entre eux ont pris plus de deux (2) inhalations par jour et que 4,7 % ont pris plus de quatre (4) inhalations par jour, soit plus du double de la fréquence d'utilisation retenue pour le critère n° 1 (tableau 26).

Tableau 31
Sujets du groupe 3 chez qui l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action
était conforme au critère n° 1, selon le sexe et l'âge

Groupe d'âge (ans)	Sujets du groupe 2											
	Ensemble des sujets (au moins 1 ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action)						2 ordonnances ou plus d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action					
	Femmes		Hommes		Total		Femmes		Hommes		Total	
	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	% du groupe total (%)
5 - 6	541	94,3	757	93,7	1 298	93,9 ²	59	64,1	111	68,5	170	66,9 ³
7 - 11	974	94,7	1 333	92,9	2 307	93,7 ²	116	68,2	189	64,9	305	66,2 ³
12 - 18	932	91,6	867	89,3	1 799	90,4 ²	135	61,1	115	52,5	250	56,8 ³
19 - 45	4 049	87,9	1 812	82,0	5 861	86,0 ²	571	50,5	284	41,6	855	47,2 ³
Total	6 496	89,9 ¹	4 769	87,9 ¹	11 265	89,0	881	54,6	699	51,6	1 580	53,3
1. p<0,01; 2. p<0,01; 3. p<0,01.												

Le taux de conformité variait en fonction de la discipline du prescripteur. Ainsi, parmi les sujets qui satisfaisaient au critère n° 1, 93,2 % étaient traités par des allergologues et immunologistes, 91,3 % par des pédiatres, 88,8 % par des omnipraticiens et 82,4 % par des pneumologues (p<0,01) (tableau 27).

Le taux de conformité variait aussi selon la région sociosanitaire de résidence des sujets. Les taux ont fluctué entre 90,9 % dans la région de Chaudière-Appalaches et 78,6 % dans le Nord-du-Québec (tableau 28).

4.2.2 Évaluation de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action en fonction du critère n° 2

Critère n° 2 :

**Durée d'utilisation prévue des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action :
entre 25 et 35 jours pour chacun des formats unitaires.**

Tous les sujets du groupe 4 et certains sujets du groupe 5 possédaient des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. La conformité au critère n° 2 a été évaluée chez ces deux (2) groupes de sujets.

4.2.2.1 Groupe 4 : sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action

Des 7 293 sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, 3 686 sujets (50,5 %) ne possédaient qu'une seule ordonnance de cette classe de médicaments et ont donc automatiquement été classés comme ne satisfaisant pas au critère n° 2. Parmi les sujets du groupe 4, seulement 982 (13,5 %) satisfaisaient au critère n° 2 (tableau 32).

Le taux de conformité au critère n° 2 était plus élevé chez les hommes (15,0 %) que chez les femmes (12,4 %) ($p < 0,01$). Le taux de conformité le plus faible a été observé chez les 12-18 ans (8,9 %) et le taux de conformité le plus élevé, chez les 19-45 ans (14,5 %) ($p < 0,01$) (tableau 32).

Parmi les 3 607 sujets qui ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, 982 d'entre eux (27,2 %) ont montré une utilisation conforme au critère n° 2.

Tableau 32
Sujets du groupe 4 chez qui l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action était conforme au critère n° 2, selon le sexe et l'âge

Groupe d'âge (ans)	Femmes		Hommes		Total	
	Nombre de sujets utilisation conforme (N)	Pourcentage du groupe total (%)	Nombre de sujets utilisation conforme (N)	Pourcentage du groupe total (%)	Nombre de sujets utilisation conforme (N)	Pourcentage du groupe total (%)
5 - 6	10	15,4	6	9,0	16	12,1 ²
7 - 11	15	7,7	27	10,0	42	9,0 ²
12 - 18	36	7,9	42	10,1	78	8,9 ²
19 - 45	476	13,2	370	16,7	846	14,5 ²
Total	537	12,4 ¹	445	15,0 ¹	982	13,5
1. $p < 0,01$; 2. $p < 0,01$.						

Le nombre de jours d'utilisation d'un format unitaire, entre les deux (2) premières ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action dispensées durant la période de l'étude, était en deçà de 25 jours chez 4,4 % des 7 293 sujets et différait peu chez les sujets dont la première ordonnance était de l'Advair® Diskus® par rapport à ceux dont le premier agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action était autre que l'Advair® Diskus® (4,1 % contre 5,0 %, respectivement). La durée d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action a dépassé 35 jours chez 82,1 % des sujets du groupe 4 et a même dépassé 60 jours chez 18,1 % des sujets (tableau 33).

La comparaison de la durée d'utilisation du salmétérol et du formotérol a permis de constater que le taux de conformité au critère n° 2 est plus élevé pour le salmétérol que pour le formotérol, atteignant respectivement 15,7 % et 12,2 % ($p < 0,01$). Toutefois, il n'y avait aucune différence significative entre ces deux (2) médicaments dans le cas d'une durée d'utilisation de moins de 25 jours. Comme le formotérol possède un début d'action plus rapide que le salmétérol et qu'il peut être utilisé au besoin au moment d'exacerbations, nous aurions pu nous attendre à observer une durée d'utilisation de moins de 25 jours plus élevée pour ce médicament (tableau 33).

Tableau 33
Répartition des sujets du groupe 4 selon le nombre de jours d'utilisation
par format unitaire d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action

Durée d'utilisation par format unitaire (nombre de jours)	Formotérol		Salmétérol		Advair® Diskus®		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
< 25	70	5,3	72	4,8	182	4,1	324	4,4
25 et 35 ¹	162	12,2 ³	237	15,7 ³	583	13,1	982	13,5
36 et 45	86	6,5 ^{4,5}	152	10,1 ^{4,5}	312	7,0 ^{5*}	550	7,5
46 et 60	76	5,7 ^{6,7}	118	7,8 ^{6,7}	239	5,4 ^{7*}	433	5,9
> 60	257	19,3 ^{8,9}	386	25,6 ^{8,9}	675	15,2 ^{9*}	1 318	18,1
Inconnue mais supérieure à 35 jours ²	680	51,1 ^{10,11}	545	36,1 ^{10,11}	2 461	55,3 ^{11*}	3 686	50,5
Total	1 331	18,3	1 510	20,7	4 452	61,0	7 293	100,0

1. Durée d'utilisation conforme au critère n° 2.

2. Durée d'utilisation précise inconnue, mais considérée supérieure à 35 jours, étant donné l'absence d'une seconde ordonnance.

3. 4. 8. 9. 10. 11. $p < 0,01$;

6. 7. $p < 0,05$.

* Les pourcentages d'Advair® Diskus® de cette colonne sont comparés à l'ensemble des 2 autres agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (formotérol et salmétérol) :

5* : 7,0 % est comparé à 8,4 %; 7* : 5,4 % est comparé à 6,8 %; 9* : 15,2 % est comparé à 22,3 %;

11* : 55,3 % est comparé à 43,1 %.

Le taux de conformité variait selon la discipline du prescripteur. Ce taux a été de 23,1 % chez les sujets dont la première ordonnance d'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action a été prescrite par des pneumologues, de 17,0 % chez les sujets dont les ordonnances ont été prescrites par des allergologues et immunologistes, de 12,3 % chez les patients des omnipraticiens et de 10,6 % chez les patients des pédiatres ($p < 0,01$) (tableau 34).

Tableau 34
Sujets du groupe 4 chez qui l'utilisation d'un agoniste β_2 inhalé
à longue durée d'action est conforme au critère n° 2,
selon la discipline du prescripteur

Discipline du prescripteur ¹	Nombre de sujets (N)	Pourcentage du groupe total (%)
Médecine générale	714	12,3 ²
Pédiatrie	37	10,6 ²
Pneumologie	184	23,1 ²
Allergie et immunologie clinique	18	17,0 ²
Autres spécialités	29	12,6 ²
Total	982	13,5

1. Prescripteur de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action pendant la période de l'étude.

2. $p < 0,01$.

4.2.2.2 Groupe 5 : sujets ayant reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Parmi les 3 608 sujets du groupe 5, 1 021 sujets ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, 196 sujets (19,2 %) ne possédaient qu'une seule ordonnance et ont donc été automatiquement classés comme ne satisfaisant pas au critère n° 2 et 825 sujets (80,8 %) ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action.

Parmi les 1 021 sujets du groupe 5, 293 sujets (28,7 %) satisfaisaient au critère n° 2. Chez les 825 sujets qui possédaient au moins deux (2) ordonnances d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action, le taux de conformité au critère n° 2 s'est élevé à 35,5 %. Parmi ces 825 sujets, 376 sujets avaient reçu un des deux (2) agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus® au cours de la période de l'étude, 394 sujets n'avaient reçu que de l'Advair® Diskus® et 55 sujets avaient reçu l'un ou l'autre des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, y compris l'Advair® Diskus®.

La durée d'utilisation d'un format unitaire, exprimée en nombre de jours, entre les deux (2) premières ordonnances des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action dans la période a été en deçà de 25 jours chez 8,2 % des 1 021 sujets et a été semblable chez les sujets dont la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action était de l'Advair® Diskus® (8,0 %) par rapport à ceux dont les agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action étaient autres que l'Advair® Diskus® (8,4 %). La durée d'utilisation d'un format unitaire a dépassé 35 jours chez 63,1 % des sujets et a excédé 60 jours dans 22,4 % des cas. Le pourcentage de sujets chez qui la durée d'utilisation des formats unitaires se situait entre 46 et 60 jours a été plus élevé chez les sujets dont la première ordonnance était de l'Advair® Diskus® seulement comparativement à ceux dont la première ordonnance était un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action autre que l'Advair® Diskus® (13,0 % contre 8,1 %, respectivement) ($p < 0,05$). Inversement, la proportion de sujets chez qui la durée d'utilisation des formats unitaires a dépassé 60 jours était plus élevée chez les sujets dont la première ordonnance était un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action autre que l'Advair® Diskus® (25,9 %) que chez ceux dont la première ordonnance était de l'Advair® Diskus® (18,8 %) ($p < 0,05$) (tableau 35).

4.2.3 Évaluation de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action en fonction du critère n° 3

Critère n° 3 :

Association quotidienne des agonistes β_2 inhalés

à longue durée d'action avec des corticostéroïdes :

présence continue de corticostéroïdes, administrés par inhalation, par voie orale ou par nébulisation, à chacun des 30 jours de la durée d'utilisation prévue d'un format unitaire d'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action.

Tous les sujets du groupe 4 et certains sujets du groupe 5 possédaient des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. La conformité au critère n° 3 a été évaluée chez ces deux (2) groupes de sujets. Comme l'Advair® Diskus® est une formulation incluant un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé, les sujets dont la première ordonnance d'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action au cours de la période était de l'Advair® Diskus® ont été considérés comme satisfaisant automatiquement au critère n° 3.

Tableau 35
Répartition des sujets du groupe 5 selon le nombre de jours d'utilisation
par format unitaire d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action

Durée d'utilisation par format unitaire (nombre de jours)	Sujets avec LA autres que l'Advair® Diskus®		Sujets avec Advair® Diskus® seul		Total	
	N	%	N	%	N	%
< 25	44	8,4	40	8,0	84	8,2
25 et 35 ¹	140	26,9	153	30,6	293	28,7
36 et 45	53	10,2	59	11,8	112	11,0
46 et 60	42	8,1 ³	65	13,0 ³	107	10,5
> 60	135	25,9 ⁴	94	18,8 ⁴	229	22,4
Inconnue mais supérieure à 35 jours ²	107	20,5	89	17,8	196	19,2
Total	521	51,0	500	49,0	1 021	100,0

1. Durée d'utilisation conforme au critère n° 2.
2. Durée d'utilisation précise inconnue, mais considérée supérieure à 35 jours, étant donné l'absence d'une seconde ordonnance.
3. et 4. p<0,05.
LA : Agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action.

4.2.3.1 Groupe 4 : sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action

Des 7 293 sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, 4 452 sujets (61,0 %) avaient que de l'Advair® Diskus® comme première ordonnance dans la période de l'étude et 2 841 sujets (39,0 %) possédaient des ordonnances de l'un ou l'autre des deux (2) dénominations communes d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus® comme première ordonnance.

Parmi les 2 841 sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus®, 987 sujets (34,7 %) ont utilisé de façon concomitante des corticostéroïdes administrés par inhalation et/ou par voie orale et/ou par nébulisation, au cours de la durée de traitement de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action. De ce fait, leur utilisation était conforme au critère n° 3. Les taux de conformité à ce critère étaient similaires chez les femmes et chez les hommes (34,2 % et 35,5 %, respectivement), et n'ont pas varié de façon significative en fonction du groupe d'âge (tableau 36).

Parmi l'ensemble des 7 293 sujets du groupe 4, y compris les 4 452 sujets qui avaient des ordonnances d'Advair® Diskus® comme première ordonnance dans la période de l'étude (donc qui satisfaisaient automatiquement au critère n° 3), 5 439 sujets (74,6 %) ont utilisé simultanément des corticostéroïdes et des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. Ce pourcentage n'a cependant pas tenu compte de la pertinence d'utiliser un médicament combiné chez ces sujets. En effet, l'Advair® Diskus® ne devrait être utilisé que chez les sujets dont l'asthme a déjà été stabilisé avec des corticostéroïdes inhalés et dont le dossier pharmacologique renferme des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action. Des données sur l'utilisation de l'Advair® Diskus® sont présentées à la section 4.5.

Tableau 36
Sujets du groupe 4 (sans l'Advair® Diskus®) chez qui l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action était conforme au critère n° 3, selon le sexe et l'âge

Groupe d'âge (ans)	Femmes		Hommes		Total	
	Nombre de sujets - utilisation conforme (N)	Pourcentage du groupe total (%)	Nombre de sujets - utilisation conforme (N)	Pourcentage du groupe total (%)	Nombre de sujets - utilisation conforme (N)	Pourcentage du groupe total (%)
5 - 6	12	42,9	11	32,4	23	37,1
7 - 11	23	31,1	35	39,3	58	35,6
12 - 18	62	37,3	58	39,2	120	38,2
19 - 45	482	33,9	304	34,6	786	34,1
Total	579	34,2	408	35,5	987	34,7

La répartition des 2 841 sujets du groupe 4 selon le nombre de jours où la première ordonnance d'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action a été associée à un corticostéroïde administré par inhalation, par voie orale ou par nébulisation, est présentée au tableau 37. La répartition des sujets qui ne satisfaisaient pas au critère n° 3 était la suivante : 28,4 % des sujets n'ont pas pris de corticostéroïdes au cours des 30 jours qui ont suivi la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus® et 36,9 % des sujets qui possédaient une ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus® ont pris des corticostéroïdes pendant moins de 30 jours (tableau 37).

Les sujets qui satisfaisaient au critère n° 3 étaient dans une grande proportion des patients de pneumologues (41,2 %), des patients de pédiatres (38,8 %), d'omnipraticiens (33,2 %) et d'allergologues et immunologistes (28,3 %) ($p < 0,05$) (tableau 38).

Tableau 37
Répartition des sujets du groupe 4 (sans l'Advair® Diskus®)
selon le nombre de jours associés à des corticostéroïdes
au cours de la durée de traitement de la première ordonnance
d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action

Association des corticostéroïdes ¹ avec les agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (nombre de jours)	Sujets du groupe 4 (sans l'Advair® Diskus®)	
	Nombre de sujets (N)	Pourcentage (%)
0 ²	807	28,4
1 à 6	72	2,5
7 à 12	103	3,6
13 à 18	179	6,3
19 à 24	280	9,9
25 à 29	413	14,5
30 ³	987	34,7
Total	2 841	100,0
1. Administrés par inhalation, par voie orale ou par nébulisation 2. Sujets sans aucun corticostéroïde ou avec des corticostéroïdes en dehors de la période d'évaluation. 3. Association quotidienne des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action avec des corticostéroïdes conforme au critère n° 3.		

Tableau 38
Sujets du groupe 4 (sans l'Advair® Diskus®) chez qui l'utilisation
d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action
était conforme au critère n° 3, selon la discipline du prescripteur

Discipline du prescripteur ¹	Nombre de sujets (N)	Pourcentage du groupe total (%)
Médecine générale	694	33,2 ²
Pédiatrie	52	38,8 ²
Pneumologie	184	41,2 ²
Allergie et immunologie clinique	15	28,3 ²
Autres spécialités	42	35,9 ²
Total	987	34,7
1. Prescripteur de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action pendant de la période de l'étude. 2. p<0,05.		

Conformité des sujets du groupe 4 aux critères n°s 2 et 3 :

L'évaluation de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action en fonction des critères n°s 2 et 3 combinés a été effectuée chez les 2 841 sujets du groupe 4 qui ont reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée

d'action autres que l'Advair® Diskus®. Les sujets du groupe 4 qui ont reçu de l'Advair® Diskus® satisfaisaient automatiquement au critère n° 3 et n'ont pas été considérés dans ce calcul.

Le taux de conformité aux critères n°s 2 et 3 combinés n'a atteint que 5,8 %, soit 165 sujets sur les 2 841 sujets du groupe 4 qui ont reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus® (tableau 39). Plus de la moitié des sujets (57,0 %) ne satisfaisaient ni à l'un ni à l'autre des critères n° 2 et n° 3.

Tableau 39
Conformité des sujets du groupe 4 (sans l'Advair® Diskus®) aux critères n°s 2 et 3

Critère n° 2	Critère n° 3				Total	
	Conformité		Non conformité			
	Nombre de sujets (N)	Pourcentage du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	Pourcentage du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	Pourcentage du groupe total (%)
Conformité	165	5,8	234	8,2	399	14,0
Non conformité	822	28,9	1 620	57,0	2 442	86,0
Total	987	34,7	1 854	65,3	2 841	100,0

4.2.3.2 Groupe 5 : sujets ayant reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Parmi les 3 608 sujets du groupe 5, 1 021 sujets ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. De ces 1 021 sujets, 500 sujets (49,0 %) n'ont utilisé que de l'Advair® Diskus® au cours de la période de l'étude et 521 sujets (51,0 %) possédaient des ordonnances de l'un ou l'autre des deux (2) agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus®. Parmi ces 521 sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus®, 38 sujets avaient des ordonnances de l'un ou l'autre des deux (2) agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus® ainsi que des ordonnances de l'Advair® Diskus® au cours de la période de l'étude (groupe mixte), et 483 sujets n'ont reçu que des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus® durant toute la période de l'étude.

Des 1 021 sujets du groupe 5 qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, y compris les 500 sujets qui n'avaient que des ordonnances d'Advair® Diskus® au cours de la période de l'étude (satisfaisant au critère n° 3), 703 sujets (68,9 %) ont utilisé simultanément des corticostéroïdes et des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. Comme il a été mentionné à la section précédente, ce pourcentage ne tenait pas compte de la pertinence d'utiliser un médicament combiné chez ces sujets. Des données sur l'utilisation de l'Advair® Diskus® sont présentées à la section 4.5.

Des 483 sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus®, 203 (42,0 %) ont utilisé de façon concomitante des corticostéroïdes administrés par inhalation et/ou par voie orale et/ou par nébulisation, au cours de la durée de traitement de la première ordonnance de l'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action (tableau 40). De ce fait, leur utilisation était conforme au critère n° 3.

La répartition des 483 sujets du groupe 5 selon le nombre de jours où la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action a été associée à un corticostéroïde administré par inhalation, par voie orale ou par nébulisation, est présentée au tableau 40. La répartition des sujets qui ne satisfaisaient pas au critère n° 3 était la suivante : 20,3 % des sujets n'ont pas pris de corticostéroïdes au cours des 30 jours qui ont suivi la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus® et 37,7 % des sujets qui en possédaient en ont reçu pendant moins de 30 jours (tableau 40).

Tableau 40
Répartition des sujets du groupe 5 (sans l'Advair® Diskus®)
selon le nombre de jours associés à des corticostéroïdes
au cours de la durée de traitement de la première ordonnance
d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action

Association des corticostéroïdes ¹ avec les agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (nombre de jours)	Sujets du groupe 5 avec agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (sans l'Advair® Diskus®)	
	Nombre de sujets (N)	Pourcentage (%)
0 ²	98	20,3
1 à 6	13	2,7
7 à 12	17	3,5
13 à 18	24	5,0
19 à 24	59	12,2
25 à 29	69	14,3
30 ³	203	42,0
Total	483	100,0
1. Administrés par inhalation, par voie orale ou par nébulisation 2. Sujets sans aucun corticostéroïde ou avec des corticostéroïdes en dehors de la période d'évaluation. 3. Association quotidienne des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action avec des corticostéroïdes conforme au critère n° 3.		

4.2.4 Évaluation de l'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes en fonction du critère n° 4

Critère n° 4 :

4A)

**Durée d'utilisation prévue des antagonistes des récepteurs des leucotriènes :
entre 25 et 35 jours pour une ordonnance mensuelle.**

4B)

**Présence d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action avant la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes :
présence d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action au cours
des sept (7) mois précédant la première ordonnance d'un antagoniste
des récepteurs des leucotriènes.**

Seuls les sujets du groupe 5 possédaient des ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes. La conformité au critère n° 4 n'a donc été évaluée que chez ce groupe de sujets. Le critère n° 4 se divisait en deux (2) parties, soit les critères n° 4A et n° 4B qui ont d'abord été traités séparément, puis ensemble.

4.2.4.1 Critère n° 4A

Des 3 608 sujets ayant reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes, 1 109 sujets (30,7 %) ne possédaient qu'une seule ordonnance de cette classe de médicament et ont été automatiquement classés comme ne satisfaisant pas au critère n° 4A. Parmi les sujets du groupe 5, 1 264 sujets (35,0 %) satisfaisaient au critère n° 4A (tableau 42).

Des 2 499 sujets qui avaient au moins deux (2) ordonnances d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, 1 264 (50,6 %) ont montré une utilisation conforme au critère n° 4A. Globalement, le taux de conformité au critère n° 4A était semblable chez les femmes (35,5 %) et chez les hommes (34,6 %). Le taux de conformité a varié en fonction de l'âge : il était plus élevé chez les sujets âgés entre 19 et 45 ans (37,3 %) et plus faible chez les sujets de 12 à 18 ans (29,4 %) ($p < 0,01$) (tableau 41).

La dénomination commune de la très grande majorité des ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes était le montélukast sodique (Singulair®) (90,7 %). Le nombre de jours d'utilisation d'un format unitaire, entre les deux (2) premières ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes relevées dans la période de l'étude, était en deçà de 25 jours chez 4,7 % des 3 608 sujets du groupe 5 et était semblable chez les sujets dont la première ordonnance était le zafirlukast (4,8 %) par rapport aux sujets qui ont reçu le montélukast sodique (4,7 %). La durée d'utilisation a dépassé 35 jours chez 60,3 % des sujets et même 60 jours chez 10,5 % des sujets (tableau 42). Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux (2) dénominations communes, sauf pour les durées d'utili-

Tableau 41
Sujets du groupe 5
chez qui l'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes
était conforme au critère n° 4A, selon le sexe et l'âge

Groupe d'âge (ans)	Femmes		Hommes		Total	
	Nombre de sujets (N)	Pourcentage du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	Pourcentage du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	Pourcentage du groupe total (%)
5 - 6	42	25,6	79	32,9	121	30,0 ¹
7 - 11	135	36,6	180	35,9	315	36,2 ¹
12 - 18	70	27,1	91	31,5	161	29,4 ¹
19 - 45	431	38,4	236	35,4	667	37,3 ¹
Total	678	35,5	586	34,6	1 264	35,0

sation supérieures à 60 jours dont le pourcentage de sujets était plus élevé avec le zafirlukast (13,8 %) qu'avec le montélukast (10,2 %) ($p<0,05$). Quant aux sujets qui n'avaient pas reçu de deuxième ordonnance et, pour lesquels la durée d'utilisation était considérée supérieure à 35 jours, le pourcentage de sujets était plus élevé chez ceux qui possédaient une ordonnance de montélukast (31,7 %) que chez ceux qui possédaient une ordonnance de zafirlukast (21,6 %) ($p<0,01$) (tableau 42).

Tableau 42
Répartition des sujets du groupe 5
selon le nombre de jours d'utilisation des antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Durée d'utilisation par format unitaire (nombre de jours)	Zafirlukast		Montélukast		Total	
	N	%	N	%	N	%
< 25	16	4,8	153	4,7	169	4,7
25 et 35 ¹	125	37,4	1 139	34,8	1 264	35,0
36 et 45	49	14,7	398	12,2	447	12,4
46 et 60	26	7,8	214	6,5	240	6,7
> 60	46	13,8 ³	333	10,2 ³	379	10,5
Inconnue mais supérieure à 35 jours ²	72	21,6 ⁴	1 037	31,7 ⁴	1 109	30,7
Total	334	9,3	3 274	90,7	3 608	100,0

1. Durée d'utilisation conforme au critère n° 4A.

2. Durée d'utilisation précise inconnue, mais considérée supérieure à 35 jours, étant donné l'absence d'une seconde ordonnance.

3. $p<0,05$

4. $p<0,01$

Le taux de conformité variait selon la discipline du prescripteur : il était de 42,7 % chez les sujets dont la première ordonnance d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes a été prescrite par des pneumologues, de 34,7 % chez les sujets dont les ordonnances ont été prescrites des omnipraticiens, de 33,3 % chez les patients de pédiatres et de 29,7 % chez les patients d'allergologues et immunologistes ($p<0,05$) (tableau 43).

Tableau 43
Sujets du groupe 5 chez qui l'utilisation
des antagonistes des récepteurs des leucotriènes était conforme aux critères n° 4A,
n° 4B et à la combinaison de ces deux (2) critères, selon la discipline du prescripteur

Discipline du prescripteur ¹	Conformité au critère n° 4A		Conformité au critère n° 4B		Conformité au critère n° 4 (A et B)	
	Nombre de sujets (N)	Pourcentage du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	Pourcentage du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	Pourcentage du groupe total (%)
Médecine générale	731	34,7 ²	1 551	73,6 ³	550	26,1 ⁴
Pédiatrie	294	33,3 ²	587	66,6 ³	201	22,8 ⁴
Pneumologie	148	42,7 ²	267	76,9 ³	102	29,4 ⁴
Allergie et immunologie clinique	33	29,7 ²	71	64,0 ³	21	18,9 ⁴
Autres spécialités	58	36,3 ²	110	68,8 ³	44	27,5 ⁴
Total	1 264	35,0	2 586	71,7	918	25,4
1. Prescripteur de la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes pendant la période d'étude. 2. $p<0,05$; 3. $p<0,01$; 4. $p=0,05$.						

4.2.4.1.1 Relation entre la conformité au critère n° 4A et la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés au long de la période étudiée

Le calcul de la dose quotidienne de corticostéroïdes inhalés n'a pu être effectué que chez 1 192 (33,0 %) des 3 608 sujets du groupe 5, puisque 2 080 sujets (57,6 %) ont été exclus pour des raisons relatives aux ordonnances de corticostéroïdes (section 4.1.3.3).

Les 1 192 sujets du groupe 5 qui possédaient au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude ont été répartis en fonction de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés et de la conformité ou non au critère n° 4A (tableau 44). La plus grande proportion de sujets satisfaisant et ne satisfaisant pas au critère n° 4A ont reçu des doses quotidiennes moyennes de corticostéroïdes inhalés inférieures à 400 µg/jour, soit 34,1 % des sujets qui satisfaisaient à ce critère et 49,7 % des sujets qui ne satisfaisaient pas à ce critère ($p<0,01$). Dans le cas des sujets qui ont reçu des doses

quotidiennes moyennes de corticostéroïdes inhalés élevées (> 1 000 µg/jour), le pourcentage de sujets était plus élevé chez ceux qui satisfaisaient au critère n° 4A (20,1 %) que chez ceux qui ne satisfaisaient pas à ce critère (12,7 %) (p<0,01). Ces chiffres appuient l'utilisation possible des antagonistes des récepteurs des leucotriènes chez les sujets nécessitant des doses élevées de corticostéroïdes inhalés pour la maîtrise de leurs symptômes d'asthme.

Tableau 44

Doses quotidiennes moyennes de corticostéroïdes inhalés chez les sujets du groupe 5, en fonction de la conformité au critère n° 4A

Dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés (en équivalent béclométhasone) (µg/jour)	Sujets du groupe 5				Total	
	Conformité au critère n° 4A		Non conformité au critère n° 4A			
	N	%	N	%	N	%
> 0 à moins de 400	156	34,1 ^{1,3}	365	49,7 ^{2,3}	521	14,4
400 à moins de 800	123	26,9 ¹	184	25,1 ²	307	8,5
800 à 1 000	87	19,0 ^{1,4}	92	12,5 ^{2,4}	179	5,0
> 1 000	92	20,1 ^{1,5}	93	12,7 ^{2,5}	185	5,1
Total	458	38,4	734	61,6	1 192	100,0

1. 2. 3. 4. 5. p<0,01.

4.2.4.2 Critère n° 4B

L'application du critère n° 4B faisait référence à la période qui a précédé la période de sélection des ordonnances de référence d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes. Des critères d'exclusion ont été appliqués aux ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action pour la période comprise entre le 1^{er} juin 2000 et la date de service de l'ordonnance de référence des antagonistes des récepteurs des leucotriènes. Ainsi, l'application du critère n° 4B a été possible chez les 3 468 sujets restants (section 4.1.3.1).

Parmi ces 3 468 sujets du groupe 5, 2 586 sujets (74,6 %) ont reçu au moins une ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action au cours des sept (7) mois (210 jours) précédant la date de service de la première ordonnance d'antagoniste des récepteurs des leucotriènes au cours de la période de l'étude et satisfaisaient donc au critère n° 4B (tableau 45). Parmi ces 2 586 sujets, 757 sujets (29,3 %) ne possédaient qu'une seule ordonnance d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes et 1 945 sujets (75,2 %) en possédaient au moins deux (2), au cours de la période couvrant la sélection des ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes (1^{er} janvier 2001 au 26 novembre 2001).

Le taux de conformité au critère n° 4B était semblable chez les hommes (75,7 %) et chez les femmes (73,6 %). Il était plus élevé chez les hommes de tous les groupes d'âge, sauf chez les 12 à 18 ans. Le taux de conformité le plus élevé a été observé dans le groupe des 19-45 ans (76,5 %) et des 12-18 ans (76,4 %) (tableau 45).

Tableau 45
Sujets du groupe 5¹ chez qui l'utilisation
des antagonistes des récepteurs des leucotriènes
était conforme au critère n° 4B, selon le sexe et l'âge

Groupe d'âge (ans)	Femmes		Hommes		Total	
	Nombre de sujets (N)	Pourcentage du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	Pourcentage du groupe total (%)	Nombre de sujets (N)	Pourcentage du groupe total ¹ (%)
5 - 6	108	71,1	164	73,5	272	72,5 ²
7 - 11	239	68,1	334	71,7	573	70,1 ²
12 - 18	195	77,4	207	75,5	402	76,4 ²
19 - 45	821	74,8	518	79,3	1 339	76,5 ²
Total	1 363	73,6	1 223	75,7	2 586	74,6 ²

1. sous-groupe des 3 468 sujets du groupe 5.
2. p<0,01.

Le taux de conformité variait selon la discipline du prescripteur : il était de 76,9 % chez les patients de pneumologues, de 73,6 % chez les patients d'omnipraticiens, de 66,6 % chez les patients de pédiatres et de 64,0 % chez les patients d'allergologues et immunologistes (p<0,01) (tableau 43).

4.2.4.2.1 Relation entre la conformité au critère n° 4B et la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés au long de la période étudiée

Cette relation n'a été présentée que pour 1 168 des 3 468 sujets pour lesquels le critère n° 4B a été appliqué (voir section 4.1.3.3).

Les 1 168 sujets du groupe 5 qui possédaient au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude ont été répartis en fonction de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés et de la conformité ou non au critère n° 4B (tableau 46). La plus grande proportion de sujets satisfaisant et ne satisfaisant pas au critère n° 4B ont reçu des doses quotidiennes moyennes de corticostéroïdes inhalés inférieures à 400 µg/jour, soit 42,5 % des sujets qui satisfaisaient à ce critère et 50,5 % des sujets qui ne satisfaisaient pas à ce critère (p<0,05). Dans le cas des sujets qui ont reçu des doses quotidiennes moyennes de corticostéroïdes inhalés élevées (>1 000 µg/jour), le pourcentage de sujets était plus élevé chez ceux qui satisfaisaient au critère n° 4B (16,3 %) que chez ceux qui ne satisfaisaient pas à ce critère (10,2 %) (p<0,05).

Tableau 46
Doses quotidiennes moyennes de corticostéroïdes inhalés chez les sujets du groupe 5,
en fonction de la conformité au critère n° 4B

Dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés (en équivalent béclométhasone) (µg/jour)	Sujets du groupe 5				Total	
	Conformité au critère n° 4B		Non conformité au critère n° 4B			
	N	%	N	%	N	%
> 0 à moins de 400	417	42,5 ¹	94	50,5 ¹	511	43,8
400 à moins de 800	303	30,9	58	31,2	361	30,9
800 à 1 000	102	10,4	15	8,1	117	10,0
> 1 000	160	16,3 ²	19	10,2 ²	179	15,3
Total	982	84,1	186	15,9	1 168	100,0
1. 2. p<0,05						

4.2.4.2.2 Ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et de corticostéroïdes inhalés précédant l'ordonnance de référence

Chez les 3 608 sujets du groupe 5, la présence d'ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action ainsi que de corticostéroïdes inhalés a été recherchée, au cours d'une période minimale de sept (7) mois précédant l'ordonnance de référence d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes. Ainsi, entre le 1^{er} juin 2000 et la date de service de la première ordonnance d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes au cours de la période de l'étude :

- 1 018 sujets (28,2 %) ont reçu au moins une ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action. Près de la moitié de ces ordonnances, soit 424 (41,7 %) étaient de l'Advair[®] Diskus[®].
- 2 628 sujets (72,8 %) ont reçu au moins une ordonnance d'un corticostéroïde inhalé.

Ces données sont présentées au tableau 47, par dénomination commune d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes.

4.2.4.3 Critères n°s 4A et 4B

Parmi les 3 608 sujets du groupe 5, seulement 918 sujets (25,4 %) satisfaisaient à la fois à la partie A et à la partie B du critère n° 4. Le taux de conformité au critère n° 4 était semblable chez les hommes et les femmes. Il était plus élevé dans le groupe des 19 à 45 ans (28,8 %) que dans les autres groupes d'âge (p<0,01). Le tableau 48 présente les résultats de conformité au critère n° 4 dans son ensemble, soit à la fois aux critères n° 4A et n° 4B.

Tableau 47
Identification des ordonnances précédant l'ordonnance de référence
d'antagoniste des récepteurs des leucotriènes, chez les sujets du groupe 5

Ordonnances qui ont précédé l'ordonnance de référence d'AL ¹	Zafirlukast		Montélukast		Total	
	Nombre de sujets (N)	Pourcentage du groupe (3 608 sujets) (%)	Nombre de sujets (N)	Pourcentage du groupe (3 608 sujets) (%)	Nombre de sujets (N)	Pourcentage du groupe total (3 608 sujets) (%)
Agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action	93	2,6	501	13,9	594	16,5
Advair [®] Diskus [®]	35	1,0	389	10,8	424	11,8
Corticostéroïdes inhalés	244	6,8	2 384	66,1	2 628	72,8
Agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action	269	7,5	2 433	67,4	2 702	74,9
1. AL : Antagonistes des récepteurs des leucotriènes.						

Tableau 48
Sujets du groupe 5 chez qui l'utilisation
des antagonistes des récepteurs des leucotriènes était conforme
aux critères n° 4A et n° 4B, selon le sexe et l'âge

Groupe d'âge (ans)	Femmes		Hommes		Total	
	Nombre de sujets total (N)	Pourcentage du groupe total (%)	Nombre de sujets total (N)	Pourcentage du groupe total (%)	Nombre de sujets total (N)	Pourcentage du groupe total (%)
5 - 6	21	12,8	37	15,4	58	14,4 ¹
7 - 11	84	22,8	136	27,1	220	25,3 ¹
12 - 18	62	24,0	63	21,8	125	22,9 ¹
19 - 45	320	28,5	195	29,3	515	28,8 ¹
Total	487	25,5	431	25,4	918	25,4 ¹
1. p<0,01.						

Le taux de conformité variait selon la discipline du prescripteur : il est de 29,4 % chez les sujets dont la première ordonnance d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes a été prescrite par des pneumologues, de 26,1 % chez les sujets dont les ordonnances ont été prescrites par des omnipraticiens, de 22,8 % chez les patients de pédiatres et de 18,9 % chez les patients d'allergologues et immunologistes (p=0,05) (tableau 43).

4.3 SYNTHÈSE ET COMPARAISON DES RÉSULTATS DES RUM DE 2003 ET DE 1999

De façon générale, dans le but de rendre les résultats des deux (2) études comparables, le devis de recherche élaboré pour la RUM de 1999 a servi d'ébauche à celui de l'étude de 2003, particulièrement en ce qui a touché la formation des groupes de sujets et les trois (3) premiers critères. Cependant, plusieurs ajouts et modifications ont dû être apportés afin de tenir compte de l'évolution de la pharmacothérapie de l'asthme depuis la publication de la première RUM en 1999. Ces modifications ont eu des répercussions, tant sur la sélection des sujets de l'étude que sur le choix des médicaments à l'étude. Ainsi, à cause de l'introduction sur le marché d'une nouvelle classe de médicaments, les antagonistes des récepteurs de leucotriènes, un quatrième critère a été élaboré par le groupe d'experts pour la RUM de 2003. D'autre part, l'ajout dans l'étude d'un médicament qui combine un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé (Advair® Diskus®) a aussi conduit à des modifications dans le devis de recherche.

4.3.1 Différences concernant la population à l'étude

Le processus de sélection des sujets de l'étude de 2003 a été semblable à celui appliqué pour l'étude publiée en 1999, de façon à rendre comparables les groupes formés dans les deux (2) études (3). La période de la présente étude a porté sur toute l'année 2001 (1^{er} janvier au 31 décembre 2001) alors que l'étude de 1999 avait porté sur neuf (9) mois (1^{er} août 1997 au 30 avril 1998).

Afin de tenir compte de l'ajout d'une nouvelle classe de médicaments dans la pharmacothérapie de l'asthme, soit les antagonistes des récepteurs de leucotriènes, un cinquième groupe de sujets a été ajouté aux quatre (4) groupes présents en 1999. Les groupes de sujets formés pour les études de 1999 et de 2003, leurs caractéristiques ainsi que le nombre de personnes retenues dans chacun de ces groupes, après l'application des divers critères d'inclusion et d'exclusion, sont présentés au tableau 49.

Les indications des agonistes β_2 à longue durée d'action se sont élargies et la prise de ces médicaments s'étend maintenant aux enfants dès l'âge de 4 ou 6 ans pour certains d'entre eux, selon la dénomination commune, alors que leur innocuité et leur efficacité n'avaient pas été démontrées chez les enfants en 1999. Par conséquent, dans la RUM publiée en 1999, les enfants âgés entre 5 et 11 ans avaient été exclus du groupe des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (groupe 4) et seules les personnes âgées de 12 à 45 ans avaient été retenues. Tous les sujets âgés de 5 ans et plus ont été considérés dans tous les groupes de la présente étude.

Tableau 49
Groupes de sujets étudiés à partir des données
de l'année 1997-1998 et de l'année 2001

Groupes de sujets	Données de 1997-1998	Données de 2001
	Nombre de sujets ¹	Nombre de sujets ²
<i>Groupe 1</i> Agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action (CA) sans corticostéroïde inhalé (CI) - 1 seule ordonnance de CA - 2 ordonnances ou plus de CA	20 633 14 958 (72,5 %) 5 675 (27,5 %)	17 582 10 008 (56,9 %) 7 574 (43,1 %)
<i>Groupe 2</i> Agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avec corticostéroïdes inhalés (2 ordonnances ou plus de CI) - 1 seule ordonnance de CA - 2 ordonnances ou plus de CA	6 067 2 309 (38,1 %) 3 758 (61,9 %)	9 740 3 285 (33,7 %) 6 455 (66,3 %)
<i>Groupe 3</i> Agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avec corticostéroïdes inhalés (1 seule ordonnance de CI) - 1 seule ordonnance de CA - 2 ordonnances ou plus de CA	6 716 5 543 (82,5 %) 1 173 (17,5 %)	12 652 9 685 (76,5 %) 2 967 (23,5 %)
<i>Groupe 4</i> Agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (LA) - 1 seule ordonnance de LA - 2 ordonnances ou plus de LA	775 296 (38,2 %) 479 (61,8 %)	7 293 3 686 (50,5 %) 3 607 (49,5 %)
<i>Groupe 5</i> Antagonistes des récepteurs des leucotriènes (AL) - 1 seule ordonnance de AL - 2 ordonnances ou plus de AL	Ne s'applique pas	3 608 1 109 (30,7 %) 2 499 (69,3 %)
1. Période de l'étude d'une durée de 9 mois (1 ^{er} août 1997 au 30 avril 1998). 2. Période de l'étude d'une durée de 12 mois (1 ^{er} janvier 2001 au 31 décembre 2001).		

Au total, 39 974 sujets ayant reçu au moins une ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action ont été inclus dans la présente étude par rapport à 33 416 sujets en 1999 (données de 1997-1998) (groupes 1, 2 et 3). Le pourcentage de sujets qui n'ont reçu qu'une seule ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action au cours de la période de l'étude était significativement moins élevé en 2001 (22 978 sujets, soit 57,5 %) qu'en 1997-1998 (22 810 sujets, soit 68,3 %) ($p < 0,01$). Il y a donc eu moins de sujets satisfaisant automatiquement au critère n° 1 avec les données de 2001 (fréquence des renouvellements des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action).

La répartition des sujets du groupe 2 selon le nombre quotidien moyen d'inhalations des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action au cours de la durée de traitement de la première ordonnance a indiqué une diminution du nombre de sujets qui ont reçu plus de deux (2) et plus de quatre (4) inhalations par jour en

2001 par rapport à 1997-1998 soit respectivement 33,6 % et 10,5 % des sujets en 2001 par rapport à 57,3 % et 37,3 % des sujets respectivement en 1997-1998 ($p < 0,05$). Ces diminutions ont aussi été notées dans les groupes 1 et 2, à l'exception d'une augmentation observée dans le groupe 1, pour un nombre quotidien moyen d'inhalations supérieur à deux (2) inhalations par jour (25,2 % en 1997-1998 par rapport à 31,0 % en 2001 ($p < 0,01$)).

En 2001, des 7 293 sujets qui ont reçu un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action comme première ordonnance au cours de la période de l'étude (groupe 4), 1 985 sujets (27,2 %) n'ont reçu aucun des autres médicaments à l'étude *au long de la période étudiée* comparativement à 5,8 % en 1997-1998. Parmi les autres, 649 sujets (8,9 %) ont reçu également des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action uniquement alors que ce pourcentage était de 0,3 % en 1997-1998. Le nombre de sujets qui ont reçu uniquement des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et des corticostéroïdes a atteint 3 282 (45,0 %) y compris les 1 699 sujets qui n'ont reçu que des ordonnances d'Advair® Diskus® dans la période de l'étude; ce pourcentage était de 19,4 % en 1997-1998. En 2001, 3 632 sujets (49,8 %) ont reçu les trois (3) classes de médicaments à la fois (agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et corticostéroïdes inhalés) comparativement à 74,6 % en 1997-1998.

Une fois les exclusions relatives aux ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action appliquées aux 7 293 sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (sujets du groupe 4), 3 495 sujets (47,9 %) ont reçu au moins une ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et 3 510 sujets (48,1 %) n'en ont reçu aucune au cours de toute la période de l'étude. En 1997-1998, 279 sujets (35,9 %) du groupe 4 n'avaient pas reçu d'ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action au cours de la période de l'étude.

4.3.2 Différences concernant les médicaments à l'étude

Les médicaments qui ont fait l'objet de la présente étude (données de 2001) étaient sensiblement les mêmes que ceux qui avaient fait l'objet de la RUM publiée en 1999 (données de 1997-1998). Comme, dans la mesure du possible, l'esprit de la RUM de 1999 a été conservé, les différences observées quant aux médicaments retenus dans cette étude s'expliquent principalement par le retrait ou l'ajout de médicaments sur le marché. En effet, la pharmacothérapie de l'asthme est en constante évolution : la classe des antagonistes des récepteurs des leucotriènes n'était pas commercialisée en 1997-1998, certains agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et certains corticostéroïdes inhalés ont été retirés du marché alors que de nouveaux ont été introduits sur le marché; une formulation associant un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé (Advair® Diskus®) s'est ajoutée aux médicaments employés dans le traitement de l'asthme. Voici les principaux changements à l'intérieur des classes de médicaments de l'étude :

Agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action

Le pirbutérol (Maxair®) a été retiré du marché en août 1998 (mais a figuré sur la liste de la RAMQ jusqu'en octobre 1999). Le salbutamol Diskus® (Ventolin® Diskus®) ne fait pas partie des *Liste des médicaments* de la RAMQ d'avril et d'octobre 2001, mais il a été inclus dans l'étude de 2001 à cause de la possibilité d'une autorisation par le programme *patient d'exception*.

Agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action

Un nouveau médicament s'est ajouté aux deux (2) agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action de l'étude de 1997-1998, soit l'Advair® Diskus®, qui est en fait une association d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et d'un corticostéroïde inhalé (xinafoate de salmétérol et propionate de fluticasone). Cette formulation figure sur la *Liste de médicaments* de la RAMQ depuis janvier 2000.

Le formotérol (fumarate dihydraté) (Oxeze® Turbuhaler®) ainsi que le salmétérol (xinafoate de) (Serevent® Diskus®) n'étaient pas inclus dans l'étude publiée en 1999, car ils ont figuré pour la première fois sur la *Liste de médicaments* de la RAMQ en octobre et en avril 1998 respectivement.

Corticostéroïdes

Le dipropionate de béclométhasone commercialisé sous les appellations Bécloforte®, Béclovent® Rotacaps® et Rotahaler®, Béclodisk & Diskhaler® ont tous été retirés du marché entre juillet 1998 et juillet 2001. Le flunisolide (Bronalide®) a été retiré du marché en février 1999. Le fluticasone (Flovent® Diskus®) ainsi que le dipropionate de béclométhasone (Qvar^{MC}) ont figuré pour la première fois sur la *Liste de médicaments* de la RAMQ en octobre 1998 et en octobre 2000 respectivement. Qvar^{MC} est une nouvelle formule de béclométhasone dont l'agent propulseur, le chlorofluorohydrocarbure (CFC), a été remplacé par l'hydrofluoroalcane-134a (HFA-134a), plus écologique. Finalement, les ordonnances de budésonide en solution pour inhalation (Pulmicort® Nebuamp®) ont été incluses dans cette étude, ce qui n'était pas le cas en 1999.

Les différences quant au choix des médicaments de l'étude ont eu une incidence sur les critères d'exclusion appliqués pour former les groupes de sujets de l'étude. Ainsi, lorsque les sujets qui avaient reçu des corticostéroïdes administrés par voie orale ont été exclus, les sujets qui avaient reçu des ordonnances de corticostéroïdes administrés par nébulisation ont aussi été exclus. Par ailleurs, les sujets qui avaient reçu l'association ipratropium/fénotérol (Duovent® UDV) se sont ajoutés aux sujets exclus pour éviter d'inclure dans l'étude des personnes qui présentaient des atteintes pulmonaires autres que l'asthme. Tous les sujets qui avaient reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes ont été exclus des quatre (4) premiers groupes de sujets et ont formé le groupe 5 (antagonistes des récepteurs des leucotriènes).

4.3.3 Différences concernant l'évaluation de l'utilisation des médicaments à l'étude en fonction des critères de la RUM

Les trois (3) critères de la RUM publiée en 1999, qui avaient été élaborés par un groupe d'experts, ont été repris dans l'étude de 2003. Les taux de conformité à ces trois (3) critères sont présentés au tableau 50 pour les deux (2) études. On y trouve, en plus, les résultats de conformité au critère n° 4, qui concernent spécifiquement le groupe 5, ainsi que les taux de conformité aux critères n°s 2 et 3 appliqués à ce groupe.

Le groupe des experts a jugé qu'une utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action à une fréquence de deux (2) inhalations par jour ou moins, exprimée en équivalent salbutamol, était conforme (critère n° 1, section 3.3). En 1997-1998, le taux de surutilisation global, pour les groupes 1, 2 et 3, était de 91,6 %; en 2001, ce taux a chuté de façon significative à 59,5 % ($p < 0,01$). En 2001, les taux de surutilisation ont chuté de façon significative dans chacun des trois (3) groupes de sujets qui ont reçu deux (2) ordonnances ou plus d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action (groupes 1, 2 et 3) par rapport à 1997-1998 ($p < 0,01$) (tableau 50). L'augmentation des taux de conformité au critère n° 1 observée en 2001 et en 1997-1998 a aussi été observée chez les groupes entiers (comprenant les sujets qui n'ont reçu qu'une seule ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action), sauf chez les sujets du groupe 1 qui ont affiché une diminution du taux de conformité au critère n° 1 en 2001 (69,0 %) par rapport au taux de 1997-1998 (74,8 %; $p < 0,01$) (tableau 50).

Dans le groupe des sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (groupe 4) pour lesquels la fréquence d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action a été estimée sur toute la période de l'étude, le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action est demeuré très élevé (section 4.4.1.1). Alors que la fréquence d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action dans ce groupe excédait deux (2) inhalations par jour (exprimé en équivalent salbutamol) chez 47,4 % des sujets en 1997-1998, elle excédait cette fréquence d'utilisation pour encore 22,9 % des sujets en 2001. Le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action inférieur ou égal à deux (2) inhalations (exprimé en équivalent salbutamol) est passé de 3,2 % chez les sujets du groupe 4 qui ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action en 1997-1998 à 24,8 % des sujets en 2001 ($p < 0,01$). Pour l'ensemble des sujets du groupe 4, ce taux est passé de 1,5 % en 1997-1998 à 7,5 % en 2001 ($p < 0,01$) (tableau 51, section 4.4.1.1). En 2001, 1 054 sujets (14,5 %) ont reçu plus de quatre (4) inhalations par jour d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, soit plus du double de la fréquence d'utilisation retenue pour le critère n° 1, par rapport à 309 sujets (39,9 %) en 1997-1998 (tableau 51, section 4.4.1.1).

Les deux (2) autres critères portaient sur l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. La durée d'utilisation prévue des agonistes β_2 inhalés à

longue durée d'action se situait entre 25 et 35 jours pour chacun des formats unitaires (critère n° 2, section 3.3). Les taux de non-conformité des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action à ce critère étaient semblables dans les deux études (70,0 % dans le cas de l'étude publiée en 1999 et 72,8 % dans le cas de l'étude publiée en 2003) chez les sujets qui ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. Pour l'ensemble des sujets du groupe 4, le taux de conformité a chuté en 2001 (13,5 %) par rapport à 1997-1998 (18,6 %) ($p < 0,01$). En 2001, il n'y a pas eu de différence significative entre l'Advair® Diskus® et les deux (2) autres agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action quant aux taux de conformité au critère n° 2 (tableau 33).

Le critère n° 3 était fondé sur la recommandation du consensus selon laquelle le traitement avec les corticostéroïdes inhalés ne doit pas être interrompu chez les sujets qui prennent des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. Les ordonnances d'Advair® Diskus®, dont la formulation inclut un corticostéroïde inhalé, étaient automatiquement considérées conformes au critère n° 3; ce médicament n'était pas encore commercialisé lors de la première RUM. Sans tenir compte des ordonnances d'Advair® Diskus®, les données de 2001 ont révélé un taux de conformité au critère n° 3 supérieur à celui obtenu avec les données de 1997-1998, soit de 34,7 % en 2001 et de 15,4 % en 1997-1998 ($p < 0,01$). Les résultats sur l'utilisation concomitante des corticostéroïdes, administrés par inhalation, par voie orale ou par nébulisation, et des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action à chacun des 30 jours de la *durée d'utilisation prévue* d'un format unitaire d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action se sont donc améliorés en 2001 comparativement aux résultats de l'étude fondée sur les données de 1997-1998. Le taux de conformité au critère n° 3 est toutefois demeuré très faible, indiquant que plus de 65 % des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus® ne s'accompagnaient pas de la prise régulière de corticostéroïdes. Parmi les sujets qui ne satisfaisaient pas au critère n° 3, 807 sujets (28,4 %) n'ont reçu aucun corticostéroïde au cours des 30 jours qui ont suivi leur ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (tableau 37). En 1997-1998, ce pourcentage était de 47,1 %. La présence de l'Advair® Diskus® sur le marché a contribué à augmenter la conformité des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action au critère n° 3. En effet, lorsque l'Advair® Diskus® a été inclus dans le calcul du taux de conformité au critère n° 3, ce taux atteignait 74,6 %.

Quant au taux de conformité aux critères n°s 2 et 3 combinés, il était de 5,8 % en 2001, exclusion faite des ordonnances d'Advair® Diskus®, et de 2,6 % en 1997-1998 (section 4.2.3.1).

Autre particularité

Les résultats des taux de conformité des cinq (5) groupes de sujets aux critères de l'étude ont été présentés en fonction de la discipline du prescripteur. Dans l'étude fondée sur les données de 2001, la catégorie « allergologues et immunologistes » a été ajoutée étant donné que leur clientèle compte des patients asthmatiques.

Tableau 50
Taux de conformité aux critères des RUM publiés en 1999 et en 2003

Critères	Groupes de sujets	RUM de 1999 (données de 1997-1998)		RUM de 2003 (données de 2001)	
		Conformité au critère (%)		Conformité au critère (%)	
		Groupe entier	2 ordonnances ou plus	Groupe entier	2 ordonnances ou plus
Critère n° 1 Fréquence d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action : 2 inhalations/ jour ou moins, exprimé en équivalent salbutamol.	Groupe 1	74,8 ¹	8,5 ²	69,0 ¹	28,0 ²
	Groupe 2	42,7 ³	7,5 ⁴	66,4 ³	49,2 ⁴
	Groupe 3	84,4 ⁵	10,7 ⁶	89,0 ⁵	53,3 ⁶
	total	70,9 ⁷	8,4 ⁸	74,7 ⁷	40,5 ⁸
Critère n° 2 Durée d'utilisation prévue des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action : entre 25 et 35 jours pour chacun des formats unitaires.	Groupe 4	18,6 ¹¹	30,0	13,5 ¹¹	27,2
	Groupe 5 (sous-groupe avec LA)			28,7	35,5
Critère n° 3 Association quotidienne des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action avec des corticostéroïdes : présence continue de corticostéroïdes, administrés par inhalation, par voie orale ou par nébulisation, à chacun des 30 jours de la <i>durée d'utilisation prévue</i> d'un format unitaire d'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action.	Groupe 4	15,4 ¹²	-	34,7* 12 74,6**	-
	Groupe 5 (sous-groupe avec LA)			42,0* 68,9**	-
Critère n° 4 A) Durée d'utilisation prévue des antagonistes des récepteurs des leucotriènes : entre 25 et 35 jours pour une ordonnance mensuelle. B) Présence d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action avant la première ordonnance d'un antagoniste des récepteurs des leucotriènes.	Groupe 5	Ne s'applique pas		35,0	50,6
		Ne s'applique pas		74,6	-
	Critère n° 4A et n° 4B		Ne s'applique pas		25,4

* ce chiffre exclut les ordonnances d'Advair® Diskus®.

** ce chiffre inclut les ordonnances d'Advair® Diskus®.

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. p<0,01.

4.3.4 Différences entre les principaux constats des RUM 2003 et 1999

Trois (3) principaux constats se dégagent de la RUM publiée en 1999, qui portait sur l'utilisation des agonistes β_2 inhalés employés dans le traitement de l'asthme, en association ou non avec des corticostéroïdes inhalés : les agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sont surutilisés; les corticostéroïdes inhalés sont sous-utilisés et les agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action ne sont pas toujours utilisés de façon optimale. Les données qui appuyaient chacun de ces constats sont revues dans cette section et comparées aux données de l'étude de 2003.

Constat n° 1 (1999) : Les agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sont surutilisés

Dans la RUM publiée en 1999, 10 606 sujets avaient reçu au moins deux (2) ordonnances d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action au cours de la période de l'étude de 9 mois. Les taux de conformité au critère n° 1 étaient respectivement de 8,5 % dans le groupe 1, de 7,5 % dans le groupe 2 et de 10,7 % dans le groupe 3. Les taux de surutilisation étaient donc très élevés, atteignant 91,5 % dans le groupe 1, 92,5 % dans le groupe 2 et 89,3 % dans le groupe 3, ce qui représentait un taux moyen de surutilisation de 91,6 %.

Les données de 2001 ont révélé une amélioration statistiquement significative des taux de conformité au critère n° 1 qui ont atteint 28,0 % dans le groupe 1, de 49,2 % dans le groupe 2 et de 53,3 % dans le groupe 3, soit un taux de conformité moyen de 40,5 % dans ces 3 groupes ($p < 0,01$). Ces résultats montrent une diminution des taux de surutilisation dans les trois (3) groupes de sujets, même s'ils révèlent encore une fréquence d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action trop élevée : 72,0 %, 50,8 % et 46,7 %, dans les groupes 1, 2 et 3, respectivement, ce qui représente un taux moyen de surutilisation d'environ 60 % (59,5 %).

Constat n° 2 (1999) : Les corticostéroïdes inhalés sont sous-utilisés

Dans la RUM publiée en 1999, les taux de surutilisation élevés des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action observés dans les trois (3) groupes de sujets qui avaient reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action avaient mené à la conclusion que les corticostéroïdes inhalés étaient sous-utilisés dans ces groupes. En effet, en 1997-1998, 91,5 % des sujets qui avaient reçu au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, sans aucun corticostéroïde inhalé au cours de la période de l'étude (groupe 1), avaient surutilisé ces agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action. En 2001, les sujets de

ce même groupe ont aussi surutilisé les agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action mais dans une proportion de 72,0 %. Il s'agit d'une différence statistiquement significative ($p < 0,01$). Ce pourcentage est toutefois élevé et les sujets de ce groupe auraient probablement bénéficié de la prise de corticostéroïdes inhalés, ce qui auraient pu contribuer à diminuer la fréquence d'utilisation de leurs agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action.

En 1997-1998, le taux de surutilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action chez les sujets qui avaient reçu au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés (groupe 2) était aussi très élevé, atteignant 92,5 %. En 2001, ce taux a chuté de façon significative à 50,8 % ($p < 0,01$). Toutefois, la fréquence d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action était encore trop élevée chez environ un sujet sur deux (2) dans ce groupe. En 1997-1998, les sujets du groupe 2 qui ne satisfaisaient pas au critère n° 1 avaient reçu des doses quotidiennes insuffisantes de corticostéroïdes inhalés dans des proportions de 57,2 % chez les sujets âgés de 5 à 11 ans et de 62,5 % chez ceux âgés de 12 à 45 ans (< 200 µg/jour chez les sujets âgés de 5 à 11 ans et < 400 µg/jour chez les sujets âgés de 12 à 45 ans, en équivalent bécloéthasone). Ces pourcentages ont été respectivement abaissés à 19,3 % et à 34,5 % en 2001. Dans l'étude fondée sur les données de 2001, les sujets qui ne satisfaisaient pas au critère n° 1 ont quand même reçu des doses de corticostéroïdes inhalés se situant entre 200 et 800 µg/jour chez 80,7 % des sujets âgés de 5 à 11 ans, et entre 400 et 1 000 µg/jour chez 65,5 % des sujets âgés de 12 à 45 ans.

En 1997-1998, 89,3 % des sujets qui avaient reçu au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, en association avec une seule ordonnance de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude (groupe 3), avaient surutilisé les agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action. Dans l'étude fondée sur les données de 2001, les sujets du groupe 3 ont aussi surutilisé les agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action mais dans une proportion de 46,7 % et cette différence, par rapport au taux de 1997-1998, est significative ($p < 0,01$). Il s'agit tout de même d'un pourcentage élevé, ce qui laisse supposer que les sujets de ce groupe auraient probablement bénéficié de corticostéroïdes inhalés, ce qui auraient pu contribuer à diminuer la fréquence d'utilisation de leurs agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action.

Finalement, en 1997-1998, 84,6 % des sujets qui avaient reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (groupe 4) n'avaient pas reçu de corticostéroïdes, inhalés, oraux ou nébulisés, pendant les 30 jours qui ont suivi la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action relevée dans la période de l'étude (critère n° 3). Dans l'étude publiée en 2003, ce taux de sous-utilisation des corticostéroïdes a chuté à 65,3 %, considération faite des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus®, qui n'était pas encore commercialisé en 1997-1998 ($p < 0,01$). Lorsqu'on tient des ordonnances d'Advair® Diskus®, qui satisfaisaient automatiquement au critère n° 3, le taux de sous-utilisation des corticostéroïdes a diminué davantage et

atteignait 25,4 %. En 1997-1998, 2,6 % des sujets qui utilisaient des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action satisfaisaient aux critères n°s 2 et 3 combinés et ce taux était également faible en 2001 (5,8 %).

Constat n° 3 (1999) :
Les agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action
ne sont pas toujours utilisés de façon optimale

Dans la RUM publiée en 1999, les données avaient montré un traitement anti-inflammatoire sous-optimal chez les sujets qui avaient reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (groupe 4) (critère n° 3). De plus, 81,4 % des sujets du groupe 4 n'avaient pas renouvelé leur ordonnance en temps opportun : 76,4 % l'avaient fait trop tardivement, soit après 35 jours et 5,0 % l'avaient fait trop tôt, soit avant 25 jours (critère n° 2). Dans l'étude publiée en 2003, les données ont aussi montré un traitement anti-inflammatoire sous-optimal chez les sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (groupe 4) (critère n° 3, voir constat n° 2) et 86,5 % des sujets n'ont pas renouvelé leur ordonnance en temps opportun, ce qui constitue une hausse significative par rapport à 1997-1998 ($p < 0,01$) (critère n° 2). Dans l'étude publiée en 2003, 82,1 % des sujets du groupe 4 ont renouvelé leur ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action trop tardivement, soit après 35 jours ($p < 0,01$) et 4,4 % l'ont fait trop tôt, soit avant 25 jours.

Par ailleurs, en 1997-1998, 47,4 % des sujets du groupe 4 avaient reçu, au cours de toute la période de l'étude, un nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action supérieur à deux (2) inhalations/jour. Selon les données de 2001, ce pourcentage a diminué d'environ de moitié : 22,9 % des sujets du groupe 4 ont reçu un nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, *au long de la période étudiée*, supérieur à deux (2) inhalations/jour ($p < 0,01$) (voir section 4.4.1.1).

Les constats de l'étude publiée en 2003 sont exposés et discutés à la section 4.6.

4.4 ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES AGONISTES β_2 INHALÉS À COURTE DURÉE D'ACTION ET DES CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS, AU LONG DE LA PÉRIODE ÉTUDIÉE

Cette section a pour but de fournir de l'information complémentaire sur l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et des corticostéroïdes inhalés sur toute la période de l'étude soit *au long de la période étudiée*, chez les sujets des groupes 4 et 5. À cet effet, le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action de même que la dose quotidienne moyenne et le pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés ont été calculés pour les groupes 4 et 5.

4.4.1 Calcul du nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, au long de la période étudiée

Les sujets des groupes 4 et 5 pouvaient posséder, en plus des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes, des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action. Le calcul du nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action a donc été effectué chez les sujets de ces groupes pour lesquels ce calcul était possible, *i.e.* pour les sujets qui possédaient au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action. Ce calcul a été effectué entre la première et la dernière ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action relevée dans la période de l'étude, soit au cours de l'année 2001 (section 3.2.1.3).

4.4.1.1 Chez les sujets du groupe 4

Parmi les 7 293 sujets du groupe 4, 3 495 sujets possédaient des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action; de ce nombre, 1 274 sujets n'en possédaient qu'une seule et 2 221 sujets en avaient reçu au moins deux (2) au cours de toute la période de l'étude (voir exclusions section 4.1.2.1).

La répartition des 7 293 sujets du groupe 4 établie selon le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action *au long de la période étudiée* est présentée au tableau 51. Parmi les 7 293 sujets du groupe 4, chez 550 sujets (7,5 %) le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action était inférieur ou égal à deux (2) inhalations, exprimé en équivalent salbutamol; chez 1 671 sujets (22,9 %), le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action était supérieur à deux (2) inhalations, exprimé en équivalent salbutamol; chez 1 054 sujets (14,5 %), le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action était supérieur à quatre (4) inhalations (tableau 51).

Parmi les 2 221 sujets qui ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, 24,8 % (550 sujets) des sujets ont reçu un nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action inférieur ou égal à deux (2) inhalations, exprimé en équivalent salbutamol, chez 1 671 sujets (75,2 %) des sujets, ce nombre était supérieur à deux (2) inhalations et chez 1 054 sujets (47,5 %), ce nombre était supérieur à quatre (4) inhalations (tableau 51).

Tableau 51
Répartition des sujets du groupe 4 selon le nombre quotidien moyen
d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action,
au long de la période étudiée

| Nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action (inh./jour) | Sujets du groupe 4 | |
|--|----------------------|-----------------|
| | Nombre de sujets (N) | Pourcentage (%) |
| ≤ à 2 | 550 | 7,5 |
| 3 à 4 | 617 | 8,5 |
| 5 à 6 | 512 | 7,0 |
| 7 à 8 | 300 | 4,1 |
| 9 à 10 | 117 | 1,6 |
| 11 à 12 | 51 | 0,7 |
| ≥ 13 | 74 | 1,0 |
| Total
(au moins 2 ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action) | 2 221 | 30,5 |
| Nombre de sujets avec 1 seule ordonnance de CA | 1 274 | 17,5 |
| Total des sujets avec CA | 3 495 | 47,9 |
| Nombre de sujets exclus | 288 | 3,9 |
| Nombre de sujets sans CA | 3 510 | 48,1 |
| Total (groupe 4) | 7 293 | 100,0 |
| CA : Agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action. | | |

Nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action chez les sujets dont l'utilisation de l'Advair® Diskus® n'était pas conforme au critère n° 2

Afin d'obtenir de l'information sur la maîtrise des symptômes d'asthme chez les sujets dont l'utilisation de l'Advair® Diskus® n'était pas conforme au critère n° 2, nous nous sommes intéressés à la consommation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action chez les sujets du groupe 4 qui avaient de l'Advair® Diskus® comme ordonnance de référence et qui n'ont pas satisfait au critère n° 2, *au long de la période étudiée* (section 3.2.1.3). Le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action a été calculé chez les sujets qui ne satisfaisaient pas au critère n° 2 et qui possédaient au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action dans la période de l'étude. La durée d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action présentée chez les sujets qui ne satisfaisaient pas au critère n° 2 était soit supérieure à 35 jours, soit inférieure à 25 jours (tableau 52).

Parmi les 4 452 sujets du groupe 4 dont l'ordonnance de référence était l'Advair® Diskus® (section 4.1.2), 1 408 sujets qui en possédaient au moins deux (2) ordonnances ne satisfaisaient pas au critère n° 2 (section 4.2.2.1). Parmi ces 1 408 sujets, 134 sujets ont été exclus pour des raisons relatives à leurs ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et 451 sujets ne possédaient aucune ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action au cours de la période de l'étude. Ainsi, 823 sujets du groupe 4 possédaient des ordonnances d'Advair® Diskus® non conformes au critère n° 2 : 176 sujets ne possédaient qu'une seule ordonnance d'agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action et 647 sujets en avaient reçu au moins deux (2) au cours de toute la période de l'étude.

La répartition des 647 sujets du groupe 4 qui possédaient au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et qui ne satisfaisaient pas au critère n° 2 est présentée au tableau 52 en fonction du nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action *au long de la période étudiée*. Parmi les sujets dont le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action était inférieur ou égal à deux (2) inhalations par jour, ils étaient plus nombreux à avoir sous-utilisé l'Advair® Diskus® (> 35 jours, 34,3 %) qu'à l'avoir surutilisé (< 25 jours, 20,7 %) ($p < 0,05$). Ces résultats laissent croire que utilisation d'Advair® Diskus® à une fréquence inférieure à celle recommandée semble résulter en une maîtrise acceptable des symptômes de l'asthme.

Tableau 52
Répartition des sujets du groupe 4 (Advair® Diskus® seulement)
qui ne satisfaisaient pas au critère n° 2 selon le nombre quotidien moyen d'inhalations
d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, au long de la période étudiée

| Nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action (inh./jour) | Sujets du groupe 4 avec Advair® Diskus® | | | | | |
|--|---|-------------------|----------------------------|-------------------|----------------------|-----------------|
| | Advair® Diskus® < 25 jours | | Advair® Diskus® > 35 jours | | Total | |
| | Nombre de sujets (N) | Pourcentage (%) | Nombre de sujets (N) | Pourcentage (%) | Nombre de sujets (N) | Pourcentage (%) |
| ≤ à 2 | 18 | 20,7 ¹ | 192 | 34,3 ¹ | 210 | 32,5 |
| 3 à 4 | 22 | 25,3 | 186 | 33,2 | 208 | 32,1 |
| 5 à 6 | 19 | 21,8 | 98 | 17,5 | 117 | 18,1 |
| 7 à 8 | 14 | 16,1 ² | 53 | 9,5 ² | 67 | 10,4 |
| 9 à 10 | 6 | 6,9 | 18 | 3,2 | 24 | 3,7 |
| 11 à 12 | 2 | 2,3 | 10 | 1,8 | 12 | 1,9 |
| ≥ 13 | 6 | 6,9 | 3 | 0,5 | 9 | 1,4 |
| Total
(au moins 2 ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action) | 87 | 100,0 | 560 | 100,0 | 647 | 100,0 |
| 1. $p < 0,05$ 2. $p = 0,05$. | | | | | | |

4.4.1.2 Chez les sujets du groupe 5

Parmi les 3 608 sujets du groupe 5, 2 189 sujets (60,7 %) possédaient des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action : 452 sujets n'en possédaient qu'une seule et 1 737 en avaient reçu au moins deux (2) au cours de toute la période de l'étude (voir exclusions section 4.1.3.1).

La répartition des 3 608 sujets du groupe 5, établie selon le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action *au long de la période étudiée*, est présentée au tableau 53. Parmi les 3 608 sujets du groupe 5, le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action était inférieur ou égal à deux (2) inhalations (exprimé en équivalent salbutamol) chez 631 sujets (17,5 %); supérieur à deux (2) inhalations chez 1 106 sujets (30,7 %) et supérieur à quatre (4) inhalations chez 679 sujets (18,8 %) (tableau 53).

Parmi les 1 737 sujets qui ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action était inférieur ou égal à deux (2) inhalations (exprimé en équivalent salbutamol) chez 631 sujets (36,3 %), supérieur à deux (2) inhalations chez 1 106 sujets (63,7 %) et supérieur à quatre (4) inhalations chez 679 sujets (39,1 %) (tableau 53).

Tableau 53
Répartition des sujets du groupe 5 selon le nombre quotidien moyen
d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action,
au long de la période étudiée

| Nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action (inh./jour) | Sujets du groupe 5 | |
|--|----------------------|-----------------|
| | Nombre de sujets (N) | Pourcentage (%) |
| ≤ à 2 | 631 | 17,5 |
| 3 à 4 | 427 | 11,8 |
| 5 à 6 | 346 | 9,6 |
| 7 à 8 | 177 | 4,9 |
| 9 à 10 | 76 | 2,1 |
| 11 à 12 | 33 | 0,9 |
| ≥ 13 | 47 | 1,3 |
| Total
(au moins 2 ordonnances d'agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action) | 1 737 | 48,1 |
| Nombre de sujets avec 1 seule ordonnance de CA | 452 | 12,5 |
| Total des sujets avec CA | 2 189 | 60,7 |
| Nombre de sujets exclus | 1 402 | 38,9 |
| Nombre de sujets sans CA | 17 | 0,5 |
| Total (groupe 5) | 3 608 | 100,0 |
| CA : Agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action. | | |

4.4.2 Calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés, au long de la période étudiée

Le calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés *au long de la période étudiée* a été effectué chez les sujets des groupes 4 et 5 pour lesquels ce calcul était possible, *i.e.* pour les sujets qui possédaient au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés dans la période de l'étude. Ce calcul a été effectué pour la période comprise entre la première et la dernière ordonnance de corticostéroïdes inhalés relevées entre le 1^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001.

4.4.2.1 Chez les sujets du groupe 4

Parmi les 7 293 sujets du groupe 4, 2 573 sujets ont reçu des ordonnances de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude et de ce nombre, 851 sujets (33,1 %) n'en possédaient qu'une seule et 1 722 (66,9 %) en possédaient au moins deux (2) (section 4.1.2.2).

Parmi les 1 722 sujets admissibles pour le calcul de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés *au long de la période étudiée*, 579 sujets avaient reçu de l'Advair[®] Diskus[®] comme première ordonnance d'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action au cours de la période de l'étude et 1 143 sujets avaient reçu une des deux (2) autres dénominations communes d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action comme première ordonnance (tableau 54).

Chez 403 (35,3 %) des 1 143 sujets ayant reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair[®] Diskus[®], la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés était inférieure à 400 µg/jour, ce qui correspondait à un traitement anti-inflammatoire sous-optimal (tableau 54).

Par ailleurs, 379 (13,3 %) des 2 841 sujets du groupe 4 qui possédaient des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair[®] Diskus[®] n'avaient reçu aucune ordonnance de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude alors que 1 089 (24,5 %) des 4 452 sujets qui avaient une ordonnance d'Advair[®] Diskus[®] possédaient aussi au moins une ordonnance de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude. Au total, parmi les 7 293 sujets du groupe 4, 2 634 sujets (36,1 %) n'ont pas reçu d'ordonnances de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude.

4.4.2.2 Chez les sujets du groupe 5

Parmi les 3 608 sujets du groupe 5, 1 528 sujets ont reçu des ordonnances de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude. Parmi ces 1 528 sujets, 336 sujets (22,0 %) ne possédaient qu'une seule ordonnance de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude et 1 192 (78,0 %) en possédaient au moins deux (2) (section 4.1.3.3.).

Tableau 54
Répartition des sujets du groupe 4 selon la dose quotidienne moyenne
de corticostéroïdes inhalés, au long de la période étudiée

| Dose quotidienne moyenne
de corticostéroïdes
inhalés ¹ (équivalent
béclométhasone)
(µg/jour) | Sujets du groupe 4 | | | | | |
|---|------------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|
| | LA autres que
Advair® Diskus® 2 | | Advair® Diskus® 3 | | Total | |
| | Nombre
de
sujets
(N) | Pourcentage
(%) | Nombre
de
sujets
(N) | Pourcentage
(%) | Nombre
de
sujets
(N) | Pourcentage
(%) |
| > 0 à moins de 400 | 403 | 35,3 | 236 | 40,8 | 639 | 37,1 |
| 400 à moins de 800 | 396 | 34,6 | 180 | 31,3 | 576 | 33,4 |
| 800 à 1 000 | 141 | 14,3 | 63 | 10,9 | 204 | 11,8 |
| > 1 000 | 203 | 17,8 | 100 | 17,3 | 303 | 17,6 |
| Total | 1 143 | 66,4 | 579 | 33,6 | 1 722 | 100,0 |
| Nombre de sujets avec
une seule ordonnance de CI | 341 | 12,0 | 510 | 11,5 | 851 | 11,7 |
| Nombre de sujets exclus | 978 | 34,4 | 1 108 | 24,9 | 2 086 | 28,6 |
| Nombre de sujets sans CI | 379 | 13,3 | 2 255 | 50,7 | 2 634 | 36,1 |
| Total (groupe 4) | 2 841 | 39,0 | 4 452 | 61,0 | 7 293 | 100,0 |
| 1. Corticostéroïdes inhalés reçus entre la première et la dernière ordonnance de corticostéroïdes inhalés relevée entre le 1 ^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001.
2. L'ordonnance de référence est un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action (LA) autres que l'Advair® Diskus®.
3. L'ordonnance de référence est l'Advair® Diskus®.
CI : Corticostéroïde inhalé. | | | | | | |

La répartition des 1 192 sujets qui possédaient au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude, établie en fonction de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés, en équivalent béclométhasone, est présentée au tableau 55.

Chez les 1 192 sujets du groupe 5 qui possédaient au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés, la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés a aussi été mise en relation avec la conformité aux critères n° 4A et n° 4B (voir section 4.2.4.1.1 pour le critère n° 4A). Concernant le critère n° 4B, comme il réfère à la période de sept (7) mois précédant l'ordonnance de référence d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes, des exclusions relatives aux ordonnances de corticostéroïdes ont été faites pour cette période de sorte que la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés a été calculée pour les 1 168 sujets restants, puis mise en relation avec le critère n° 4 B (voir section 4.2.4.2.1).

Tableau 55
Répartition des sujets du groupe 5 selon la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés, au long de la période étudiée

| Dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés ¹
(équivalent bécloéthasone)
(µg/jour) | Sujets du groupe 5 | |
|--|-------------------------|--------------------|
| | Nombre de sujets
(N) | Pourcentage
(%) |
| > 0 à moins de 400 | 521 | 14,4 |
| 400 à moins de 800 | 307 | 8,5 |
| 800 à 1 000 | 179 | 5,0 |
| > 1 000 | 185 | 5,1 |
| Total
(au moins 2 ordonnances de corticostéroïdes inhalés) | 1 192 | 33,0 |
| Nombre de sujets avec 1 seule ordonnance de CI | 336 | 9,3 |
| Nombre de sujets exclus | 1 479 | 57,6 |
| Nombre de sujets sans CI | 601 | 16,7 |
| Total (groupe 5) | 3 608 | 100,0 |
| 1. Corticostéroïdes inhalés reçus entre la première et la dernière ordonnance de corticostéroïdes inhalés relevée entre le 1 ^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001.
CI : Corticostéroïde inhalé. | | |

Chez les sujets du groupe 5 qui possédaient des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action en plus de leurs ordonnances d'antagonistes de récepteurs des leucotriènes

Seulement 281 des 1 192 sujets du groupe 5 qui possédaient au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés se sont retrouvés dans le sous-groupe des 1 021 sujets du groupe 5 qui ont reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action en plus de leurs ordonnances d'antagonistes de récepteurs des leucotriènes (section 4.1.3.3). De ces 281 sujets, 108 sujets (38,4 %) possédaient des ordonnances d'Advair® Diskus®, lesquelles ont contribué à la dose de corticostéroïdes inhalés chez ces sujets. Le tableau 56 présente la répartition des 281 sujets du groupe 5 en fonction de la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés.

Chez 40 (23,1 %) des 173 sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus®, la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés était inférieure à 400 µg/jour et chez 56 sujets (32,4 %), la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés était supérieure à 1 000 µg/jour (tableau 56).

Tableau 56

Répartition des sujets du groupe 5 qui ont reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes et des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action selon la dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés, au long de la période étudiée

| Dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes inhalés ¹ (équivalent béclométhasone) ($\mu\text{g}/\text{jour}$) | Sujets du groupe 5 ² | | | | | |
|--|---------------------------------|------|-----------------|------|-------|-------|
| | LA autres que Advair® Diskus® | | Advair® Diskus® | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % |
| > 0 à moins de 400 | 40 | 23,1 | 38 | 35,2 | 78 | 27,8 |
| 400 à moins de 800 | 39 | 22,5 | 29 | 26,9 | 68 | 24,2 |
| 800 à 1 000 | 38 | 22,0 | 18 | 16,7 | 56 | 19,9 |
| > 1 000 | 56 | 32,4 | 23 | 21,3 | 79 | 28,1 |
| Total | 173 | 61,6 | 108 | 38,4 | 281 | 100,0 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Corticostéroïdes inhalés reçus entre la première et la dernière ordonnance de corticostéroïdes inhalés relevée entre le 1^{er} juin 2000 et le 31 décembre 2001. 2. Sujets du groupe 5 qui ont reçu au moins 2 ordonnances de corticostéroïdes inhalés ainsi que des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. | | | | | | |

4.4.3 Calcul du pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés au long de la période étudiée

Le calcul du pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés au long de la période étudiée a été effectué chez les sujets du groupe 4 qui possédaient des ordonnances de corticostéroïdes inhalés et chez les sujets du groupe 5 qui possédaient des ordonnances d'agonistes β_2 inhalé à longue durée d'action et des ordonnances de corticostéroïdes inhalés en plus de leur(s) ordonnance(s) d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes. Ce calcul a été effectué pour la période comprise entre la date de service de la première ordonnance de l'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action relevée après le 1^{er} janvier 2001 et la fin de la période d'étude, soit le 31 décembre 2001. Les sujets qui ont reçu, en plus de leurs ordonnances de corticostéroïdes inhalés, des ordonnances de corticostéroïdes sous forme de comprimés ou de solution à nébuliser n'ont pas été exclus mais leurs jours-ordonnances de corticostéroïdes n'ont pas été comptabilisés dans le calcul du pourcentage de jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés.

4.4.3.1 Chez les sujets du groupe 4

Parmi les 7 293 sujets du groupe 4, 2 750 sujets (37,7 %) ont reçu des ordonnances de corticostéroïdes inhalés (avec ou sans autres formes de corticostéroïdes au cours de la période) (voir exclusions section 4.1.2.2). Pour 765 (27,8 %) de ces sujets, l'ordonnance de référence de l'agoniste β_2 inhalé à longue

durée d'action était de l'Advair® Diskus® et pour 1 985 (72,2 %) de ces sujets, l'ordonnance de référence était un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action autre que l'Advair® Diskus®.

Parmi les 2 841 sujets du groupe 4 qui ont reçu un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action autre que l'Advair® Diskus® comme première ordonnance, seulement 30 sujets (1,1 %) ont reçu des corticostéroïdes inhalés à chaque jour de la période considérée et 856 sujets (30,1 %) n'en ont reçu aucun pendant cette période. Lorsqu'on ne considérait que les 1 985 sujets qui restaient, après les exclusions, ces pourcentages étaient de 1,5 % (30 sujets sur 1 985) et de 43,1 % (856 sujets sur 1 985) (tableau 57).

Parmi les 4 452 sujets du groupe 4 qui ont reçu de l'Advair® Diskus® comme première ordonnance d'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action, quatre (4) sujets (0,1 %) ont reçu des corticostéroïdes inhalés en plus de ceux inclus dans

Tableau 57
Répartition des sujets du groupe 4 selon le pourcentage de jours d'utilisation de corticostéroïdes inhalés, au long de la période étudiée

| Jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés ¹ (%) | Sujets du groupe 4 | | | | | |
|---|-------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | LA autres que Advair® Diskus® | | Advair® Diskus® | | Total | |
| | Nombre de sujets (N) | Pourcentage (%) | Nombre de sujets (N) | Pourcentage (%) | Nombre de sujets (N) | Pourcentage (%) |
| > 0 à 20 | 1 001 | 34,6 | 590 | 13,3 | 1 591 | 21,8 |
| > 21 à 40 | 433 | 15,2 | 100 | 2,2 | 533 | 7,3 |
| > 41 à 60 | 256 | 9,0 | 32 | 0,7 | 288 | 3,9 |
| > 61 à 80 | 174 | 6,1 | 30 | 0,7 | 204 | 2,8 |
| > 81 à < 100 | 91 | 3,2 | 9 | 0,2 | 100 | 1,4 |
| 100 | 30 | 1,1 | 4 | 0,1 | 34 | 0,5 |
| Total
(sujets avec des corticostéroïdes inhalés ²) | 1 985 | 69,9 | 765 | 17,2 | 2 750 | 37,7 |
| Pas de corticostéroïdes du tout | 379 | 13,3 | 2 255 | 50,7 | 2 634 | 36,1 |
| Pas de corticostéroïdes inhalés | 62 | 2,2 | 410 | 9,2 | 472 | 6,5 |
| Corticostéroïdes hors période <i>i.e.</i> avant le 1 ^{er} agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action | 415 | 14,6 | 1 022 | 23,0 | 1 437 | 19,7 |
| Total | 2 841 | 39,0 | 4 452 | 61,0 | 7 293 | 100,0 |
| 1. Entre la date de service de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et le 31 décembre 2001.
2. Corticostéroïdes inhalés autres que ceux déjà inclus dans l'association Advair® Diskus®. | | | | | | |

l'association, à chaque jour de la période considérée et 3 687 sujets (82,8 %) n'en ont reçu aucun pendant cette période, ce qui s'explique par la présence d'un corticostéroïde dans la formulation de l'Advair® Diskus®. Parmi les sujets qui possédaient des ordonnances d'Advair® Diskus®, 175 (3,9 %) ont utilisés des corticostéroïdes inhalés pendant plus de 20 % de la période d'étude, en plus des corticostéroïdes inclus dans l'Advair® Diskus® (tableau 57).

4.4.3.2 Chez les sujets du groupe 5

Parmi les 1 021 sujets du groupe 5 qui possédaient des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, 441 sujets (43,2 %) ont reçu des ordonnances de corticostéroïdes inhalés (avec ou sans autres formes de corticostéroïdes au cours de la période) (voir section 4.1.3.3). Pour 51 (11,6 %) de ces sujets, la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action était de l'Advair® Diskus® et pour 390 (88,4 %) de ces sujets, il s'agissait d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action autre que l'Advair® Diskus®.

Parmi les 521 sujets du groupe 5 qui ont reçu un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action autre que l'Advair® Diskus® comme première ordonnance au cours de la période de l'étude, seulement 40 (7,7 %) d'entre eux ont reçu des corticostéroïdes inhalés à chaque jour l'intervalle considéré et 93 sujets (17,9 %) n'ont reçu aucun corticostéroïde pendant cette période (tableau 58).

Parmi les 500 sujets du groupe 5 qui ont reçu de l'Advair® Diskus® comme première ordonnance d'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action, aucun sujet n'a reçu de corticostéroïdes inhalés à chaque jour de l'intervalle considéré et 432 sujets (86,4 %) n'ont reçu aucun corticostéroïde pendant cette période, ce qui s'explique par la présence d'un corticostéroïdes dans la formulation de l'Advair® Diskus® (tableau 58).

4.5 DONNÉES RELATIVES À L'UTILISATION DE L'ADVAIR® DISKUS®

L'association d'un corticostéroïde inhalé (propionate de fluticasone) et d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action (xinafoate de salmétérol) est un choix de traitement valable pour les patients asthmatiques chez qui des doses modérées de corticostéroïdes inhalés ne permettent pas une maîtrise optimale des symptômes (1,11). Des études ont en effet démontré la supériorité de l'ajout d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action à un corticostéroïde inhalé par rapport au doublement de la dose d'un corticostéroïde inhalé pour améliorer les symptômes (1). L'utilisation de l'Advair® Diskus®, qui combine le corticostéroïde inhalé et l'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action dans le même inhalateur, constitue une solution de traitement attrayante, car elle peut être efficace et peut améliorer la fidélité des patients asthmatiques à leur traitement. Toutefois, on observe une augmentation de l'utilisation de l'Advair® Diskus® comme médicament de première intention dans le traitement de l'asthme.

Tableau 58

Répartition des sujets du groupe 5 qui avaient des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action selon le pourcentage de jours d'utilisation de corticostéroïdes inhalés, au long de la période étudiée

| Jours d'utilisation des corticostéroïdes inhalés ¹ (%) | Sujets du groupe 5 qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action | | | | | |
|---|---|-----------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | LA autres que Advair® Diskus® | | Advair® Diskus® | | Total | |
| | Nombre de sujets (N) | Pourcentage (%) | Nombre de sujets (N) | Pourcentage (%) | Nombre de sujets (N) | Pourcentage (%) |
| > 0 à 20 | 68 | 13,1 | 37 | 7,4 | 105 | 10,3 |
| > 21 à 40 | 38 | 7,3 | 8 | 1,6 | 46 | 4,5 |
| > 41 à 60 | 54 | 10,4 | 4 | 0,8 | 58 | 5,7 |
| > 61 à 80 | 72 | 13,8 | 1 | 0,2 | 73 | 7,1 |
| > 81 à < 100 | 118 | 22,6 | 1 | 0,2 | 119 | 11,7 |
| 100 | 40 | 7,7 | 0 | 0,0 | 40 | 3,9 |
| Total (sujets avec des corticostéroïdes inhalés ⁴) | 390 | 74,9 | 51 | 10,2 | 441 | 43,2 |
| Pas de corticostéroïdes ² | 93 | 17,9 | 432 | 86,4 | 525 | 51,4 |
| Groupe mixte ³ | 38 | 7,3 | 17 | 3,4 | 55 | 5,4 |
| Total (sujets du groupe 5 avec des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action) | 521 | 51,0 | 500 | 49,0 | 1 021 | 100,0 |

1. Entre la date de service de la première ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et le 31 décembre 2001.
2. Les corticostéroïdes pouvaient être absents ou hors période.
3. Groupe de sujets qui possédaient à la fois des ordonnances d'Advair® Diskus® et d'autres agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action au cours de la période de l'étude.
4. Corticostéroïdes inhalés autres que ceux déjà inclus dans l'association Advair® Diskus®.

4.5.1 Position des experts du consensus canadien

Les experts du consensus sont d'avis qu'un médicament qui associe un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé, tel l'Advair® Diskus®, ne devrait pas être utilisé comme traitement initial de l'asthme (1,11). Il n'existe pas de données valables dans la littérature médicale permettant de conclure que l'utilisation de l'Advair® Diskus® est supérieure à l'utilisation de corticostéroïdes inhalés seuls dans le traitement initial de l'asthme (1). De plus, l'utilisation de cette association (Advair® Diskus®) par rapport à celle d'un corticostéroïde inhalé seul augmente considérablement les coûts du traitement de l'asthme (11).

L'utilisation d'un médicament combinant un corticostéroïde inhalé et un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action est un choix de traitement valable pour les patients asthmatiques chez qui des doses modérées de corticostéroïdes

inhalés ne permettent pas une maîtrise optimale des symptômes (1,11). Une étude a en effet démontré la supériorité de l'ajout d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action à un corticostéroïde inhalé par rapport au doublement de la dose d'un corticostéroïde inhalé pour améliorer les symptômes (1). Les avantages potentiels, bien que non démontrés, de l'utilisation d'un médicament combiné sont la simplification du traitement et l'amélioration de l'observance thérapeutique. Les désavantages sont le manque de souplesse lorsqu'il faut accroître les doses de corticostéroïdes inhalés au moment d'exacerbations et le risque d'administrer des doses fortes des deux (2) molécules à un mauvais moment si le médicament n'est pas utilisé tel que prescrit (1,2).

4.5.2 Identification des ordonnances précédant la première ordonnance d'Advair® Diskus®

Les données utilisées dans cette étude ont montré une utilisation importante de l'Advair® Diskus® comme médicament de première intention dans le traitement de l'asthme. Les sujets qui ont reçu des ordonnances d'Advair® Diskus® au cours de l'année 2001 se retrouvent dans les groupes 4 et 5 de l'étude (groupes des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et des antagonistes des récepteurs des leucotriènes respectivement). Parmi les 7 293 sujets du groupe 4, 4 452 sujets (61,0 %) ont reçu de l'Advair® Diskus® comme première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. Parmi les 3 608 sujets du groupe 5, 1 021 sujets possédaient des ordonnances d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et 500 (49,0 %) de ces sujets possédaient une ordonnance d'Advair® Diskus® comme première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. Donc globalement, parmi 8 314 sujets qui ont été inclus dans l'étude et qui possédaient au moins une ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action, 4 952 sujets (59,6 %) avaient de l'Advair® Diskus® comme première ordonnance dans la période de l'étude.

L'identification des ordonnances qui ont précédé la première ordonnance d'Advair® Diskus® relevée dans la période de l'étude a été effectuée pour la période comprise entre le 1^{er} juin 2000 et cette première ordonnance d'Advair® Diskus® relevée au cours de l'année 2001. Les ordonnances des antagonistes des récepteurs des leucotriènes, des agonistes β_2 inhalés à courte et à longue durée d'action, y compris l'Advair® Diskus®, ainsi que des corticostéroïdes inhalés qui ont précédé la première ordonnance d'Advair® Diskus® ont été répertoriées. Les données obtenues ont montré que, globalement, entre le 1^{er} juin 2000 et la première ordonnance d'Advair® Diskus® relevée au cours de l'année 2001 :

- 42,2 % des sujets (2 089 sujets) n'avaient reçu aucune ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action (44,8 % dans le groupe 4 et 18,6 % dans le groupe 5).
- 55,6 % des sujets (2 751 sujets) n'avaient reçu aucune ordonnance de corticostéroïdes inhalés (y compris les corticostéroïdes inhalés de l'Advair® Diskus®) (50,6 % dans le groupe 4 et 100,0 % dans le groupe 5).

- 33,7 % des sujets (1 669 sujets) (35,7 % dans le groupe 4 et 16,2 % dans le groupe 5) n'avaient reçu aucune ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, ni d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action ni de corticostéroïdes inhalés, au cours de la période de sept (7) mois et plus qui a précédé la première ordonnance d'Advair® Diskus®.
- 79,6 % des sujets (3 942 sujets) n'avaient reçu aucune ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action, y compris l'Advair® Diskus® (78,9 % dans le groupe 4 et 86,0 % dans le groupe 5).

Ces ordonnances d'Advair® Diskus® peuvent être considérées comme un premier traitement avec ce médicament. Nous avons constaté que les pourcentages de sujets qui n'avaient pas reçu d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et de corticostéroïdes inhalés sont demeurés très élevés parmi ces 3 942 sujets. Ainsi, parmi ces 3 942 sujets, entre le 1^{er} juin 2000 et la première ordonnance d'Advair® Diskus® :

- 45,7 % des sujets (1 803 sujets) n'avaient reçu aucune ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action.
- 67,7 % des sujets (2 668 sujets) n'avaient reçu aucune ordonnance de corticostéroïdes inhalés.
- 42,3 % des sujets (1 669 sujets) n'avaient reçu aucune ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action ni de corticostéroïdes inhalés.

Ces données portent à croire que dans plusieurs cas, l'Advair® Diskus® est utilisé pour traiter des affections autres que l'asthme telles que la toux chronique ou post infections virales. Ces résultats ne satisfont pas aux critères reconnus pour le traitement des personnes atteintes d'asthme ni aux indications d'un médicament combinant un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé.

4.5.3 Conformité de l'Advair® Diskus® au critère n° 2 de la RUM

Les résultats sur la conformité au critère n° 2, qui portait sur la durée d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, ont révélé que parmi les 4 452 sujets du groupe 4 qui ont reçu de l'Advair® Diskus® comme première ordonnance en 2001, 2 461 sujets (55,3 %) n'ont pas renouvelé cette ordonnance au cours de l'année 2001; par conséquent, ils ont été automatiquement considérés comme ne satisfaisant pas au critère n° 2. Parmi les 1 991 sujets du groupe 4 qui ont reçu deux (2) ordonnances ou plus d'Advair® Diskus® au cours de l'année 2001, seulement 583 sujets (29,3 %) satisfaisaient au critère n° 2. Donc, seulement 13,1 % de l'ensemble des 4 452 sujets du groupe 4 qui avaient reçu de l'Advair® Diskus® comme première ordonnance en 2001 ont satisfait au critère n° 2. Ainsi, plus de 85 % (86,9 %) des 4 452 sujets qui ont reçu de l'Advair® Diskus® comme ordonnance de référence d'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action dans le groupe 4 n'ont pas renouvelé leur ordonnance en temps

opportun : 82,8 % l'ont fait trop tardivement, soit après 35 jours et 4,1 % l'ont fait trop tôt, soit avant 25 jours (tableau 33).

Le taux de conformité au critère n° 2 n'a pas été différent chez les sujets dont la première ordonnance était de l'Advair® Diskus® par rapport aux sujets qui avaient reçu un des deux (2) autres agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. Par contre, la proportion de sujets qui n'ont pas renouvelé leur première ordonnance au cours de la période de l'étude était significativement plus élevée chez ceux qui avaient reçu l'Advair® Diskus® comme première ordonnance (55,3 %) que chez ceux qui avaient reçu un autre agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action comme première ordonnance (43,1 %) ($p < 0,05$).

Chez les 500 sujets du groupe 5 qui ont reçu de l'Advair® Diskus® comme première ordonnance d'agoniste β_2 inhalés à longue durée d'action en 2001, en plus de leurs ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes, 89 sujets (17,8 %) n'ont pas renouvelé cette dernière ordonnance au cours de l'année 2001; par conséquent, ils ont été automatiquement considérés comme ne satisfaisant pas au critère n° 2. Parmi les 411 sujets du groupe 5 qui ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'Advair® Diskus®, 153 d'entre eux (37,2 %) satisfaisaient au critère n° 2. Seulement 30,6 % (153 sujets) de l'ensemble des 500 sujets du groupe 5 qui possédaient des ordonnances d'Advair® Diskus® satisfaisaient au critère n° 2 (tableau 35).

4.5.4 Conformité de l'Advair® Diskus® au critère n° 3 de la RUM

Quant au critère n° 3, qui portait sur l'association quotidienne des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action avec des corticostéroïdes, la présence d'un corticostéroïde inhalé et d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action dans le même inhalateur assure la conformité de l'Advair® Diskus® à ce critère. Le taux de conformité au critère n° 3, lorsqu'on ne tient compte que des deux (2) agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus®, a été de 34,7 % dans le groupe 4 et de 42,0 % dans le groupe 5 (tableaux 37 et 40). Lorsqu'on a considéré toutes les ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, y compris celles d'Advair® Diskus®, le taux de conformité au critère n° 3 a atteint 74,6 % dans le groupe 4 et 68,9 % dans le groupe 5.

4.6 PRINCIPAUX CONSTATS

La présente revue de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte et à longue durée d'action ainsi que des antagonistes de récepteurs de leucotriènes, en association ou non avec des corticostéroïdes inhalés, permet de dresser quatre (4) constats. Les trois (3) premiers sont communs avec ceux la RUM publiée en 1999 et le quatrième est propre à la présente RUM.

Constat n° 1 :
Les agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sont encore surutilisés,
bien qu'on observe une amélioration significative
des taux de conformité au critère n° 1.

Au total, 39 974 sujets ont été inclus dans les trois (3) groupes de sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action comme ordonnance de référence (groupes 1, 2 et 3). Parmi ces sujets, seulement 16 996 d'entre eux (42,5 %) ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action au cours de l'année 2001. Chez ces derniers, le taux de non-conformité au critère n° 1, donc de surutilisation de ces médicaments, était de 59,5 % (soit 72,0 % chez les sujets du groupe 1, 50,8 % chez les sujets du groupe 2 et 46,7 % chez les sujets du groupe 3). Ce taux de non-conformité représentait une amélioration significative par rapport à un taux moyen de surutilisation qui avait atteint 91,6 % dans la RUM publiée en 1999 ($p < 0,01$). Un examen des taux de conformité calculés pour l'ensemble des trois (3) groupes, *i.e.* considération faite de tous les sujets qui ne possédaient qu'une seule ordonnance et qui satisfaisaient automatiquement au critère n° 1, permet, évidemment, de constater des taux de conformité plus élevés. Toutefois, ces valeurs ne reflètent pas aussi bien l'utilisation de ces médicaments chez la population asthmatique (tableau 50).

Parmi les 7 293 sujets dont l'ordonnance de référence était un agoniste β_2 inhalés à longue durée d'action, 2 221 sujets possédaient aussi au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action. Le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, calculé pour toute la durée de l'étude pour l'ensemble des sujets du groupe 4, était supérieur à quatre (4) inhalations chez 1 054 sujets (14,5 %) comparativement à 39,9 %, dans la RUM publiée en 1999, chez le groupe de sujets comparable (section 4.4.1.1).

Parmi les 3 608 sujets du groupe 5 dont l'ordonnance de référence était un antagoniste des récepteurs des leucotriènes, 1 737 sujets possédaient aussi au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action. Le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, calculé pour toute la durée de l'étude pour l'ensemble des sujets du groupe 5, était supérieur à quatre (4) inhalations chez 679 sujets (18,8 %) (section 4.4.1.2).

Constat n° 2 :
Les corticostéroïdes inhalés sont encore sous-utilisés.

Chez les trois (3) groupes de sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action comme ordonnance de référence (groupes 1, 2 et 3), la fréquence d'utilisation de ces médicaments n'était pas en conformité avec les recommandations canadiennes et elle a été largement dépassée dans chacun de ces groupes (critère n° 1). Le taux de surutilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée

d'action était plus élevé dans le groupe 1 qui réunissait des sujets qui avaient tous reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action sans association à des corticostéroïdes inhalés au cours de la période de l'étude. Ces sujets auraient probablement tiré avantage de l'utilisation des corticostéroïdes inhalés, ce qui aurait pu contribuer à diminuer la fréquence d'utilisation de leurs agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action. D'après ces observations, les corticostéroïdes inhalés ont été sous-utilisés dans ces trois (3) groupes de sujets de l'étude.

Chez les sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, en association avec au moins deux (2) ordonnances de corticostéroïdes inhalés (groupe 2), 19,3 % des sujets âgés entre 5 et 11 ans, dont la fréquence d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action était supérieure à celle retenue pour le critère n° 1, ont reçu des doses quotidiennes moyennes de corticostéroïdes inhalés inférieures à 200 $\mu\text{g}/\text{jour}$, exprimées en équivalent béclo méthasone (tableau 30). Près de 35 % (34,5 %) des sujets du groupe 2, âgés entre 12 et 45 ans, ont reçu des doses quotidiennes moyennes de corticostéroïdes inhalés inférieures à 400 $\mu\text{g}/\text{jour}$, exprimées en équivalent béclo méthasone, alors que la fréquence d'utilisation de leur agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action était supérieure à deux (2) inhalations par jour (tableau 30). Il est reconnu que des doses suffisantes de corticostéroïdes inhalés contribuent à abaisser la fréquence d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action.

Le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action évalué sur toute la période de l'étude, a aussi été très élevé dans les groupes 4 et 5 de l'étude et était supérieur à deux (2) inhalations chez 22,9 % des sujets de groupe 4 et chez 30,7 % des sujets de groupe 5, lorsque nous avons considéré l'ensemble des sujets de ces groupes. Ces pourcentages étaient beaucoup plus élevés lorsque nous n'avons considéré que les sujets des groupes 4 et 5 qui avaient reçu au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action (75,2 % et 63,7 % pour les sujets des groupes 4 et 5, respectivement)(tableaux 51 et 53).

Par ailleurs, dans le groupe de sujets qui ont reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus® (groupe 4, excluant Advair® Diskus®), 65,3 % des sujets n'ont pas reçu quotidiennement de corticostéroïdes inhalés, oraux ou nébulisés au cours des 30 jours de la durée de traitement de l'ordonnance de référence d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (critère n° 3, tableau 37). Parmi les 483 sujets du groupe 5 qui possédaient des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus®, 58,0 % d'entre eux n'ont pas reçu quotidiennement de corticostéroïdes inhalés, oraux ou nébulisés au cours des 30 jours de la durée de traitement de la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action relevée dans la période de l'étude (critère n° 3, tableau 40). Les corticostéroïdes inhalés ont probablement été sous-utilisés dans ces deux (2) groupes de sujets de l'étude. L'utilisation de l'Advair® Diskus® a contribué à l'augmentation du taux de conformité au critère n° 3 puisque l'utilisation de corticostéroïdes dans cette formulation est indissociable de celle de l'agoniste β_2 inhalé à longue

durée d'action. Ainsi, considération faite de toutes les ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, y compris celles d'Advair® Diskus®, le taux de sous-utilisation des corticostéroïdes a diminué à 25,4 % dans le groupe 4 et à 31,1 % dans le groupe 5 (tableau 50).

Constat n° 3 :

Les agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action ne sont pas utilisés de façon optimale.

Plus de 85 % (86,5 %) des 7 293 sujets qui ont reçu des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action comme ordonnance de référence (groupe 4) n'ont pas renouvelé leur ordonnance en temps opportun : 82,1 % l'ont fait trop tardivement, soit après 35 jours et 4,4 % l'ont fait trop tôt, soit avant 25 jours (tableau 33).

Parmi les 1 021 sujets du groupe 5 qui possédaient aussi des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, plus de 70 % (71,3 %) n'ont pas renouvelé leur ordonnance en temps opportun : 63,1 % l'ont fait trop tardivement, soit après 35 jours et 8,2 % l'ont fait trop tôt, soit avant 25 jours (tableau 35).

Par ailleurs, tel qu'il a été mentionné au constat n° 2, l'utilisation des corticostéroïdes était sous-optimale chez les sujets qui possédaient des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (autres que l'Advair® Diskus®). Chez les 2 841 sujets du groupe 4 dont l'ordonnance de référence était un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action autre que l'Advair® Diskus®, seulement 34,7 % des sujets avaient au moins une ordonnance active de corticostéroïdes pendant chacun des 30 jours de la durée de traitement de leur première ordonnance d'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action dans la période de l'étude. Chez ces 2 841 sujets, seulement 10,4 % d'entre eux ont eu une ordonnance active de corticostéroïdes pendant plus de 60 % des jours compris entre la date de service de l'ordonnance de référence d'agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et la fin de la période de l'étude, soit le 31 décembre 2001 (tableau 37).

Il n'y a pas eu de différence significative entre les taux de conformité au critère n° 2 observés à partir des données de 1997-1998 et de 2001 chez les sujets qui avaient reçu deux (2) ordonnances ou plus d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, donc pas d'amélioration significative de la durée d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action dans la présente RUM. Il y a eu cependant une amélioration significative, entre les données de 1997-1998 et celles de 2001, de l'utilisation concomitante des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et des corticostéroïdes. En effet, le taux de conformité au critère n° 3 n'était que de 15,4 % en 1997-1998 tandis qu'il a atteint plus du double, soit 34,7 %, dans la présente RUM ($p < 0,01$). Considération faite de toutes les ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action, y compris les ordonnances d'Advair® Diskus® qui étaient automatiquement conformes, le taux de conformité au critère n° 3 a atteint 74,6 % dans le groupe 4 (tableau 50).

Les données sur l'Advair® Diskus®, une association d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et d'un corticostéroïde inhalé, étaient peu compatibles avec une utilisation adéquate de ce médicament, tel que recommandé par les experts du consensus (1,11). Globalement, parmi les 8 314 sujets de l'étude qui avaient au moins une ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action, 4 952 sujets (59,6 %) avaient reçu de l'Advair® Diskus® comme première ordonnance. Quant à la durée d'utilisation d'un format unitaire, le taux de conformité au critère n° 2 n'était pas différent chez les sujets dont la première ordonnance était de l'Advair® Diskus® par rapport aux sujets qui avaient reçu un des deux (2) autres agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. Ainsi, plus de 85 % (86,9 %) des 4 452 sujets qui ont reçu de l'Advair® Diskus® comme ordonnance de référence d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action dans le groupe 4 n'ont pas renouvelé leur ordonnance en temps opportun : 82,8 % l'ont fait trop tardivement, soit après 35 jours et 4,1 % l'ont fait trop tôt, soit avant 25 jours (tableau 33). Par contre, la proportion de sujets qui n'ont pas renouvelé leur première ordonnance dans la période de l'étude était significativement plus élevée chez les sujets qui avaient reçu Advair® Diskus® que chez ceux qui avaient reçu un autre agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action comme première ordonnance (55,3 % contre 43,1 %) ($p < 0,05$).

Le consensus canadien ne recommande pas l'Advair® Diskus® comme médicament de première intention dans l'asthme. Pourtant, l'examen des ordonnances qui ont précédé les premières ordonnances d'Advair® Diskus® dans les groupes 4 et 5 de l'étude, pour une période remontant jusqu'au 1^{er} juin 2000, a révélé qu'un nombre élevé de sujets avaient reçu de l'Advair® Diskus® comme premier médicament. En effet, parmi 4 952 sujets qui ont reçu de l'Advair® Diskus® comme première ordonnance au cours de la période de l'étude, 3 942 (79,6 %) n'ont reçu aucune ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action (y compris l'Advair® Diskus®) avant cette première ordonnance d'Advair® Diskus®. Parmi ces 3 942 sujets qui ont reçu l'Advair® Diskus® comme premier médicament, 45,7 % des sujets (1 803 sujets) ne possédaient aucune ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action, 67,7 % des sujets (2 668 sujets) ne possédaient aucune ordonnance de corticostéroïdes inhalés et 42,3 % des sujets (1 669 sujets) ne possédaient ni ordonnance d'agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action ni ordonnance de corticostéroïdes inhalés, au cours de la période d'au moins sept (7) mois précédant la date de service de cette première ordonnance d'Advair® Diskus®. Ces constatations ne satisfont pas aux critères reconnus dans le traitement des personnes atteintes d'asthme ni aux indications reconnues d'un médicament combinant un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé. D'après ces résultats, il semble qu'une proportion élevée de personnes ont reçu de l'Advair® Diskus® comme première et seule ordonnance pour le traitement de leurs symptômes d'asthme. Il est possible, particulièrement chez les sujets qui ne possédaient pas d'ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, que l'Advair® Diskus® ait été prescrit pour traiter des affections autres que l'asthme telles que la toux chronique ou post infections virales.

Constat n° 4 :
Les antagonistes des récepteurs de leucotriènes
ne sont pas utilisés de façon optimale.

Des 3 608 sujets qui ont reçu des ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes comme ordonnance de référence (groupe 5), 65,0 % n'ont pas renouvelé leur ordonnance en temps opportun : 60,3 % l'ont fait trop tardivement, soit après 35 jours et 4,7 % l'ont fait trop tôt, soit avant 25 jours (critère n° 4A).

Selon le consensus canadien, les antagonistes des récepteurs de leucotriènes n'auraient pas de rôle à jouer en monothérapie dans le traitement de l'asthme (1). Ils peuvent être envisagés comme traitement d'appoint chez les adultes dont les symptômes ne sont pas bien maîtrisés ou chez ceux qui tolèrent mal de fortes doses de corticostéroïdes inhalés. Dans le groupe 5, 25,4 % des sujets n'ont pas reçu d'ordonnance d'un agoniste β_2 inhalé à courte durée d'action avant leur première ordonnance d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes relevée dans la période de l'étude. Ces sujets ne possédaient donc pas de médicament de secours advenant une exacerbation, à la date de service de leur première ordonnance d'antagoniste des récepteurs des leucotriènes, ce qui n'est pas conforme aux recommandations du consensus canadien. Plus de 70 % (74,6 %) des sujets du groupe 5 avaient cependant reçu au moins une ordonnance d'un corticostéroïde inhalé au cours de la période de sept (7) mois qui a précédé leur première ordonnance d'antagoniste des récepteurs des leucotriènes relevée dans la période de l'étude (entre le 1^{er} juin 2000 et la date de service de la première ordonnance d'antagoniste des récepteurs des leucotriènes relevée dans la période de l'étude) (critère n° 4B).

Par ailleurs, parmi les 3 608 sujets du groupe 5 qui possédaient des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action était supérieur à deux (2) inhalations chez 30,7 % des sujets et supérieur à quatre (4) inhalations chez 18,8 % des sujets. Ces données laissent supposer que la maîtrise des symptômes de l'asthme n'était pas optimale chez les sujets qui avaient reçu des antagonistes des récepteurs des leucotriènes (groupe 5). De plus, lorsque nous avons considéré le critère n° 4 dans son ensemble (combinant le critère n° 4A et n° 4B), nous avons observé que 74,6 % des sujets du groupe 5 n'utilisaient pas les antagonistes des récepteurs des leucotriènes conformément aux recommandations du consensus canadien.



ien qu'une comparaison des données de 2001 et de 1997-1998 permette de constater une amélioration de la fréquence d'utilisation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, le taux de surutilisation demeure encore élevé et constitue toujours une préoccupation. Pour tenter d'expliquer ce constat, les mêmes raisons que celles énoncées dans la RUM publiée en 1999 peuvent encore s'appliquer : le soulagement rapide des symptômes de l'asthme offert par ces médicaments, leur faible coût par rapport à celui des corticostéroïdes inhalés et la crainte des effets indésirables associés aux corticostéroïdes inhalés. En 1997-1998, le taux de surutilisation global, pour les groupes 1, 2 et 3, était de 91,6 %; en 2001, ce taux a chuté de façon significative à 59,5 % chez les sujets qui ont reçu au moins deux (2) ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action. En 2001, les taux de surutilisation ont diminué de façon significative dans chacun des trois (3) groupes de sujets qui ont reçu deux (2) ordonnances ou plus d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action (groupes 1, 2 et 3) par rapport à 1997-1998.

La sous-utilisation des corticostéroïdes inhalés dans le traitement de l'asthme est encore très présente dans cette étude, bien que nous ayons observé une augmentation du taux de conformité au critère n° 3 en 2001 par rapport au taux de conformité observé en 1997-1998. Cette situation est particulièrement préoccupante chez les 7 293 sujets qui ont reçu des ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action. En effet, seulement 34,7 % des 2 841 sujets, dont l'ordonnance de référence était un agoniste β_2 inhalé à longue durée d'action autre que l'Advair® Diskus®, ont reçu des corticostéroïdes pendant chacun des 30 jours qui ont suivi cette ordonnance (conformité au critère n° 3) et 28,4 % ne possédaient aucune ordonnance de corticostéroïdes au cours de cette période de 30 jours. De plus, le calcul des doses quotidiennes moyennes de corticostéroïdes inhalés pour ces sujets, sur toute la période de l'étude, a indiqué que 13,3 % d'entre eux n'avaient pas reçu d'ordonnance de corticostéroïdes inhalés au cours de cette période. Nous en arrivons donc à la conclusion qu'un grand nombre de sujets utilisent des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action sans corticostéroïdes inhalés, ce qui n'est pas conforme aux recommandations du consensus canadien (1,2).

Par ailleurs, nous avons observé dans cette étude qu'une proportion élevée de personnes avaient reçu de l'Advair® Diskus® comme première et seule ordonnance pour le traitement de leurs symptômes d'asthme. Il est surprenant de constater que 45,7 % des sujets qui ont reçu de l'Advair® Diskus® comme premier traitement n'ont pas reçu d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action et que 67,7 % des sujets n'ont pas reçu d'ordonnance de corticostéroïdes inhalés au cours de la période d'au moins sept (7) mois précédant le premier traitement avec

l'Advair® Diskus®. Il est possible, particulièrement chez les sujets qui ne possédaient pas d'ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, que l'Advair® Diskus® ait été prescrit pour traiter des affections autres que l'asthme telles que la toux chronique ou post infections virales.

Bien que les données de la présente étude semblent en accord avec l'hypothèse voulant qu'une utilisation quotidienne de l'Advair® Diskus® puisse suffire à maîtriser de façon acceptable des symptômes de l'asthme, il est possible qu'il s'agisse de patients dont la sévérité de l'asthme ne justifiait pas l'utilisation de l'Advair® Diskus® ou simplement de patients dont l'asthme s'est amélioré spontanément ou à la suite d'une intervention sur le plan environnemental.

La place des antagonistes des récepteurs des leucotriènes dans le traitement de l'asthme n'est pas encore parfaitement établie. Les essais et les abandons sont très fréquents avec cette classe de médicaments. Les données de la présente étude semblent appuyer cette affirmation puisque 30,7 % des sujets dont l'ordonnance de référence était un antagoniste des récepteurs des leucotriènes n'ont pas renouvelé cette ordonnance au cours de la période de l'étude. De plus, parmi les sujets qui possédaient au moins deux (2) ordonnances d'agonistes des récepteurs des leucotriènes, seulement 1 264 sujets (35,0 %) ont montré une durée d'utilisation conforme au critère n° 4A (durée d'utilisation se situant entre 25 et 35 jours).

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes possèdent un pouvoir de maîtrise des symptômes de l'asthme inférieur à celui des corticostéroïdes inhalés et, chez plusieurs patients, ces médicaments seraient insuffisants lorsqu'ils sont prescrits en monothérapie (1). Les données de la présente étude semblent appuyer cette affirmation, car la consommation des agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action chez les sujets du groupe 5 était élevée : le nombre quotidien moyen d'inhalations d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action, calculé sur toute la période de l'étude, dépassait deux (2) inhalations chez 63,7 % des sujets qui possédaient au moins deux (2) ordonnances d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes au cours de la période de l'étude, et excédait quatre (4) inhalations chez 39,1 % de ces sujets. Cette consommation élevée d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action porte à croire que la maîtrise des symptômes de l'asthme a été insuffisante chez certains de ces sujets.

Par ailleurs, nous ne disposons toujours pas, en 2001, d'un ensemble satisfaisant de données probantes sur l'efficacité des antagonistes de récepteurs des leucotriènes. Il est donc difficile de prévoir quelle sera leur place dans le traitement de l'asthme au cours des années à venir (17). Le faible taux de conformité à l'ensemble du critère n° 4 (A et B) (25,4 %) pourrait, en partie, s'expliquer par le fait que la place de ces médicaments dans le traitement de l'asthme n'est pas encore bien établie.

Dans cette étude, les antagonistes de récepteurs des leucotriènes ont été prescrits à des sujets de tous âges. Le nombre d'ordonnances n'était pas plus élevé dans les groupes d'enfants que dans les groupes d'adultes, malgré le fait que les médicaments de cette classe aient l'avantage d'être offerts sous forme de comprimés. Nous constatons une très faible utilisation du zafirlukast par rapport au montélukast. Le fait que le zafirlukast soit à prendre deux (2) fois par jour, à jeun, explique probablement cette constatation.

Des études ont montré que le manque de connaissance des personnes atteintes d'asthme sur leur maladie ainsi que sur le rôle de chacune des classes de médicaments associées à la pharmacothérapie de leur maladie sont des éléments qui contribuent grandement à la mauvaise utilisation des médicaments employés dans le traitement de l'asthme. La sous-utilisation des mesures objectives dans l'évaluation de la maîtrise des symptômes de l'asthme, par les médecins et par les patients, contribue aussi à la surutilisation des médicaments de secours (18).

Limites de l'étude

La plus importante limite de cette étude, qui a été réalisée à partir de données administratives, a été l'absence d'information précise sur l'intention thérapeutique. La sélection de sujets atteints d'asthme a reposé exclusivement sur les ordonnances de médicaments facturées à la RAMQ et sur l'application de critères d'exclusion et d'inclusion élaborés pour les besoins de l'étude.

Certaines contraintes étaient inhérentes à l'étude et reposaient sur le fait que les données utilisées provenaient de la facturation des médicaments et que, conséquemment, la prescription et la consommation réelle de ces médicaments demeuraient méconnues. En effet, l'absence de facturation de médicaments à la RAMQ ne signifiait pas nécessairement l'inexistence d'ordonnances émises par le médecin, tout comme la facturation de médicaments à la RAMQ n'était pas nécessairement synonyme de consommation. De plus, des critères d'exclusion tels que ne pas inclure dans l'étude les sujets dont la première ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à courte durée d'action était de quantité différente de celle du format unitaire et les sujets qui avaient deux (2) ordonnances de l'un de ces médicaments à la date identifiée comme correspondant à la première ordonnance, ont dû être appliqués, ce qui a contribué à diminuer le nombre de sujets potentiellement asthmatiques inclus dans l'étude. Par ailleurs, les médicaments utilisés pour traiter l'asthme dans un contexte hospitalier (hospitalisations, visites à l'urgence) de même que les échantillons de médicaments remis directement aux patients dans les cabinets de médecins n'ont pas été comptabilisés dans cette étude.

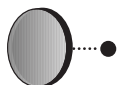
De plus, le fait d'avoir automatiquement qualifié les sujets qui n'ont reçu qu'une seule ordonnance d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action (groupe 4) ou d'antagonistes des récepteurs des leucotriènes (groupe 5) comme ne satisfaisant pas aux critères n° 2 et n° 4 a contribué à surestimer le pourcentage des sujets qui ne satisfaisaient pas à ces critères, lorsque les taux de conformité considérés portaient sur les groupes entiers. En effet, il aurait pu s'agir, pour ces sujets, d'un essai thérapeutique non concluant ou encore d'un médicament simplement abandonné, ce qui n'allait pas à l'encontre des recommandations des experts du consensus.



amélioration observée à la lumière des résultats de cette étude porte à croire que des changements s'opèrent et que les patients sont peut-être mieux informés qu'il y a quelques années. Les résultats de cette étude montrent qu'il reste encore du chemin à parcourir pour arriver à une maîtrise optimale des symptômes de l'asthme chez les patients. Le travail d'éducation doit donc se poursuivre et s'intensifier afin que le plus grand nombre de patients possible puissent mieux connaître leur maladie et ainsi gérer plus efficacement leur médication et utiliser judicieusement les médicaments qui leur sont prescrits. Plusieurs études ont d'ailleurs montré que les patients asthmatiques tirent profit des programmes d'éducation qui leur sont adressés. L'éducation devrait donc faire partie intégrante du traitement des patients.

La situation des agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action et de l'Advair® Diskus® est préoccupante. La mauvaise utilisation des médicaments reflétée par les faibles taux de conformité aux critères de l'étude ainsi que l'usage répandu de l'Advair® Diskus® contribuent certainement au coût élevé associé au traitement de l'asthme au Canada (19). Il aurait été intéressant d'identifier les ordonnances qui ont précédé les premières ordonnances d'agonistes β_2 inhalés à longue durée d'action autres que l'Advair® Diskus® relevées au cours de la période de l'étude. L'utilisation du Symbicort^{MC} Turbuhaler®, une autre association d'un agoniste β_2 inhalé à longue durée et d'un corticostéroïde inhalé maintenant sur le marché, pourrait aussi faire l'objet d'une étude.

Finalement, les résultats de cette étude ont indiqué que l'utilisation des médicaments étudiés n'était pas optimale, malgré une amélioration notée à certains égards. Une utilisation plus systématique des critères établis pour mesurer la maîtrise de l'asthme par les médecins et une meilleure compréhension de ces critères par les patients pourraient contribuer à une utilisation plus optimale des médicaments dans le traitement de l'asthme.



BIBLIOGRAPHIE



1. Canadian Asthma Experts Group. Asthma Guidelines Update 2001. Can Respir J 2001; 8 (suppl. A) : 1A-48A.
2. Boulet LP, Becker A, Bérubé D, et al, on the behalf of the Canadian Asthma Consensus Group. Canadian asthma consensus report, 1999. CMAJ•JAMC 1999; 161 (11 suppl) : S1-S62.
3. Comité de revue de l'utilisation des médicaments (CRUM). Revue de l'utilisation des agonistes β_2 inhalés employés dans le traitement de l'asthme. Québec : CRUM, 1999 (Octobre) : 72 p.
4. Statistique Canada. Enquête nationale sur la santé de la population. Ottawa : Statistique Canada. 1994.
5. Réseau de Revue d'utilisation des médicaments (RRUM). L'ABC de la revue de l'utilisation des médicaments. Montréal : RRUM, 1992 : 51 p.
6. Erzen D, Carriere KC, Dik N et al. Income level and asthma prevalence and care patterns. Am J Respir Care Med 1997; 155 (3) : 1060-1065.
7. Statistique Canada. Millar, Wayne J, Gerry B Hill. Childhood Asthma. Health Report, 1998; 10(3) : p.12.
8. Suissa S, Ernst P, Benayoun S., et al., Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000; 343 : 332-6.
9. Ekstrom T, Ringdal N, Tukiainen P, et al. A 3-month comparison of formoterol with terbutaline via turbuhaler. A placebo-controlled study. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81 : 225-30.
10. Tattersfield A, Lofdahl C, Postma D et al. On demand treatment : comparison of formoterol and terbutaline in moderate asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159 : A636 (Abst).
11. Lemièrre C, Becker A, Boulet L-P, et al, for the Asthma Committee of the Canadian Thoracic Society. Should combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists be prescribed as initial maintenance treatment for asthma? CMAJ•JAMC 2002; 167(9) : 1008-9.
12. Association des pharmaciens du Canada (APhC). Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS). Ottawa, On : APhC, 1998 : 2181 p.

13. Conseil consultatif de pharmacologie. L'aérosolthérapie dans le traitement de l'asthme et des autres bronchopneumopathies obstructives. Info-médicament 1995; 1(mai) : 1-20.
14. Dry J, Sors C, Gervais P, et al. A comparison of flunisolide inhaler and beclomethasone dipropionate inhaler in bronchial asthma. J Int Med Res 1985; 13 : 289-93.
15. Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids. Ann Pharmacother 1998; 32 : 220-32.
16. Rouleau R. La consultation pharmaceutique avec le patient asthmatique. L'Ordonnance 1997; 5(1) : I-VII.
17. OCCETS. Rapport technologique no. 19. Les défis de l'évaluation initiale : les antagonistes des récepteurs des leucotriènes. 2001 (Octobre).
18. Boulet LP, Phillips R, O'Byrne P, Becker A. Evaluation of asthma control by physicians and patients comparison with current guidelines. Can Respir J 2000; 9(6) : 417-23.
19. Krahm MD, Berka C, Langlois P, Detsky AS. Direct and indirect costs of asthma in Canada. CMAJ•JAMC 1996; 154 : 821-31.