

Partie 1 : Améliorer la prise en charge de l'asthme par l'accessibilité aux médicaments essentiels

Pr. Nadia Ait-Khaled, Nils Billo, Karen Bissell, Jamshed Chhor, Donald Enarson, L'Union (a)

L'asthme est un problème mondial de santé publique, y compris dans les pays à revenus intermédiaires ou faibles. La majorité des malades vivent dans ces pays et ont une faible accessibilité aux médicaments. Pourtant, la mise en œuvre d'une prise en charge standardisée de l'asthme accessible à la majorité des malades et d'un bon rapport coût-efficacité, pourrait permettre d'améliorer la qualité de vie des malades, la qualité des services de santé et de diminuer les coûts de santé.

L'asthme est un problème mondial de santé publique

On estime le nombre de malades souffrant d'asthme au niveau mondial à 300 millions de cas (1). Une enquête épidémiologique internationale, l'enquête ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), grâce à l'utilisation d'un protocole commun, a permis pour la première fois de comparer la prévalence des symptômes d'asthme, de rhinite et d'eczéma dans différents pays de toutes les régions du monde. Cette enquête conduite dans les années 1995-96 a montré que la prévalence cumulée des symptômes d'asthme chez les enfants de 13-14 ans était très élevée dans la plupart des centres des pays industrialisés (de 15 à 25%), et déjà élevée dans la plupart des centres se trouvant dans les grandes villes d'Amérique Latine (13,4%) et d'Afrique (10,4%). En outre, la même enquête (phase III) menée cinq à six ans plus tard a montré que cette prévalence avait augmenté dans la plupart de ces centres d'Amérique (2,3).

Les coûts de santé de l'asthme sont très élevés, non seulement pour les malades et leurs familles, mais aussi pour les gouvernements. Ils sont d'autant plus élevés que les traitements utilisés sont inadéquats. Le coût de santé de l'asthme au niveau mondial évalué en nombre de pertes d' "années de vie corrigées du facteur d'invalidité" (AVCI) a été estimé à quinze millions par an. Le coût de l'asthme représente 1% des AVCI perdues au niveau mondial et est équivalent à celui engendré par la cirrhose du foie, la schizophrénie ou le diabète (1).

La majorité des malades n'ont pas accès aux médicaments de l'asthme

Afin de faire bénéficier la majorité des malades des progrès dans la prise en charge des asthmatiques, et en se basant sur les principes de *Global Initiative for Asthma* (GINA) (4), L'Union a publié un guide pour la prise en charge des asthmatiques adapté au contexte socio culturel et économique des pays en développement en 1996 et une deuxième version a été publiée en 2005 (5). Le traitement au long cours recommande uniquement les deux médicaments inhalés inclus dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) : le salbutamol et le bécloéthasone.

Cependant, différentes études coordonnées par L'Union ont montré que les malades avaient une faible accessibilité aux médicaments de l'asthme y compris à ces deux médicaments essentiels. L'étude conduite en 1998 dans huit pays à revenus faibles ou intermédiaires a montré que le bécloéthasone inhalé à forte dose n'était disponible de manière permanente que dans quatre pays. Le coût d'un aérosol de 200 bouffées variait de trois à cinq fois d'un pays à l'autre : de cinq dollars (Algérie) à vingt-sept dollars (Burkina Faso) pour le bécloéthasone à 250µg/bouffée et de deux dollars (Syrie) à huit

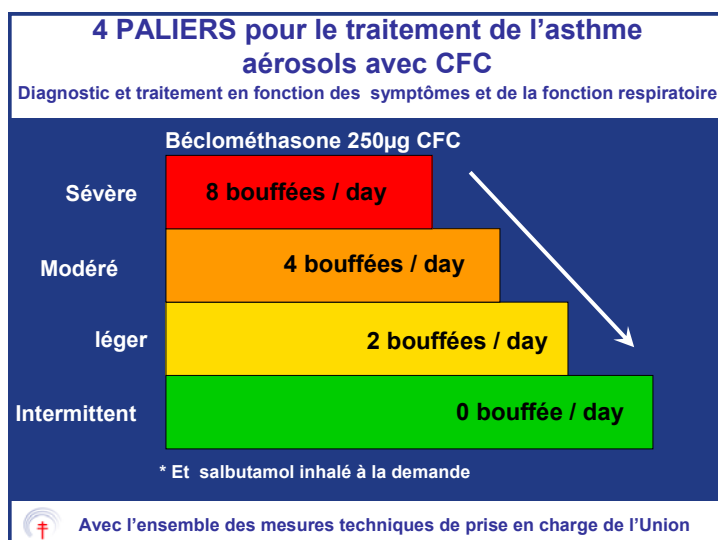
dollars (Mali) pour le salbutamol à 100µg/bouffée. En général, les prix les plus élevés étaient observés dans les pays les plus pauvres. Excepté dans deux pays, le coût d'un an de traitement standardisé pour un cas d'asthme persistant modéré excédait le salaire mensuel d'une infirmière travaillant pour la première fois dans un hôpital de santé publique. Par exemple, le coût d'un tel traitement au Burkina Faso était équivalent à six mois de salaire d'une infirmière (6). En outre, dans les pays les plus pauvres, les soins des malades n'étaient pas couverts par une assurance sociale. Il est évident que dans ces conditions la majorité des malades ne pouvaient pas recevoir un traitement au long cours régulier utilisant des corticoïdes inhalés. Cette faible accessibilité des malades aux médicaments essentiels de l'asthme ne s'est pas améliorée en 2005, comme le montrent les résultats préliminaires d'une étude de L'Union actuellement en cours dans plus de quarante pays.

La réponse de L'Union pour améliorer la prise en charge des malades

Afin de relever ce défi, L'Union a lancé en 2004 l'initiative de mettre en place un dispositif d'approvisionnement en médicaments essentiels de l'asthme : l' "**Asthma Drug Facility**". Cette nouvelle initiative est basée sur deux principes :

- promouvoir l'utilisation du modèle de prise en charge de l'asthme de L'Union basé sur un traitement standardisé utilisant seulement des médicaments essentiels : béclométhasone inhalé et salbutamol inhalé. Ce modèle recommande également une série de mesures techniques incluant un système d'information et d'évaluation permanent (figure 1) ;

Figure 1



- mettre en place un dispositif d'approvisionnement des médicaments essentiels de l'asthme à prix faible, en assurant aussi la qualité et l'utilisation adéquate des médicaments achetés.

Le modèle de prise en charge standardisée de L' Union

Des études pilotes, coordonnées par L'Union, ont montré l'efficacité et l'efficience d'une telle prise en charge. Une étude d'intervention, selon le modèle proposé par l'Union, a été conduite dans des services de santé de neuf pays à revenus faibles ou

intermédiaires. L'analyse des 499 malades inclus dans cette étude a permis de montrer que les médecins avaient prescrit des corticoïdes inhalés à la majorité des malades souffrant d'un asthme persistant mais dans un grand nombre de cas la dose prescrite était plus basse que celle recommandée (7). Les résultats de l'analyse de cette cohorte de malades un an après leur inclusion ont montré une bonne efficacité de la prise en charge des malades, puisque 51 % d'entre eux avaient un asthme contrôlé ou bien contrôlé, mais le taux de malades perdus de vue était très élevé (31%). Ce taux élevé de perdus de vue s'explique en partie par une mauvaise organisation des structures, une formation insuffisante des personnels de santé et des patients mais probablement aussi par une faible accessibilité des malades aux corticoïdes inhalés. Cependant pour les 167 malades qui avaient suivi leur traitement, le nombre de visites aux urgences et d'hospitalisations avait diminué de manière très importante, avec pour conséquence une diminution des coûts de santé (8).

Ainsi, l'organisation d'une prise en charge standardisée de l'asthme utilisant les deux médicaments essentiels, entraîne une diminution des coûts directs de la maladie liée à la diminution des visites en urgences et des hospitalisations et des coûts indirects et intangibles grâce à l'augmentation de la productivité des travailleurs, la diminution de l'absentéisme à l'école et la diminution, voire la disparition, des cas d'invalidité dus à l'asthme. Les systèmes de santé publique devraient promouvoir un traitement de l'asthme faisant appel à des médicaments de qualité peu coûteux. Le budget économisé pourra être utilisé pour d'autres actions de santé.

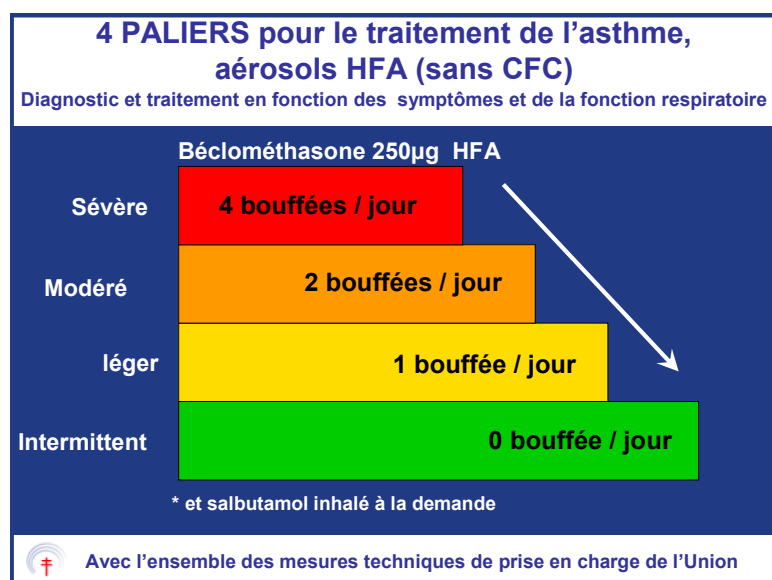
Ce type de prise en charge standardisée de l'asthme, basée sur les médicaments essentiels, est également recommandé par l'OMS dans son initiative d' "Approche Pratique pour la Santé Respiratoire" (*Practical Approach for Lung Health - PAL*) (9).

Le dispositif d'approvisionnement "Asthma Drug Facility "

Afin de diminuer le prix des médicaments essentiels de l'asthme et d'améliorer ainsi l'accessibilité des malades à des médicaments efficaces, L'Union a créé un dispositif d'approvisionnement en médicaments contre l'asthme : "Asthma Drug Facility" (ADF). Ce dispositif a choisi auprès des soumissionnaires, les médicaments essentiels de qualité les moins onéreux et regroupera les demandes de nombreux pays. ADF assurera la livraison des médicaments jusqu'à l'aéroport ou le port des pays, fournira du matériel de formation pour les personnels de santé et organisera le recueil de données sur l'utilisation des médicaments permettant d'évaluer la qualité de la prise en charge des malades. Les médicaments inhalés suivants ont été sélectionnés : beclométhasone 250µg, salbutamol 100µg, terbutaline 250µg, budénoïde 200µg et fluticasone 125µg. Ces médicaments sont disponibles sous forme d'aérosols avec comme gaz propulseurs un chlorofluorocarbure (CFC) ou un hydrofluoroalcane (HFA). Les CFC sont inoffensifs pour les malades mais, contrairement aux HFA, en s'accumulant dans l'atmosphère, ils entraînent un appauvrissement de la couche d'ozone. Depuis le traité de Montréal relatif à l'interdiction progressive des substances qui appauvrissent la couche d'ozone approuvé en 1987 par 165 pays, le Canada et d'autres pays industrialisés ont cessé de produire et d'importer des produits contenant des CFC depuis 1996. Pour le traitement de l'asthme, les aérosols HFA ont été progressivement mis au point. Pour les aérosols contenant des CFC la révision du traité de Montréal prévoyait leur retrait dans la plupart des pays pour l'année 2005 (10). Les études de biodisponibilité, de pharmacocinétique, d'efficacité, d'amélioration de qualité de vie et de toxicité pour les aérosols HFA ont intéressé préférentiellement le salbutamol et le béclométhasone qui sont utilisés maintenant depuis plusieurs années, mais il y a très peu d'études sur les autres médicaments de l'asthme sous forme d'aérosols HFA. Les préparations de salbutamol HFA sont jugées comparables à celles contenant des CFC

(11,12). En revanche, le béclométhasone HFA, est efficace et moins toxique à plus faible dose : l'équivalence de dose entre le béclométhasone CFC et la version HFA est d'environ deux pour un (13,14). Ainsi, dans le modèle de traitement recommandé par L'Union, le nombre de bouffées par jour pour le béclométhasone HFA (Figure 2) sera la moitié du nombre recommandé en utilisant la forme avec CFC. Les coûts obtenus par ADF pour les deux formes d'aérosols béclométhasone étant très proches, l'utilisation du béclométhasone HFA aura pour conséquence une nette diminution des prix des traitements. Deux études comparant le coût et l'efficacité des deux formes de béclométhasone (CFC et HFA à la moitié de la dose) ont démontré le coût-efficacité du béclométhasone sous sa forme HFA (15,16).

Figure 2



Les personnels de santé, et particulièrement les pharmaciens, doivent avoir des informations sur ces nouveaux aérosols afin de pouvoir les donner aux malades, et pour expliquer le changement de forme, de dose et de goût du produit lorsque des malades passent d'une forme à l'autre d'aérosol (17,18).

Le but et le principe du concept d'ADF ont été publiés en 2004 (19). ADF est coordonné par le directeur exécutif et un groupe de travail de L'Union, et est guidé par deux comités indépendants constitués d'experts internationaux issus de l'OMS, d'autres organes internationaux et de pays en développement. Les progrès pour sa mise en place ont été publiés en 2005 (20). Le dispositif est actuellement finalisé et les premiers clients pourront soumettre leurs demandes dès le premier trimestre 2007 (21). Les documents du concept d'ADF et ceux réservés aux clients sont mis à jour régulièrement et peuvent être consultés sur le site : www.globaladf.org.

Pour toutes les activités, ADF ne crée pas de nouvelles structures et fait appel à des sous-traitants indépendants, choisis parmi les candidats à des appels d'offres internationaux. Ce dispositif sera transparent, efficace et réactif et ne doit pas créer de dépendance.

Conclusion

L'initiative ADF lancée par L'Union est actuellement soutenue par l'OMS, ISAAC et de nombreux autres partenaires. La standardisation de la prise en charge des malades et l'approvisionnement en médicaments essentiels de l'asthme à travers le dispositif ADF

devraient permettre d'améliorer l'accessibilité à des médicaments efficaces même aux malades issus des communautés les plus défavorisées et socialement les plus vulnérables



.....
a- www.iautld.org

- 1- Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma : executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; **59(5)** : 469-78.
- 2- Beasley R., Keil U., Von Mutius E., Pearce N. et al on behalf of the ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptoms : the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), *Lancet* 1998, **351, 9111** : 1225-1292
- 3- Asher M. I., Montefort S., Björkstén B., Lai C.K.W., Strachan D.P., Weiland S.K., Williams H., and the ISAAC Phase Three Study Group*. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood : ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006, **368** : 733-43
- 4- Global Initiative for Asthma (GINA), Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. January 1995. *NIH publication* 95-3659. Revision 2002, www.gina.com
- 5- Ait-Khaled N., Enarson D. *Management of asthma in adults. Guide for Low Income Countries*. DA IUATLD; Frankfurt am Main; Moskau; Sennwald, Wein; pmi- Verl- Gruppe, 1996. Up date 2005 : *A Guide to Essentials of Good Practice*. Paris, France, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2005, www. iuatld.org
- 6- Ait-Khaled N., Auregan G., Bencharif N., Camara L.M., Dagli E., Djankine K., Keita B., Ky C., Mahi S., Ngoran K., Pham D.L., Sow O., Yousser M., Zidouni N., Enarson D. Affordability of inhaled corticosteroids as a potential barrier to treatment of asthma in some developing countries. *Int Jour Tuberc Lung Dis* 2000 **4(3)**: 268-271
- 7- Ait-Khaled N., Enarson D., Bencharif N., Boulahdib F., Camara L.M., Dagli E., Djankine K., Keita B., Koadag B., Koffi Ngoran B., Odihambo J., Ottmani S., Pham D.L., Sow O., Yousser M., Zidouni N. Implementation of asthma guidelines in health centres of several developing countries. *Inter J Tuberc Lung Dis* 2006, **10 (1)** : 104-109.
- 8- Ait-Khaled N., Enarson D.A., Bencharif N., Boulahdib F., Camara L.M., Dagli E., Karadag B., Ottmani S.E., Pham D.L., Sow O., Yousser M., Zidouni N. Treatment outcomes of asthma after one year follow-up in health centres of several developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006, **10(8)** : 911-6.
- 9- Ottmani S.E., Sherpier R., Pio A., Chaulet P., Ait-Khaled N., Blanc L., Khaltayev N., Raviglione M. Practical Approach to Lung Health (PAL). A primary health care strategy for the integrated management of respiratory conditions in people five years of age and over. *WHO publication /HTM/TB/2005*, 351.
- 10- Lavallée M., BPharm Transition vers des aérosols-doseurs sans CFC: comment s'y retrouver? *Pharmactuel*; 2003 **36** : 113-4.
- 11- Baumgarten C.R., Dorow P., Weber H.H., Gebhardt R., Kettner J., Sykes A.P. Equivalence of as-required salbutamol propelled by propellants 11 and 12 or HFA 134a in mild to moderate asthmatics. German Study Group. *Respir Med*. 2000, **94**, Suppl B : S17-21.
- 12- Kleerup E.C., Tashkin D.P., Cline A.C., Ekholm B.P. Cumulative dose-response study of non-CFC propellant HFA 134a salbutamol sulfate metered-dose inhaler in patients with asthma. *Chest*. 1996, **109(3)** : 702-7.
- 13- Fireman P., Prenner B.M., Vincken W., Demedts M., Mol S.J., Cohen R.M. Long-term safety and efficacy of a chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate extrafine aerosol. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 May, **86(5)** : 557-65.
- 14- Ederle K., Multicentre Study Group. Improved control of asthma symptoms with a reduced dose of HFA-BDP extrafine aerosol: an open-label, randomised study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2003 Mar-Apr, **7(2)** : 45-55.
- 15- Malone D.C., Luskin A.T. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone as a dominant economic asthma therapy. *Respir Med*. 2003 Dec, **97(12)** : 1269-76.
- 16- Price D., Haughney J., Duerden M., Nicholls C., Moseley C. The cost effectiveness of chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate in the treatment of chronic asthma: a cost model based on a 1-year pragmatic, randomised clinical study. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(10):653-64. Erratum in: *Pharmacoeconomics* 2002, **20(12)** : 853.
- 17- Tansey I. The technical transition to CFC-free inhalers. *Br J Clin Pract Suppl*. 1997 May, **89** : 22-7.
- 18- Partridge M.R. The transition in practice: health professionals and patients. *Br J Clin Pract Suppl*. 1997 May, **89** : 32-6.
- 19- Billo N. Do we need an Asthma Drug Facility? *Int J Tuberc Lung Dis* 2004, **8 (4)** : 391.
- 20- Billo N. 2006 ADF from concept to reality, *Int J Tuberc Lung Dis* 2006, **10 (7)** : 709.
- 21- Billo N. *ADF Structure, Process, Perspectives*. Communication personnelle à la Conférence Mondiale de L'Union, Paris, Novembre 2006.