



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com

Revue d'Épidémiologie
et de Santé Publique
Epidemiology and Public Health

Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique xxx (2009) xxx-xxx

Article original

Perception par les médecins généralistes de la gêne induite par les effets indésirables d'une corticothérapie systémique prolongée

General practitioners' perception of the impact of corticosteroid-induced adverse events

A. Perdoncini-Roux^a, T. Blanchon^{b,c}, T. Hanslik^{b,c,d}, A. Lasserre^{b,c},
C. Turbelin^{b,c}, Y. Dorleans^{b,c}, J. Cabane^a, L. Fardet^{a,*,b,c}

^a Service de médecine interne horloge 2, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

^b UMR-S U707, université Pierre-et-Marie-Curie Paris-6, 75012 Paris, France

^c Inserm, U707, 75012 Paris, France

^d Service de médecine interne, hôpital Ambroise-Paré, AP-HP, Paris, France

Reçu le 27 août 2008 ; accepté le 10 décembre 2008

Abstract

Background. – General practitioners' perception of the discomfort their patients experience because of corticosteroid-induced adverse events is unknown.

Methods. – An observational epidemiological study was conducted in September 2007. Eight hundred and sixty general practitioners belonging to the réseau Sentinelles[®] were asked to complete an electronic questionnaire. The questionnaire aimed to assess their perception of discomfort induced by adverse events induced by a long-term (i.e., ≥ 3 months) corticosteroid therapy among their patients. Results were compared with the declaration made by 115 long-term corticosteroid treated patients followed in an internal medicine department.

Results. – Two hundred and ninety-three general practitioners responded to the questionnaire (response rate: 34%). They were predominantly male (87%). Forty-eight percent of them reported 400 to 600 monthly visits. The mean length of corticosteroid therapy for patients was 44 ± 38 months and the mean daily dosage was 15 ± 14 mg. They suffered mainly from lupus erythematosus (33%) or giant cell arteritis (15%). The adverse events considered to be the most disturbing by patients were lipodystrophy (25%), followed by weight gain (18%) and neuropsychiatric complaints (16%). Physicians widely overestimated the discomfort caused by weight gain cited as the most disturbing adverse event by 59% of them and underestimated that induced by mood disorders cited as the most disturbing by only 3% of them.

Conclusion. – The discomfort caused by corticosteroid-induced neuropsychiatric adverse events are underestimated by general practitioners. © 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Mots clés : Effets indésirables ; Corticoïdes ; Corticothérapie ; Médecins généralistes

Résumé

Position du problème. – On ne sait pas si la perception qu'ont les médecins généralistes de la gêne induite par les effets indésirables d'une corticothérapie systémique prolongée (≥ 3 mois) est superposable à celle des patients.

Méthodes. – En septembre 2007, une enquête transversale a été menée à l'aide d'un questionnaire électronique adressé par courriel aux 860 médecins généralistes membres du réseau Sentinelles[®]. Le questionnaire électronique comportait des questions à choix simple ou à choix multiples concernant notamment leur perception de la gêne induite par les effets indésirables d'une corticothérapie systémique prolongée. Ces résultats étaient comparés aux déclarations de 115 patients recevant au long cours une corticothérapie orale et suivis dans un service de médecine interne.

Résultats. – Deux cent quatre-vingt-treize médecins (34 %) ont répondu au questionnaire. Il s'agissait essentiellement d'hommes (87 %) voyant pour 48 % d'entre eux 400 à 600 patients par mois. Les 115 patients interrogés recevaient en moyenne des corticoïdes depuis 44 ± 38 mois, prescrits à la posologie moyenne de 15 ± 14 mg/j, le plus souvent pour un lupus (33 %) ou une maladie de Horton (15 %). L'effet indésirable

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : laurence.fardet@sat.aphp.fr (L. Fardet).

rapporté par les patients comme étant le plus gênant dans la vie quotidienne était la lipodystrophie (25 %) suivi de la prise de poids (18 %) et des troubles neuropsychiatriques (16 %). La gêne induite par la prise de poids était surestimée par les praticiens (59 % déclarant cet effet indésirable comme le plus gênant) alors qu'ils sous-estimaient la gêne induite par les troubles neuropsychiatriques (citée par seulement 3 % des praticiens comme l'effet indésirable le plus gênant).

Conclusion. – La gêne induite par les troubles neuropsychiatriques cortico-induits est sous-estimée par les médecins généralistes.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Keywords: Adverse events; Corticosteroids; General practitioners

Les corticoïdes oraux sont fréquemment utilisés en pratique courante en médecine générale. Selon une étude britannique, 0,5 % de la population générale recevrait une corticothérapie systémique prolongée (c'est-à-dire prescrite durant au moins trois mois) et cette prévalence atteindrait 1,7 % chez les femmes de plus de 55 ans [1]. La polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Horton/pseudopolyarthrite rhizomélisque, l'asthme et les maladies pulmonaires obstructives constitueraient environ deux tiers des motifs de prescription [1,2].

Si les effets bénéfiques de ces traitements ne sont plus à démontrer, des effets indésirables sont cependant souvent observés. Certains peuvent menacer le pronostic vital des patients et la vigilance des praticiens est alors maximale (par exemple : infections, diabète...). D'autres peuvent être considérés comme moins graves par les prescripteurs (par exemple : prise de poids, troubles de l'humeur) mais peuvent cependant avoir un retentissement fonctionnel important pour les patients. Ainsi, deux tiers des patients recevant une corticothérapie systémique prolongée se disent gênés ou très gênés dans leur vie quotidienne par ces effets indésirables [3].

Il n'existe pas de donnée dans la littérature médicale décrivant le ressenti des médecins généralistes (MG) en ce qui concerne la gêne induite par les effets indésirables d'une corticothérapie systémique prolongée. Dans ce contexte, nous avons réalisé une enquête transversale auprès des MG français membres du réseau Sentinelles® [4,5]. À titre indicatif, nous avons comparé les données obtenues auprès de ces praticiens aux déclarations de patients traités au long cours par corticoïdes suivis dans un service de médecine interne d'un centre hospitalo-universitaire puisqu'il n'existait aucune donnée quant au ressenti des patients suivis en médecine générale.

1. Matériels et méthodes

1.1. Type d'étude

Enquête descriptive transversale menée auprès de deux populations, une population de MG membres du réseau Sentinelles® et une population de patients suivis dans une consultation de médecine interne d'un hôpital parisien et recevant une corticothérapie systémique prolongée.

1.2. Sélection des MG

Les MG participants étaient membres du réseau Sentinelles®. Seuls ceux disposant d'une adresse électronique valide étaient sélectionnés. Le réseau Sentinelles® est un système de

surveillance nationale qui permet le recueil, l'analyse et la redistribution en temps réel de données épidémiologiques issues de l'activité de MG libéraux et s'intègre au dispositif mis en place par l'institut de veille sanitaire. Le réseau Sentinelles® a également pour objectif de développer la recherche épidémiologique en médecine générale et réalise donc régulièrement des enquêtes épidémiologiques transversales. Cette activité épidémiologique est réalisée de façon volontaire et bénévole sur l'Internet par les MG.

1.3. Déroulement de l'enquête auprès des médecins

L'enquête auprès des médecins s'est déroulée durant le mois de septembre 2007. Un questionnaire électronique créé grâce au logiciel libre de sondage phpESP était adressé à chacun des 860 MG sélectionnés. Une relance par courrier électronique était effectuée auprès des MG n'ayant pas répondu au questionnaire. Le questionnaire électronique comportait des questions à choix simple ou à choix multiples concernant trois volets :

- l'identité des praticiens et leur activité en termes de nombres de patients pris en charge et vus récemment en consultation ;
- leur activité en termes de prescription d'une corticothérapie systémique prolongée (≥ 3 mois) : nombre de patients adultes recevant une corticothérapie systémique prolongée vus en consultation au cours du mois écoulé, nombre de corticothérapies systémiques prolongées débutées au cours du mois écoulé, motif(s) de prescription de ces corticothérapies ;
- l'estimation de la fréquence des effets indésirables de ces traitements et leur impact en termes de gêne pour les patients.

1.4. Enquête auprès des patients

Les patients sollicités pour répondre au questionnaire étaient les patients venant consulter sur rendez-vous dans le service de médecine interne de l'hôpital Saint-Antoine. Ces patients consultants sont habituellement adressés par le service des urgences de l'hôpital ou par les MG correspondants du service. Entre le 15 avril et le 15 octobre 2007, un questionnaire papier était remis à tous les patients qui recevaient une corticothérapie systémique prolongée. Les patients avaient le choix de répondre ou de ne pas répondre au questionnaire. Le questionnaire était anonyme. Une note stipulait que le questionnaire ne devait être rempli qu'une seule fois par un même patient afin d'éviter les doublons. Ce questionnaire papier comportait des questions à

Tableau 1

Caractéristiques des médecins généralistes (MG) Sentinelles : comparaison avec l'ensemble des MG libéraux exerçant en France métropolitaine.

	MG Sentinelles (n = 890)	MG Sentinelles ayant répondu au questionnaire (n = 293)	MG libéraux en France métropolitaine (n = 62 921) [6]
Hommes	87,0 %	87,4 %	71,0 %
Âge moyen	53,2 ans	53,1 ans	49,0 ans
Activité complémentaire (par exemple, attaché(e) dans un hôpital public)	26,0 %	26,5 %	9,8 %

choix simple ou à choix multiples. Ces questions concernaient notamment la maladie traitée par corticoïdes, les durée et posologie de la corticothérapie ainsi que l'effet indésirable cortico-induit considéré par le patient comme le plus gênant dans la vie quotidienne (liste préétablie à cocher).

1.5. Recueil et analyse des données

Les données des questionnaires des MG renvoyés de façon électronique étaient analysées par le logiciel phpESP. Les données des questionnaires remplis par les patients sous format papier étaient saisies à l'aide du logiciel Excel[®]. Les données sont présentées dans ce travail sous forme de leur moyenne plus ou moins écart-type. Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les variables qualitatives. Une erreur alpha de 5 % a été choisie comme seuil de significativité statistique.

2. Résultats

2.1. Participation des médecins et représentativité de l'échantillon

Parmi les 860 MG sollicités, 293 ont complété et renvoyé le questionnaire, soit un taux de réponse de 34,1 %. Les principales caractéristiques des médecins ayant répondu au questionnaire sont résumées dans les Tableaux 1 et 2 [6]. Il n'existait pas de différences entre les médecins du réseau Sentinelles[®] ayant répondu à l'enquête et ceux n'y ayant pas répondu en termes d'âge, de sexe ou d'exercice d'une activité salariée complémentaire. En revanche, les MG membres du réseau Sentinelles[®] sont plus souvent des hommes, sont plus âgés et exercent plus fréquemment une activité salariée complémentaire que les MG libéraux français non membres de ce réseau.

2.2. Participation et caractéristiques des patients

Au total, 152 questionnaires ont été distribués et 123 ont été remplis par les patients (dont 115 pouvaient être exploités). Les patients répondants étaient majoritairement des femmes (82 %), avec un âge moyen de 51 ± 18 ans et souffraient de lupus systémique (33 %), de maladie de Horton (15 %), de myosite inflammatoire (10 %), de polyarthrite rhumatoïde (9 %), de sclérodermie (9 %) ou d'une autre pathologie telle que l'asthme ou la maladie de Crohn (24 %). Le traitement reçu pour ces affections était de la prednisone

(Cortancyl[®]) pour 95 % des patients ou de la prednisolone (Solupred[®]) pour les 5 % restant. La durée moyenne de traitement était de 44 ± 38 mois. La posologie actuelle moyenne était de 15 ± 14 mg/j et la posologie maximale reçue était de 54 ± 43 mg/j.

2.3. Gêne induite par ces effets indésirables

Le vécu des MG concernant la gêne induite par les effets indésirables de la corticothérapie et les données obtenues auprès des patients sont rapportés dans le Tableau 3. Les modifications morphologiques (lipodystrophie, prise de poids) étaient décrites par 50 des 115 patients (43,5 %) comme l'effet indésirable le plus gênant dans la vie quotidienne. Les médecins surestimaient la gêne induite par ces modifications morphologiques puisqu'elles étaient citées comme effet indésirable le plus gênant par 217 d'entre eux (74,1 % ; $p < 0,001$ pour la

Tableau 2

Description de l'activité des 293 médecins généralistes (MG) ayant répondu au questionnaire.

Nombre de patients vus en consultation au cours du dernier mois	
Moins de 200	4,5 %
200 à 400	24,6 %
400 à 600	47,7 %
Plus de 600	23,2 %
Nombre de patients vus en consultation au cours du dernier mois et recevant une corticothérapie prolongée	
0 à 2	39,3 %
3 à 5	44,9 %
6 à 10	14,3 %
Plus de 10	1,5 %
Nombre de patients vus en consultation au cours du dernier mois et débutant une corticothérapie prolongée	
0 à 2	95,6 %
3 à 5	3,6 %
6 à 10	0,4 %
Plus de 10	0,4 %
Principal motif d'initiation de la corticothérapie	
Pathologie rhumatismale inflammatoire	47,3 %
Vascularite	21,2 %
Pathologie cancéreuse	10,6 %
Pathologie respiratoire	10,2 %
Pathologie digestive inflammatoire	3,4 %
Connectivite	2,3 %
Pathologie rhumatismale non inflammatoire	0,8 %
Sarcoïdose	0,8 %
Autres	3,4 %

Tableau 3

Effet indésirable considéré comme le plus gênant.

	Perception des médecins (n = 293)	Vécu des patients (n = 115)	p
Prise de poids \geq 3 kg	59,4 % (n = 174)	18,3 % (n = 21)	< 0,001
Lipodystrophie	14,7 % (n = 43)	25,2 % (n = 29)	0,01
Troubles trophiques cutanés	8,5 % (n = 25)	5,2 % (n = 6)	0,30
Diabète	6,2 % (n = 18)	4,3 % (n = 5)	0,63
Insomnie	4,4 % (n = 13)	9,6 % (n = 11)	0,06
Irritabilité, anxiété, dépression	3,1 % (n = 9)	15,7 % (n = 18)	< 0,001
Myopathie/crampes	1,7 % (n = 5)	7,8 % (n = 9)	0,005
Œdème des membres inférieurs	1,0 % (n = 3)	0 %	0,56
Ostéonécrose aseptique	0,7 % (n = 2)	2,6 % (n = 3)	0,62
Épigastrie	0,3 % (n = 1)	2,6 % (n = 3)	0,14
Hypertension artérielle	0 %	1,7 % (n = 2)	0,08
Hyperphagie	0 %	0 %	–
Tremblements	0 %	7,0 % (n = 8)	< 0,001
Modification du cycle menstruel	0 %	0 %	–
Total	100 %	100 %	

comparaison médecins/patients). Les troubles neuropsychiatriques (irritabilité, syndrome anxiodépressif, insomnie) étaient considérés comme effet indésirable le plus gênant par 29 patients (25,2 %). La gêne induite par ces troubles neuropsychiatriques était en revanche largement sous-estimée par les médecins puisque seuls 22 d'entre eux (7,5 %) citaient ces troubles neuropsychiatriques comme l'effet indésirable le plus gênant pour leurs patients ($p < 0,001$ pour la comparaison médecins/patients). Enfin, en étant cité par 7,8 % des patients, les troubles musculaires (faiblesse musculaire, crampes) étaient le troisième effet indésirable considéré comme le plus gênant au quotidien pour ces patients alors qu'ils n'étaient cités que par 1,7 % des praticiens ($p = 0,005$).

3. Discussion

Cette étude réalisée grâce au concours de 293 MG du réseau Sentinelles[®] et de 115 patients recevant une corticothérapie systémique prolongée a permis de montrer que si une majorité de praticiens considérait à juste titre que les modifications morphologiques (prise de poids, lipodystrophie) étaient l'effet indésirable considéré comme le plus gênant par les patients, ils étaient nombreux à sous-estimer la gêne induite par les troubles neuropsychiatriques, par les troubles neuromusculaires ou par les tremblements cortico-induits.

La sous-estimation de la gêne induite par ces effets indésirables qui peuvent être considérés comme « mineurs » par les praticiens ne semble pas liée à la fréquence de prescription d'une corticothérapie systémique prolongée ou au nombre de patients recevant un tel traitement. En effet, une étude similaire, réalisée durant la même période de temps auprès des 813 médecins internistes membres de la Société nationale française de médecine interne a permis de mettre en évidence des résultats relativement similaires à ceux obtenus ici [7]. La gêne induite par les troubles neuropsychiatriques cortico-induits était également largement sous-estimée par ces praticiens qui, pour la plupart d'entre eux, prescrivaient pourtant fréquemment des corticothérapies systémiques prolongées (plus de 50 % des

médecins répondants déclarant instaurer mensuellement entre trois et dix corticothérapies systémiques prolongées). Dans cette étude, les manifestations neuropsychiatriques étaient citées comme « effet indésirable le plus gênant » par 16 % des patients mais par moins de 5 % des 336 médecins internistes qui avaient répondu au questionnaire. L'insomnie induite par le traitement était « l'effet indésirable le plus gênant » pour près de 10 % des patients alors qu'elle n'était citée que par moins de 1 % des praticiens. Cette discordance existant entre la fréquence réelle de ces effets indésirables et le ressenti des praticiens peut être expliquée par le fait que ces manifestations neuropsychiatriques ne se « voient » pas et que les patients ne les rapportent peut-être pas spontanément à leur praticien. Une discordance de perception de la sévérité des effets indésirables entre malades et praticiens a déjà été mise en évidence pour des traitements lourds tels que les chimiothérapies [8]. Cette discordance était alors également maximale pour les effets indésirables « subjectifs ». Puisque l'on sait que le signalement des effets indésirables par les patients est complémentaire au signalement par les professionnels de santé [9], la notification directe de ces effets indésirables par les patients devrait probablement être incitée, notamment dans ce contexte de thérapies prolongées aux effets indésirables fréquents et en particulier pour les effets indésirables « subjectifs ».

La gêne induite par les effets indésirables attribués à une corticothérapie systémique prolongée a été peu évaluée de façon systématique. Une étude réalisée auprès de 80 patients suivis en médecine interne et débutant une corticothérapie systémique a permis de montrer que, après trois mois de traitement, 53 (66 %) des 80 patients inclus dans cette étude se disaient gênés ou très gênés dans leur vie quotidienne par au moins un effet indésirable du traitement [3]. Des troubles neuropsychiatriques (irritabilité, anxiété, dépression, euphorie, hyperactivité) étaient observés chez 52 % des patients et étaient cités comme le deuxième effet indésirable le plus gênant dans la vie quotidienne, derrière les modifications morphologiques (lipodystrophie et prise de poids). Les troubles musculaires (faiblesse musculaire, crampes) étaient rapportés par plus d'un tiers des malades et étaient vécus comme

invalidants par les patients. À notre connaissance, aucune étude similaire n'est disponible chez des patients suivis en consultation de médecine générale.

Notre travail présente plusieurs limites. Premièrement, la population de médecins du réseau Sentinelles[®] n'est pas parfaitement superposable à la population des MG libéraux français. En effet, les médecins membres du réseau Sentinelles[®] sont représentatifs de l'ensemble des MG libéraux pour le lieu d'exercice et la distribution en âge de leur clientèle, mais les hommes sont plus représentés et ils sont plus âgés. Ils exercent plus fréquemment une activité de soin salariée à temps partiel [5]. La pratique de ces praticiens n'est peut-être pas tout à fait représentative de la pratique des MG français. Cependant, puisque l'on sait que les praticiens du réseau Sentinelles[®] ont un volume annuel de consultations supérieur à celui de l'ensemble des MG libéraux français [5], on peut imaginer que, par argument de fréquence, leur expérience de la corticothérapie systémique prolongée doit être au moins égale à celle de l'ensemble des MG. Dans ce sens, nous pensons que les résultats que nous décrivons ici reflètent le vécu général des MG. Deuxièmement, un biais de non réponse doit être évoqué. Il est possible que les MG du réseau Sentinelles[®] qui n'ont pas répondu à notre enquête aient des pratiques médicales très différentes de ceux qui l'ont fait. On peut ainsi penser que ces praticiens n'ont pas souhaité répondre au questionnaire car ils ne prescrivaient pas ou peu de corticothérapie systémique prolongée et ne se sentaient donc pas concernés par le sujet. Cependant, il faut noter que la palette d'expériences des médecins qui ont répondu est large, que cela soit en termes de durée d'exercice ou de nombres de patients suivis recevant une corticothérapie systémique prolongée. En ce sens, nous pensons que les résultats présentés ici doivent être proches de la perception générale des MG français. Troisièmement, les patients interrogés l'ont été au sein d'une consultation de médecine interne et sont sensiblement différents, notamment en termes de pathologies motivant la corticothérapie, de ceux pris en charge au sein d'une consultation de médecine générale. Il aurait probablement été plus pertinent de comparer les données obtenues auprès de MG à celles obtenues auprès d'une population de patients suivis en consultation de médecine générale mais cela n'a pas pu être fait pour des raisons pratiques. Cependant, il faut noter que, mensuellement, les MG voient pour la plupart trois à cinq patients traités au long cours par corticoïdes alors qu'ils initient beaucoup plus rarement ce type de traitement. Il est donc probable que la corticothérapie de ces patients est initiée par des médecins spécialistes (internistes, rhumatologues, pneumologues...) et que les MG assurent le suivi de routine de ces patients. Pour cette raison, nous pensons que les patients suivis en consultation dans un service de médecine interne et recevant une corticothérapie prolongée ne sont pas très différents de ceux recevant ce type de traitement et suivis en routine par leur MG référent.

Malgré ces limites et puisque l'on sait que les effets indésirables d'un traitement altèrent l'observance thérapeutique

au cours de la plupart des thérapies prolongées (traitements antihypertenseur, antirétroviral, psychotrope...) [10-12], nous pensons qu'une vigilance accrue des praticiens pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients recevant une corticothérapie systémique prolongée et ainsi, peut-être, d'optimiser leur observance thérapeutique [13]. De plus, lorsque les moyens permettant de contrôler ces effets indésirables sont limités, ce qui est le cas dans la plupart des effets indésirables cortico-induits, nous pensons que de meilleurs échanges médecin-malade sur ces effets indésirables perçus par les patients sont susceptibles de renforcer leur sentiment de prise en charge personnalisée et ainsi d'améliorer leur confort et leur vécu du traitement.

Remerciements

Merci aux médecins du réseau Sentinelles[®] qui ont participé à cette étude.

Références

- [1] Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996;313:344-6.
- [2] Hougard DM, Peterson GM, Bleasel MD, Randall CT. Is enough attention being given to the adverse effects of corticosteroid therapy? *J Clin Pharm Ther* 2000;25:227-34.
- [3] Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Généreau T, Tolédano C, et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol* 2007;157:142-8.
- [4] Flahault A, Blanchon T, Dorleans Y, Toubiana L, Vibert JF, Valleron AJ. Virtual surveillance of communicable diseases: a 20-year experience in France. *Stat Methods Med Res* 2006;15:413-21.
- [5] www.sentiweb.org. Dernière date d'accès : 27 octobre 2008.
- [6] www.conseil-national.medecin.fr. Atlas de la démographie médicale en France. Situation au 1^{er} janvier 2007. Dernière date d'accès : 27 octobre 2008.
- [7] Fardet L, Blanchon T, Perdoncini-Roux A, Kettaneh A, Tiev KP, Turbelin C, et al. Perception par les médecins internistes de la fréquence et de la gêne induite par les effets indésirables d'une corticothérapie systémique prolongée : comparaison aux données déclarées par les patients. *Rev Med Interne* 2009;30:113-8.
- [8] Basch E, Iasonos A, McDonough T, Barz A, Culkin A, Kris MG, et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol* 2006;7:903-9.
- [9] Écouter les patients enrichit la pharmacovigilance. *Rev Presc* 2008;28:506-7.
- [10] Butler K, Cooper WO. Adherence of pediatric asthma patients with oral corticosteroid prescriptions following pediatric emergency department visit or hospitalization. *Pediatr Emerg Care* 2004;20:730-5.
- [11] Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ, Bosworth HB. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. *Ann Pharmacother* 2005;39:1198-203.
- [12] Wang X, Wu Z. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy among HIV/AIDS patients in rural China. *AIDS* 2007;21(Suppl. 8):S149-55.
- [13] Wöller W, Kruse J, Winter P, Mans EJ, Alberti L. Cortisone image and emotional support by key figures in patients with bronchial asthma. An empirical study. *Psychother Psychosom* 1993;59:190-6.