



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Article original

Prise en charge de l'asthme « sévère » au Bénin, un pays aux ressources limitées

Treatment of “severe” asthma in Benin, a country with limited resources

S. Ade^{a,b,*}, B. Awanou^{c,d}, A.P. Wachinou^{c,d}, V. Kouchadé^e, M. Adjibimey^d,
O. Adjibode^d, A.C. Dovonou^a, G. Agodokpessi^{b,c}

^a Faculté de médecine, université de Parakou, Parakou, Bénin

^b Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, 75006 Paris, France

^c Faculté de médecine, université d'Abomey-Calavi, Cotonou, Bénin

^d Centre national hospitalier et universitaire de pneumo-physiologie, Cotonou, Bénin

^e Centre hospitalier de pneumo-physiologie d'Akron, Porto-Novo, Bénin

Reçu le 20 juin 2017 ; accepté le 26 juillet 2017

Résumé

Objectif de l'étude. – Apprécier les résultats de traitement des patients souffrant d'une forme sévère d'asthme parmi ceux traités dans deux centres de pneumophtisiologie impliqués dans un projet de prise en charge des asthmatiques au Bénin.

Patients et méthode. – Étude de cohorte rétrospective ayant inclus tous les patients enrôlés de 01/2013 à 11/2015. Les caractéristiques du patient, la sévérité de l'asthme, le respect des contrôles planifiés, les résultats de l'évaluation annuelle étaient colligés, enregistrés puis analysés dans EpiData et SPSS 21.

Résultats. – Sur 491 asthmatiques ayant au moins une crise hebdomadaire, 194 (40 %) avaient une forme sévère, sex-ratio = 0,81, âge médian = 47 ans (écart interquartile = 32–60 ans). Parmi eux, la proportion venue aux contrôles avait progressivement diminué : 98 % (15^e jour), 74 % (1 mois), 63 % (3 mois), 54 % (6 mois), 51 % (9 mois) et 41 % (1 an). À l'évaluation annuelle, 115 (59 %) étaient absents. L'état était stationnaire chez 52 (27 %) vus. Seul un âge supérieur à 41 ans (risque relatif = 2,14 ; IC 95 % = 1,11–4,13 ; $p = 0,02$) était associé à une absence d'amélioration de l'état.

Conclusion. – Les formes d'asthme diagnostiquées sévères dans le projet sont nombreuses. Ces patients honorent de moins en moins leur rendez-vous de contrôle et sont peu améliorés à l'évaluation annuelle. L'application des recommandations de GINA et le subventionnement d'autres molécules devraient aider à améliorer leur état.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme sévère ; Traitement ; Amélioration ; Suivi ; Bénin

Abstract

Objective. – To assess treatment outcomes of patients with severe diagnosed asthma among those treated in the two major pulmonology-tuberculosis centers involved in an asthma management programme in Benin.

Patients and methods. – This was retrospective cohort study that included all patients enrolled between January 2013 and November 2015. Data on patient's characteristics, asthma severity, compliance with planned control visits, and annual evaluation results were collected, entered and analyzed using the EpiData and SPSS 21 software packages.

Results. – Of the 491 asthmatic patients presenting at least one weekly attack, 194 (40%) had a severe form, with a male-female ratio of 0.81 and a median age of 47 years (interquartile range = 32–60 years). The proportion of those adhering to control visits gradually fell: 98% (2 weeks), 74% (1 month), 63% (3 months), 54% (6 months), 51% (9 months) and 41% (1 year). The annual assessment of 52 (27%) patients showed no improvement.

* Auteur correspondant. 02, BP : 8022, Cotonou, Bénin.

Adresse e-mail : adeserg@yahoo.fr (S. Ade).

In addition, of the 115 (59%) not attending this appointment, 82 (42%) did not improve, based on their last assessment in the programme. The only factor associated with lack of improvement was being aged over 41 years (adjusted relative risk = 2.14; 95% CI = 1.11–4.13; $P = 0.02$).

Conclusion. – Many patients in the project were diagnosed with severe asthma. Their attendance of follow-up gradually decreased during and their condition showed little improvement at their annual evaluation visits. Application of the GINA recommendations and subsidizing other drugs would doubtless help to improve their condition.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Severe asthma; Treatment; Improvement; Follow-up; Benin

1. Introduction

Les défis liés à la prise en charge de l'asthme bronchique sont particulièrement importants dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires. Actuellement, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 80 % des décès dus à la maladie surviendraient dans ces pays [1]. Les formes sévères (asthme sévère [AS]) qui sont très souvent la conséquence d'une prise en charge sous-optimale de la maladie en sont les plus pourvoyeuses. Dans la littérature, plusieurs définitions d'AS ont été proposées [2,3]. Récemment, la « Global Initiative for Asthma » (GINA) les définit comme des asthmes nécessitant un traitement de palier 4 ou 5 pour être contrôlés, ou qui restent non contrôlés malgré ce traitement [4]. La fréquence de ces formes n'est pas bien connue dans ces pays aux ressources modestes ; mais il est probable qu'elle augmentera dans les prochaines années, vue la croissance exponentielle du nombre d'asthmatiques dans le monde [5,6].

Des initiatives sont prises dans certains de ces pays, pour aider à mieux gérer les patients asthmatiques, qui même s'ils ne meurent pas d'une prise en charge inappropriée, ont une qualité de vie médiocre et une augmentation de leurs dépenses en santé, particulièrement ceux qui souffrent d'un AS [7,8].

Au Bénin, un pays aux ressources limitées, la prise en charge de l'asthme bronchique pose de nombreux problèmes : les ressources humaines compétentes sont insuffisantes ; peu d'options thérapeutiques sont disponibles ; les difficultés financières de la grande masse et celles liées à la souscription à une assurance-maladie sont en partie responsables d'une mauvaise adhérence au traitement et d'un suivi correct, les patients ne consultant souvent qu'en cas de crise. La conséquence est le développement progressif d'AS chez de nombreux patients.

En 2005, grâce à un partenariat avec l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (L'Union), fut mis en place dans le pays un projet de prise en charge intégrée des asthmatiques. Une attention particulière est accordée aux asthmatiques ayant au moins une crise hebdomadaire. Ce projet qui est implanté dans six centres vise à rendre accessibles les médicaments antiasthmatiques les plus essentiels à la prise en charge de l'asthme, à savoir un corticoïde inhalé et un bêta-2-mimétique de courte durée d'action. Les formes sévères y sont définies par la présence de symptômes chroniques diurnes et/ou nocturnes pluriquotidiens et/ou une obstruction sévère attestée par le meilleur débit expiratoire de pointe (DEP) < 60 % [9–11].

Ce travail réalisé dans les deux plus grands centres impliqués dans le projet, le Centre national hospitalier et universitaire de

pneumophthysiologie de Cotonou (CNHUP-P/C) et le Centre hospitalier de pneumophthysiologie d'Akron (CHP-P Akron), avait pour objectif général d'apprécier les résultats de la prise en charge des AS. Les objectifs spécifiques étaient de :

- déterminer la fréquence des patients ayant un AS parmi l'ensemble des asthmatiques enrôlés entre janvier 2013 et décembre 2015 et leurs caractéristiques ;
- décrire la régularité aux rendez-vous de contrôle des AS pendant leur première année de suivi ;
- évaluer les résultats de la prise en charge à la fin de la première année de suivi des AS ;
- identifier des facteurs associés à une absence d'amélioration de l'état clinique chez ces patients.

2. Patients et méthode

2.1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective réalisée en janvier 2017.

2.2. Cadre de l'étude

Le CNHUP-P/C et le CHP-P d'Akron enregistrent en moyenne plus de 70 % de l'ensemble des patients inclus dans ce projet de prise en charge de l'asthme dans les six centres du pays.

Diagnostic de l'asthme bronchique dans le cadre du projet : l'asthme bronchique est suspecté en présence de symptômes tels que la dyspnée, les sifflements, la toux et la douleur thoracique, déclenchés par l'exposition à certains facteurs environnementaux, variables dans le temps et en intensité, régressant spontanément ou après utilisation de bronchodilatateurs. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'une réversibilité du DEP, attestée par une augmentation ≥ 20 % (en comparaison à la valeur initiale), après une cure courte de corticothérapie orale (si première consultation lors d'une exacerbation) et inhalation de quatre bouffées de bronchodilatateur de courte durée d'action [3,9]. L'examen spirométrique est parfois réalisé. Le diagnostic est alors confirmé par la mise en évidence d'une obstruction bronchique (coefficient de Tiffeneau < 70 %), et d'une réversibilité après bronchodilatation (majoration du volume expiré maximal à la 1^{re} seconde ou de la capacité vitale

forcée de 12 % et de 200 mL en valeur absolue comparé aux valeurs initiales) [12].

2.3. Patients

Tous les asthmatiques enrôlés dans le projet entre janvier 2013 et décembre 2015 étaient inclus dans l'étude.

2.4. Méthode

Les fiches de traitement de chaque patient étaient revisitées pour renseigner les antécédents du patient, les caractéristiques sociodémographiques, la sévérité de la maladie, le respect des rendez-vous de suivi, les résultats de l'évaluation aux différents rendez-vous de contrôle. Une fiche de dépouillement était utilisée pour la collecte des différentes informations.

2.5. Analyse statistique

Les données étaient enregistrées puis analysées dans le logiciel EpiData (versions 3.1 pour l'enregistrement et 2.2.2.182 pour l'analyse, EpiData Association, Odense, Denmark). Les médianes ($\pm$ écart interquartile) étaient utilisées pour la description des variables quantitatives à distribution non homogène, les pourcentages pour celle des variables qualitatives. Les facteurs associés à une absence d'amélioration de l'état du patient étaient recherchés avec le logiciel SPSS 21. Une régression logistique binaire était effectuée. Le risque relatif, son intervalle de confiance à 95 % et la valeur de p étaient déterminés. Le seuil de signification était fixé à 5 %.

2.6. Considérations éthiques

Compte tenu du caractère rétrospectif de ce travail, l'accord du comité d'éthique « Comité national d'éthique pour la recherche en santé » pour la recherche en santé n'était pas nécessaire conformément à leurs recommandations. Les informations étaient recueillies de façon anonyme.

3. Résultats

Au total, 491 patients ayant au moins une crise hebdomadaire étaient enrôlés entre janvier 2013 et décembre 2015. Parmi eux, 194 (40 %) avaient un AS, sex-ratio de 0,81, âge médian de 47 ans (écart interquartile = 32–60 ans). Les caractéristiques de ces patients sont montrées dans le **Tableau 1**. Un tabagisme passif était retrouvé chez 48 (25 %) et une exposition domestique régulière à la fumée des combustibles solides chez 158 (81 %). Un terrain atopique (rhinite allergique et/ou eczéma atopique) était rapporté par 166 (86 %) patients. L'asthme bronchique était déjà connu avant inclusion chez 170 (88 %) patients. Dans l'année précédant l'enrôlement, 84 (43 %) patients avaient rapporté au moins un recours aux urgences et 29 (15 %) une hospitalisation pour cause d'asthme bronchique.

Le nombre de patients ayant un AS vus en contrôle était passé de 190 (98 %) au 15^e jour, à 143 (74 %) à 1 mois, 122 (63 %) à 3 mois, 105 (54 %) à 6 mois, 99 (51 %) à 9 mois puis 79 (41 %)

Tableau 1

Caractéristiques des patients asthmatiques sévères pris en charge au CNHUP-P/C et au CHP-P d'Akron, janvier 2013–décembre 2015, Bénin ($n = 194$).

	Nombre	%
Tabagisme actif	2	1
Tabagisme passif	48	25
Tabagisme ancien	14	7
Exposition domestique à la fumée de bois	158	81
≥ 1 recours aux urgences dans l'année précédente	84	43
≥ 1 hospitalisation dans l'année précédente	29	15
Maladie anciennement connue et prise en charge dans un autre centre	170	88
Rhinite allergique/eczéma atopique	166	86
Confirmation du diagnostic par une réversibilité de l'obstruction	176	91
Total	194	

CNHUP-P/C : centre national hospitalier et universitaire de pneumophtisiologie de Cotonou ; CHP-P : centre hospitalier de pneumophtisiologie.

Tableau 2

Résultats annuels de la prise en charge des patients asthmatiques sévères pris en charge au CNHUP-P/C et au CHP-P d'Akron, Bénin, janvier 2013–décembre 2015 ($n = 194$).

	Nombre	%
Venu à l'évaluation annuelle	79	41
Amélioration	27	14
État stationnaire	52	27
Absent à l'évaluation annuelle	115	59
Amélioration constatée au dernier contrôle honoré dans l'année	33	17
État stationnaire constaté au dernier contrôle honoré dans l'année	82	42
Total	194	

CNHUP-P/C : centre national hospitalier et universitaire de pneumophtisiologie ; CHP-P : centre hospitalier de pneumophtisiologie.

à 1 an. Les résultats de leur prise en charge lors de l'évaluation annuelle sont résumés dans le **Tableau 2**. Cette évaluation n'était pas faite chez 115 (59 %) d'entre eux qui étaient absents aux rendez-vous. D'une façon générale, l'état clinique était resté stationnaire chez 52 patients (27 %) aussi vus à l'évaluation annuelle et 82 autres (42 %) non vus à cette échéance, mais après prise en compte de leur évaluation au dernier contrôle honoré. Après analyse multivariée, seul un âge supérieur à 41 ans (risque relatif = 2,14 ; IC 95 % = 1,11–4,13 ; $p = 0,02$) était associé à une absence d'amélioration de l'état du patient (**Tableau 3**).

4. Discussion

Les conclusions de ce travail qui était réalisé dans les deux plus importants centres impliqués dans le projet peuvent être généralisées à tous les autres centres. La forte proportion de patients (81 %) exposés dans les maisons à la fumée de combustibles solides très commune en Afrique [13] obligeait à une

Tableau 3

Facteurs associés à l'absence d'amélioration chez les asthmatiques persistants sévères au CNHUP-P/C et au CHP-P d'Akron, Bénin, janvier 2013–décembre 2015.

	Risque relatif	IC 95 %	Valeur de <i>p</i>
Sexe masculin	1,175	0,59–2,33	0,65
Âge > 41 ans	2,14	1,11–4,13	0,02
Fumeur actuel ou ex fumeur	2,45	0,49–12,22	0,27
Tabagisme passif à domicile	1,16	0,56–2,43	0,68
Utilisation de combustibles solides	1,16	0,88–1,53	0,25
Antécédent d'asthme connu	2,05	0,68–6,13	0,20
Association rhinite allergique/eczéma atopique	1,28	0,50–3,32	0,60
Au moins un recours aux urgences dans l'année précédente	1,06	0,53–2,12	0,88
Au moins une hospitalisation dans l'année précédente	0,86	0,33–2,24	0,75
Confirmation du diagnostic d'asthme	1,92	0,65–5,63	0,24

CNHUP-P : centre national hospitalier et universitaire de pneumophtisiologie ; CHP-P : centre hospitalier de pneumophtisiologie ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

évaluation minutieuse pour ne pas méconnaître une broncho-pneumopathie chronique obstructive [14].

Les maladies non transmissibles y compris l'asthme bronchique sont en pleine augmentation en Afrique subsaharienne qui peine toujours sous le poids des maladies infectieuses [15]. Une amélioration de la prise en charge des patients souffrant de ces maladies s'avère indispensable. En cela, le projet fut salutaire. Les médicaments antiasthmiques essentiels subventionnés dans le cadre du projet sont cédés au tiers du prix de vente dans les pharmacies de ville ; le recouvrement des coûts permettant la pérennisation de l'activité. La maladie est mieux expliquée aux patients. Ils sont éduqués sur la bonne utilisation du dispositif du spray. Des chambres d'inhalation de fabrication artisanale sont confectionnées pour ceux qui ont des difficultés de coordination mains poumons [16]. Des conseils d'éviction des allergènes, en particulier des pneumallergènes sont prodigués. Des évaluations régulières de l'état clinique des patients sont réalisées et constituent une source de motivation pour bon nombre d'entre eux. La forte proportion de patients antérieurement connus asthmatiques, suivis dans d'autres structures et qui furent enrôlés, est une preuve supplémentaire de sa pertinence.

Cependant, des améliorations sont nécessaires. La proportion d'asthme considéré comme sévère rapportée dans notre travail (40 % de tous les patients ayant au moins une crise hebdomadaire) est élevée. Un pourcentage similaire était retrouvé à l'évaluation du projet en 2008 [17] ; et les facteurs associés à ces formes sévères et identifiés dans une précédente étude étaient un début de la maladie après l'âge de 12 ans, un âge compris entre 46 et 55 ans, les troisième et quatrième quintiles du bien-être économique [18]. Ce pourcentage était aussi proche de celui retrouvé par El Sony et al. au Soudan, 39,3 % [19]. Cette proportion nous semble élevée puisque dans la littérature, elle serait en moyenne 5–10 % de l'ensemble des asthmatiques [20].

L'application des nouvelles recommandations de GINA sur l'AS est nécessaire et devrait conduire à une réduction significative de cette prévalence. Le subventionnement d'autres molécules utilisés dans les paliers 4 ou 5 telles que par exemple les associations de doses moyenne ou forte de corticoïde inhalé et de bronchodilatateur de longue durée d'action, les antileucotriènes, la théophylline, le tiotropium, devrait, en entraînant une amélioration de l'état clinique de certains patients, contribuer à ne plus les considérer comme sévères [4,21]. Il contribuerait aussi à réduire le problème de l'abandon du suivi, même s'il est récurrent parmi les asthmatiques [17,22]. Il nous semble aussi important de mettre en place un système de relance précoce des patients non vus au rendez-vous de contrôle. Par contre, il n'est pas sûr que, en plus de l'exonération des frais de consultation de contrôle déjà effectif dans le cadre du projet, un traitement entièrement gratuit ait un impact significatif. En effet, dans un projet similaire au Soudan dans lequel les médicaments essentiels étaient totalement gratuits, le pourcentage d'asthmatiques sévères non vus à l'évaluation annuelle était tout aussi élevé, 53,3 % [19]. D'autres investigations permettront d'identifier les autres déterminants du problème d'abandon du suivi dans notre milieu.

Enfin, dans notre travail, les sujets âgés de plus de 41 ans avaient plus fréquemment un asthme non amélioré, peut-être à cause de l'ancienneté de leur maladie qui n'était pas pris en charge de façon optimale dans le passé. De tels patients feront à l'avenir l'objet d'une attention toute particulière.

Il s'agit de la première étude menée dans le pays, évaluant les résultats de la prise en charge des AS inclus dans le projet. Bien que rétrospective, les informations sur les variables d'intérêt étaient généralement bien renseignées dans les dossiers médicaux. Une des limites était l'absence d'informations sur d'autres variables qu'il aurait été intéressant d'analyser, comme par exemple la coexistence de comorbidités telles qu'une obésité, les maladies cardiovasculaires. Ce point aussi sera amélioré.

5. Conclusion

Une importante proportion des asthmatiques suivis dans le projet était diagnostiquée sévère. Lors du suivi, le nombre venant aux rendez-vous de suivi a progressivement diminué ; et nombreux parmi eux n'étaient pas améliorés. Il est important d'appliquer les nouvelles définitions de GINA et d'œuvrer pour le subventionnement d'autres molécules.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient le personnel impliqué dans la prise en charge de l'asthme dans le projet au Bénin. Ils témoignent aussi leur gratitude à l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, en particulier Pr Nadia Ait-Khaled pour sa précieuse contribution à sa mise en place. Enfin, nos remerciements vont à l'endroit du « Department for Interna-

tional Development (DFID), UK » pour le financement global d'un programme de soutien pour la recherche opérationnelle dans lequel le principal auteur travaille à temps partiel. Cette institution n'a aucun rôle dans la conception ni la mise en œuvre de l'étude.

Références

- [1] World Health Organization. Media centre. Asthma. Fact sheet. [cited 2017 July 24] Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>.
- [2] Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:847–55, <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2014.0847>.
- [3] Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization consultation on severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(5):926–38.
- [4] Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma management and prevention; 2016 [Available from <http://www.ginasthma.org>, cited 2017 Jun 20].
- [5] The Global Asthma Network. The global asthma report 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network; 2014 [Available from www.globalasthmanetwork.org, cited 2017 Jun 20].
- [6] Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OCP, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010;65:152–67.
- [7] Carr TF, Bleecker E. Asthma heterogeneity and severity. *World Allergy Organ J* 2016;9:41.
- [8] Ivanova JJ, Bergman R, Birnbaum HG, Colice GL, Silverman RA, McLaurin K. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1229–35.
- [9] Ait-Khaled N, Enarson AD, Chen-Yuan C, Marks G, Bissell K. Management of asthma: a guide to the essentials of good clinical practices. 3rd ed. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2008.
- [10] Ait-Khaled N, Billo N, Bissell K, Chhor J, Enarson D. Améliorer la prise en charge de l'asthme par l'accessibilité aux médicaments essentiels. *Rev ReMed* 2006;33:1–6.
- [11] Kirenga BJ, Schwartz JJ, de Jong C, van der Molen T, Okot-Nwang M. Guidance on the diagnosis and management of asthma among adults in resource limited settings. *Afri Health Sci* 2015;15(4):1189–99.
- [12] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. "Standardisation of spirometry". *Eur Resp J* 2005;26(2):319–38.
- [13] Bailis R, Ezzati M, Kammen DM. Mortality and greenhouse gas impacts of biomass and petroleum energy futures in Africa. *Science* 2005;308(5718):98–103.
- [14] Hu G, Zhou Y, Tian J, Yao W, Li J, Li B, et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. *Chest* 2010;138(1):20–31.
- [15] World Health Organization. Media centre. Non communicable diseases. [cited 2017 Jun 20] Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>.
- [16] Zar HJ, Streun S, Levin M, Weinberg EG, Swingle GH. Randomised controlled trial of the efficacy of a metered dose inhaler with bottle spacer for bronchodilator treatment in acute lower airway obstruction. *Arch Dis Child* 2007;92:142–6.
- [17] Ade G, Gninafon M, Tawo L, Ait-Khaled N, Enarson D, Chiang C-Y. Management of asthma in Benin: the challenge of loss to follow-up. *PHA* 2013;3(1):76–80.
- [18] Hounkpe-Dos Santos BA, Gbary AR, Kpozehouen A, Kassa F. Facteurs associés à l'asthme sévère chez les patients asthmatiques suivis au Centre National Hospitalier de pneumophtisiologie de Cotonou (Benin) en 2014. *PAMJ* 2015;22:11.
- [19] El Sony AI, Chiang C-Y, Malik E, Hassanain SA, Hussien H, Khamis AH, et al. Standard case management of asthma in Sudan: a pilot project. *PHA* 2013;3(3):247–52.
- [20] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43(2):343–73.
- [21] Jovanovska JE, Goseva Z, Gjorchev A, Debreslioska A, Spiroski M, Zafirova B, et al. The effect of combined therapy ICS/LABA and ICS/LABA plus Montelukast in patients with uncontrolled severe persistent asthma based on the serum IL-13 and FEV1. *OA Maced J Med Sci* 2015;3(2):268–72.
- [22] Ait-Khaled N, Enarson DA, Bencharif N, Boulahdib F, Camara LM, Dagli E, et al. Treatment outcome of asthma after one year follow-up in health centres of several developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(8):911–6.