

THE FIXED FLUTICASONE/SALMETEROL GIVES BETTER CONTROL OF ASTHMA THAN THE ASSOCIATION OF BECLOMETHSONE DIPROPIONATE-MONTELUKAST

L'ASSOCIATION FIXE FLUTICASONE/SALMÉTÉROL PERMET UN MEILLEUR CONTRÔLE DE L'ASTHME QUE L'ASSOCIATION DIPROPIONATE DE BÉCLOMÉTASONE-MONTELUKAST

M Grosclaude (1), J.-L. Cerruti (2), B. Delannay (3),
M. Hérent (4), F. Spilthooren (5), J.-L. Desfougères (6)

Summary

It is now recommended to add an inhaled long-acting β_2 -agonist, or as an alternative, to add a leukotriene-antagonist, in patients whose asthma is insufficiently controlled with an inhaled corticosteroid alone. A randomised, multicentre, open-label, parallel-group study was carried out in 246 patients of at least 15 years, whose asthma was not adequately controlled with a medium dose of an inhaled corticosteroid. They received either fluticasone/salmeterol combination 250/50 μ g one inhalation twice daily or CFC beclomethasone dipropionate 250 μ g two puffs twice daily plus montelukast 10 mg in the evening for 12 weeks. The mean morning PEFR (main criterion) was significantly ($p = 0.017$) more improved with fluticasone/salmeterol (+44.2 L/min) than with beclomethasone dipropionate plus montelukast (+31.0 L/min). Other outcomes showed significantly better improvements ($p \leq 0.022$) with fluticasone/salmeterol than with beclomethasone plus montelukast. The two treatments were well tolerated. Fluticasone/salmeterol provided a better asthma control than beclomethasone dipropionate plus montelukast in patients insufficiently controlled with an inhaled corticosteroid alone.

Key-words : Asthma - Control - Fluticasone - Salmeterol - Drug combination.

Résumé

Lorsque l'asthme est insuffisamment contrôlé par corticoïde inhalé seul, il est recommandé d'associer un β_2 -mimétique de longue durée d'action par voie inhalée ou, comme alternative, un antileucotriène. Un essai multicentrique, en ouvert, randomisé en groupes parallèles a été mené chez 246 patients âgés d'au moins 15 ans, non contrôlés par corticoïde inhalé à dose moyenne. Ils ont reçu pendant 12 semaines soit l'association fixe fluticasone/salmétérol 250/50 μ g deux fois par jour, soit béclométhasone CFC 250 μ g 2 bouffées deux fois par jour et montélukast 10 mg le soir. Le DEP moyen du matin (critère principal d'efficacité) a été significativement ($p = 0,017$) plus amélioré par fluticasone/salmétérol (+ 44,2 L/min) que par béclométhasone plus montélukast (+ 31,0 L/min). Les autres critères d'évaluation montraient une amélioration significativement plus importante avec fluticasone/salmétérol qu'avec béclométhasone plus montélukast ($p \leq 0,022$). Les deux traitements ont été bien tolérés. Au total, l'association fixe fluticasone/salmétérol a permis un meilleur contrôle de l'asthme que l'association béclométhasone plus montélukast chez des patients insuffisamment contrôlés par corticoïde inhalé seul.

Mots-clés : Asthme - Contrôle - Fluticasone - Salmétérol - Association médicamenteuse.

(1) Centre Claude Bernard - 07500 Guilherand Granges.

(2) 36, avenue Albigny - 74000 Annecy.

(3) 36, rue Principale - 33460 Lamarque.

(4) 117 ter, rue Jean Jaurès - 59410 Anzin.

(5) 1, rue du Jardin Botanique - 27000 Evreux.

(6) Laboratoire GlaxoSmithKline - 100, route de Versailles - 78163 Marly-Le-Roi cedex.

* Promoteur de l'étude : Laboratoire GlaxoSmithKline France.

INTRODUCTION

Bien qu'aucun traitement curatif de l'asthme n'existe, l'objectif d'atteindre et de maintenir le meilleur contrôle possible de la maladie doit être sans arrêt poursuivi (1). Le traitement par un corticoïde inhalé à dose moyenne associé à un β_2 -agoniste inhalé de longue durée d'action est recommandé lorsque le traitement par corticoïde inhalé seul est insuffisant (1). Une alternative possible est représentée par l'addition d'un antileucotriène au corticoïde inhalé (1).

Une association fixe de propionate de fluticasone et de salmétérol a été développée. Cette association est logique du fait de la complémentarité d'action de ses composants (2, 3). Plusieurs études ont montré que l'association fixe fluticasone/salmétérol est au moins aussi efficace que l'association des deux composants pris séparément avec une aussi bonne tolérance (4-6). Comparativement au doublement de la dose de corticoïde inhalé, fluticasone/salmétérol a une efficacité supérieure sur la fonction respiratoire, les symptômes, la consommation de bronchodilatateur à la demande, permettant un meilleur contrôle de l'asthme (7, 8). Une comparaison de l'efficacité de fluticasone/salmétérol et de l'addition de montélukast à la fluticasone à faible dose, a montré la supériorité de fluticasone/salmétérol chez ce type de patients (9), confirmant les résultats de l'étude de Fish *et al.* (10) qui avait montré la supériorité de l'addition de salmétérol à la béclo-métasone par rapport à l'addition du montélukast.

La présente étude est la première à avoir comparé l'efficacité et la tolérance de fluticasone/salmétérol Diskus 250/50 μ g deux fois par jour à celle du montélukast

10 mg le soir associé à une corticoïde inhalé à dose moyenne chez des patients insuffisamment contrôlés par le corticoïde inhalé seul.

PATIENTS ET MÉTHODE

MÉTHODOLOGIE

Cette étude clinique prospective, multicentrique, en ouvert, randomisée en groupes parallèles comprenait deux périodes successives : une période d'observation d'une à deux semaines et une période de traitement de douze semaines. Tout au long de l'étude, les patients remplissaient, matin et soir, un carnet de suivi avec les éléments suivants : DEP du matin et du soir, mesuré à l'aide d'un débit-mètre de pointe de type Mini-Wright™, consommation de bronchodilatateur de courte durée d'action à la demande, présence de

symptômes d'asthme le jour et la nuit. Quatre visites étaient programmées : la visite d'inclusion, la visite de randomisation à l'issue de la période d'observation, une visite après quatre semaines de traitement et une visite en fin de traitement. A la première visite, l'investigateur procédait à l'anamnèse du patient et vérifiait les critères d'éligibilité. Aux visites suivantes, il vérifiait le bon remplissage du carnet de suivi et leurs données. L'étude avait reçu un avis favorable du CCPPRB de Lyon Centre Léon Bérard en date du 12 mars 2001.

POPULATION DE L'ÉTUDE

Pour être inclus dans la période d'observation, les patients devaient être des asthmatiques âgés d'au moins 15 ans, traités depuis au moins un mois par 1000 μ g de dipropionate de béclo-métasone aérosol-doseur avec CFC ou équivalent, et avoir signé un consentement écrit éclairé (signature des deux parents dans le cas d'un patient mineur). Les patients ne devaient pas avoir une consommation de tabac supérieure à 10 paquets-année, une maladie concomitante grave non contrôlée ou une hypersensibilité connue à un des traitements étudiés.

Pour être randomisés en période de traitement, les patients devaient avoir un asthme insuffisamment contrôlé, objectivé par les critères suivants : sur les sept derniers jours de la période d'observation, moyenne du DEP du matin entre 60 et 80% de la meilleure valeur obtenue à la deuxième visite après 400 μ g de salbutamol, et consommation de bronchodilatateur de courte durée d'action au moins quatre fois.

TRAITEMENT

Les patients ne devaient pas avoir été traités par corticoïdes par voie générale, par antileucotriène ou bronchodilatateur de longue durée d'action depuis, au moins quatre semaines avant l'étude. Pendant la période d'observation, les patients continuaient le traitement qu'ils avaient avant l'étude. Les patients vérifiant les critères d'entrée en période de traitement étaient randomisés en deux groupes : soit association fixe fluticasone/salmétérol 250/50 μ g poudre via Diskus® (FP/S), une inhalation matin et soir, soit dipropionate de béclo-métasone 250 μ g aérosol-doseur avec CFC (BDP), deux bouffées deux fois par jour et montélukast 10 mg (M), un comprimé le soir. Pendant toute la durée de l'étude, les patients continuaient leur bronchodilatateur inhalé de courte durée d'action à la demande en cas de symptômes.

CRITÈRES D'ÉVALUATION

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le DEP du matin. Les autres critères d'évaluation étaient

le DEP du soir, la consommation de bronchodilatateur inhalé de courte durée d'action, les pourcentages de jours sans symptôme et de nuits sans réveil dû à l'asthme, les exacerbations d'asthme (voire tableau 1) et le pourcentage de patients contrôlés. Le contrôle de l'asthme était reconstitué d'après les données des carnets de suivi remplis par les patients et le cahier d'observation. Il était établi semaine par semaine et défini selon les critères du tableau 2 (11, 12). La tolérance des deux traitements était évaluée grâce au recueil des événements indésirables.

ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse principale de l'étude a été réalisée sur la population en intention de traiter (ITT), c'est-à-dire l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et pour lesquels les données exploitables d'au moins un critère d'évaluation étaient disponibles. Les variations moyennes des DEP du matin et du soir ont été analysées par une analyse de covariance (ANCOVA). La consommation de bronchodilatateur le jour ou la nuit, et la présence de symptômes diurnes ou nocturnes ont été analysées sur les 12 semaines de traitement à l'aide d'un modèle à mesure répétées, basé sur des Equations d'Estimation Généralisées (GEE). Le contrôle de l'asthme a été analysé semaine par semaine à l'aide d'un modèle à mesures répétées (GEE), et le pourcentage de patients contrôlés au moins 10 semaines sur 12 par une régression logistique. Le nombre d'exacerbations a été analysé à l'aide d'un modèle de Poisson. Pour chaque analyse statistique, un ajustement a été réalisé sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, la taille (pour le DEP) et la

valeur avant traitement (pour le DEP, la consommation de bronchodilatateur et les symptômes d'asthme). Les résultats sont donnés sur la population en ITT.

RÉSULTATS

POPULATION

Entre avril 2001 et janvier 2002, 336 patients ont été inclus en période d'observation : 253 patients ont été randomisés, 123 dans le groupe FP/S et 130 dans le groupe BDP-M. Sept patients n'ayant pas rempli correctement les carnets de suivi successifs, 246 ont été analysés en ITT, 119 dans le groupe FP/S et 127 dans le groupe BDP-M. Un patient randomisé dans le groupe BDP-M a reçu en fait FP/S, mais a été analysé dans le groupe BDP-M. Les principales caractéristiques démographiques et données de base, comparables entre les deux groupes, sont décrites dans le tableau 3. Moins de patients ont arrêté prématurément le traitement dans le groupe FP/S (n=7) que dans le groupe BDP-M (n = 16) : les principales raisons étaient les événements indésirables (respectivement 1 et 5 patients), les patients perdus de vue (respectivement 1 et 3) et une efficacité insuffisante (respectivement 1 et 3).

EFFICACITÉ

■ **Critère principal : DEP du matin.** Sur l'ensemble des 12 semaines de traitement, l'amélioration moyenne du DEP matinal a été plus importante dans le groupe FP/S (+ 44,2 L/min) que dans le groupe BDP-M (+ 31,0 L/min) : la différence entre les deux groupes (13,2 L/min) était statistiquement significative (p = 0,017). Le résultat était semblable sur la population per

PRESENCE D'UN OU PLUSIEURS DES CRITERES SUIVANTS :

■ Exacerbation légère :

- baisse du DEP du matin >20% par rapport au DEP de base* ;
- augmentation de la consommation de bronchodilatateur à la demande de trois recours supplémentaires ;
- réveils nocturnes dus à l'asthme au moins deux jours consécutifs.

■ Exacerbation modérée :

- baisse du DEP du matin >30% par rapport au DEP de base* ;
- changement du traitement continu de l'asthme ou arrêt prématuré du traitement de l'essai ;
- cure de corticoïde par voie orale.

■ Exacerbation sévère :

- Hospitalisation

Tableau 1 : Définition des exacerbations.

* Moyenne du DEP sur les sept derniers jours de la période d'observation.

PAR SEMAINE :

➤ présence d'au moins deux des trois critères suivants :

- DEP ≥80 % de la valeur théorique chaque jour ;
- consommation de bronchodilatateur inhalé de courte durée d'action pas plus de deux jours et pas plus de quatre fois au total ;
- pas de symptômes d'asthme plus de deux jours.

➤ et présence de tous les critères suivants :

- pas de réveil nocturne dû à l'asthme ;
- pas d'exacerbation ;
- pas de visite non prévue chez le médecin ou à l'hôpital ;
- pas d'effet indésirable dû au traitement et entraînant son arrêt.

Tableau 2 : Définition du contrôle de l'asthme (1, 12).

protocole (patients respectant tous les critères d'inclusion). L'amélioration sur les quatre premières semaines de traitement était déjà de 40,3 L/min dans le groupe FP/S contre 24,4 L/min dans le groupe BDP-M, montrant une plus grande rapidité d'action (figure 1).

■ Autres critères d'efficacité :

➤ **DEP du soir** : sur la même période, le DEP du soir était en moyenne plus amélioré dans le groupe FP/S (+ 37,4 L/min) que dans le groupe comparateur (+ 25,2 L/min), la différence (+ 12,1 L/min) étant statistiquement significative ($p = 0,022$). Dans le groupe FP/S, l'amélioration était de 33,5 L/min sur les quatre premières semaines de traitement alors qu'elle était de 20,3 L/min dans le groupe BDP-M.

➤ **Symptômes et consommation de bronchodilatateur à la demande** : le pourcentage de jours sans symptôme passait de 35,4% la dernière semaine avant traitement à 81,7% sur les 12 semaines de traitement dans le groupe FP/S et de 38,7% à 72,9% dans le groupe BDP-M (odds ratio = 1,66 en faveur de FP/S, $p = 0,005$). Le pourcentage de jours sans consommation de bronchodilatateur à la demande passait respectivement de 34,4%, la dernière semaine de la période d'observation à 80,5% sur l'ensemble des 12 semaines de traitement et de 34,5% à 67,5% (odds ratio = 1,99 en faveur de FP/S, $p < 0,001$).

De même, le pourcentage de nuits sans réveil dû à l'asthme était plus augmenté dans le groupe FP/S que dans le groupe BDP-M, passant de 63,7% avant traite-

ment à 92,7% sur les 12 semaines de traitement dans le premier groupe et de 64,9% à 86,6% dans le deuxième groupe (odds ratio en faveur de FP/S = 1,96, $p < 0,001$). Le pourcentage de nuits sans consommation de bronchodilatateur à la demande s'améliorait en parallèle, passant respectivement de 53,8% à 85,4% et de 52,8% à 80,7%, mais l'odds ratio de 1,40 en faveur de FP/S n'était pas statistiquement significatif.

➤ **Exacerbations** : durant les 12 semaines de traitement, 53% des patients du groupe FP/S et 35% du groupe BDP-M n'ont présenté aucune exacerbation. Ils étaient respectivement 75% et 61% à en présenter une ou plus (figure 2). Ces exacerbations étaient principalement légères, 7% des patients du groupe FP/S et 14% du groupe BDP-M ayant eu au moins une exacerbation modérée et aucun une exacerbation sévère. Le nombre moyen d'exacerbations sur les 12 semaines était respectivement de 0,96 et 1,54, avec un risque d'exacerbation réduit de 38% sous FP/S par rapport à BDP-M ($p < 0,001$).

➤ **Contrôle de l'asthme** : le pourcentage de patients contrôlés a augmenté dans les deux groupes, mais de façon plus importante dans le groupe FP/S (figure 3). Chaque semaine, en moyenne 57% des patients traités par FP/S étaient contrôlés, contre 40% pour BDP-M (odds-ratio = 1,95, $p < 0,001$). De plus, dans le groupe FP/S, 35% des patients ont été contrôlés au moins 10 semaines sur 12, contre 15% dans le groupe BDP-M (odds-ratio = 2,93, $p < 0,001$).

■ **Tolérance** : dans les deux groupes de traitement, 35% des patients ont présenté au moins un événement indésirable. Seuls 5% dans le groupe FP/S et 4% dans le groupe BDP-M ont eu un événement considéré comme lié au traitement par l'investigateur. Il n'y avait pas de prédominance particulière dans le premier groupe alors que la majorité des événements était à type de nausées, vomissements et céphalées dans le groupe BDP-M (tableau 4).

	FP/S N = 119	BDP-M N = 127	Population totale N = 246
Age (ans)	43,1	44,6	43,9
Sexe M/F (%)	39/61	39/61	39/61
Taille (cm)	166,2	165,1	165,7
Fumeurs ou ex-fumeurs (%)	28	24	26
Rhinite associée (%)	63	57	60
dont allergique (%)	83	90	86
- saisonnière (%)	39	37	38
- chronique (%)	56	60	58
- les deux (%)	5	3	4
Durée de l'asthme			
- < 1 an	8	5	6
- ≥ 1 an et < 5 ans	21	13	17
- ≥ 5 ans et < 10 ans	15	15	15
- ≥ 10 ans et < 15 ans	18	19	19
- ≥ 15 ans	38	47	43
DEP moyen du matin * (L/min)	344,0	327,0	-

Tableau 3 : Caractéristiques de la population randomisée.

* Sept derniers jours de la période d'observation

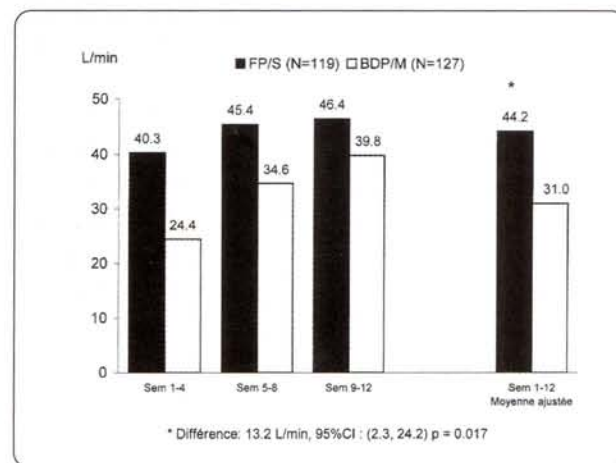


Figure 1 : Amélioration moyenne du DEP du matin (en L/min) (Population en ITT).

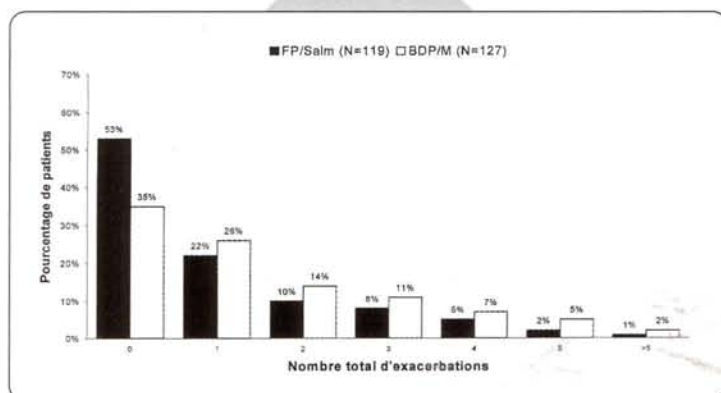


Figure 2 : Répartition de la survenue d'exacerbations d'asthme (Population en ITT).

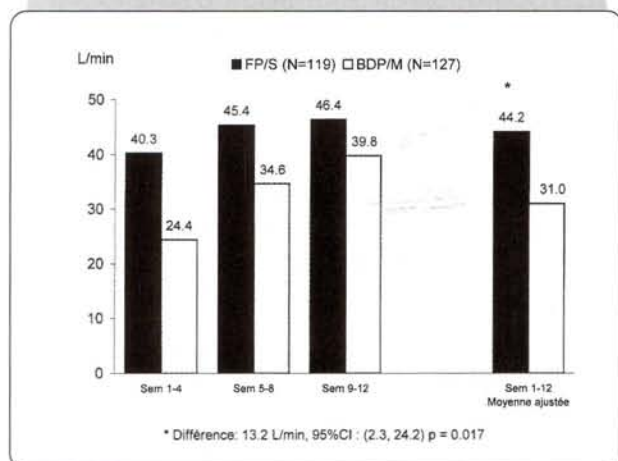


Figure 3 : Pourcentages de patient dont l'asthme était contrôlé (Population en ITT).

	FP/S	BDP-M
Patients ayant présenté au moins un EI - N (%)	43 (35%)	45 (35%)
Patients ayant présenté un EI		
considéré lié au traitement - N (%)	6 (5%)	5 (4%)
- Gastro-intestinaux	1 (<1%)	3 (2%)
- Neurologiques (céphalées, vertiges)	0	4 (3%)
- ORL	2 (2%)	1 (1%)
- Cardiovasculaires (tachyarythmie)	1 (<1%)	0
- Respiratoires bas	0	1 (<1%)
- Musculo-squelettiques	1 (<1%)	0
- Autres	1 (<1%)	0

Tableau 4 : Événements indésirables (EI).

DISCUSSION

La présente étude a donc montré que, chez des patients dont l'asthme est insuffisamment contrôlé par un corticoïde inhalé à une dose moyenne, l'association fixe fluticasone/salmétérol 250/50 µg deux fois par jour a été plus efficace que le montélukast 10 mg le soir en addition au dipropionate de béclométazone 1000 µg par jour en aérosol-doseur avec CFC.

Cette étude a été réalisée en ouvert. En effet, les trois traitements évalués avaient tous une présentation différente : inhalateur de poudre Diskus®, aérosol-doseur, comprimé. L'utilisation de la méthode en double aveugle aurait conduit à un schéma posologique très lourd pour chaque patient, donc probablement, à une mauvaise observance (1). C'est pourquoi une méthodologie plus proche de la pratique quotidienne des médecins a été préférée, d'autant que les critères d'évaluation de l'efficacité reposaient sur le remplissage quotidien de carnets de suivi par les patients : notamment, le critère principal était le DEP du matin, critère objectif. De plus, l'effectif recruté a permis une puissance suffisante, et l'analyse per protocole (sur la population ne présentant pas de violations majeures au protocole) a confirmé les résultats obtenus sur la population en ITT.

Les améliorations du DEP du matin et du soir ont été importantes dans le groupe FP/S : elles correspondent à celles enregistrées dans l'étude de Chapman *et al.* (5) sur une population et une durée de traitement similaires. Ces améliorations sont cliniquement pertinentes et perceptibles par le patient (13). Une amélioration importante a aussi été enregistrée sur les symptômes et sur la consommation de bronchodilatateur de courte durée d'action, tant le jour que la nuit, aboutissant au bon contrôle de l'asthme chez une majorité des patients. Ces résultats confirment l'efficacité de l'association fixe fluticasone/salmétérol (4-8).

Les améliorations ont été plus importantes sous l'association fixe fluticasone/salmétérol que sous le traitement comparateur sur l'ensemble de la période de traitement. Deux études (9, 14) avaient déjà montré que l'association fixe fluticasone/salmétérol était plus efficace que l'addition de montélukast à la fluticasone sur la fonction respiratoire, les symptômes, les exacerbations. Dans l'étude présentée ici, les améliorations sur la fonction respiratoire ont été plus importantes que dans les études de Nelson *et al.* et de Gold *et al.* (9,14). De même, les effets de l'addition du montélukast au BDP ont été plus importants que dans un autre travail où l'association de béclométazone et de montélukast avait été étudiée (15). Cela s'explique sans doute par le fait que les populations étaient différentes

quant au niveau de sévérité de l'asthme puisque les patients de ces différentes études étaient traités par de plus faibles doses de corticoïde inhalé (9, 14, 15).

Les améliorations obtenues avec l'association fixe fluticasone/salmétérol ont aussi été plus rapidement obtenues qu'avec le traitement comparateur, tant sur la fonction respiratoire que les symptômes ou la consommation de bronchodilatateur à la demande. Ces résultats confirment la rapidité d'action de cette association fixe déjà mise en évidence par exemple dans le travail de Kavuru *et al.* (16) et celui de Shapiro *et al.* (17). Ces améliorations obtenues rapidement dès la première semaine sont un facteur d'amélioration de l'observance thérapeutique comme la simplicité du schéma posologique (1).

Aucun patient n'a présenté une exacerbation sévère (c'est-à-dire requérant une hospitalisation). Moins de patients ont présenté une exacerbation dans le groupe traité par l'association fixe et l'incidence des exacerbations modérées y a été deux fois plus faible. Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude de Gold *et al.* (14) dans laquelle les pourcentages de patients présentant au moins une exacerbation étaient identiques à ceux de la présente étude. L'association fixe fluticasone/salmétérol protège donc mieux les patients de la survenue d'exacerbations que l'addition du montélukast à un corticoïde inhalé.

Le contrôle de l'asthme est le but principal du traitement (1). Toutefois, sa définition et la durée sur laquelle il est jugé peuvent être diverses (1, 18, 19). Dans la présente étude, une définition et une durée proches de celles retenues par les recommandations GINA ont été choisies (1, 11, 12). Selon cette définition, les patients avaient trois fois plus de chance d'avoir leur asthme contrôlé par l'association fixe fluticasone/salmétérol que par l'addition de montélukast à un corticoïde inhalé, autre type d'association recommandée lorsque les patients ont un asthme insuffisamment contrôlé par un corticoïde inhalé seul (1).

CONCLUSION

Cette étude a montré sur 12 semaines que l'association fixe fluticasone/salmétérol 250/50 µg Diskus à la posologie d'une inhalation deux fois par jour apportait rapidement un bon contrôle de l'asthme à une majorité de patients dont l'asthme était insuffisamment contrôlé par un corticoïde inhalé seul à dose moyenne. Ce bon contrôle est observé chez plus de patients et obtenu plus rapidement que par l'addition de montélukast 10 mg le soir au dipropionate de bécloéthasone 250 µg à la dose de deux bouffées deux fois par jour.

Remerciements : les auteurs remercient les médecins suivants pour leur participation active à l'étude : M. Agell Perello, P. Ajzenberg, J.-R. Aléa, J. Angotti, S. Argouillon, L. Banoun, Ch. Baranès, F. Beauchamp, J.-P. Becq, M. Behar, S. Belaïba, B. Benjelloun, M. Biju-Duval-Desroches, E. Billard, L. Billet, M. Bonnefoy, P. Bouche, F. Bouteloup, F. Brigère, D. Buèche, G. Caccavelli, D. Cadinet, C. Calvignac-Gloaguen, H. Carette, J.-C. Cassan, M.-C. Castelain, E. Coste, M. Coulibaly, A. Croizier, B. Dallois, J. De Casamayor, R. De Lageneste, M.-C. Delsaux, H. Deshayes, C. Douillet, M. Dugeon, G. Duffaut, A. Duplan, F. Dupont, C. Dzvinga, D. Edet, M. Epstein, P. Estève, M.-F. Fardeau, C. Faurie, L. Fouquert, S. Fromental, C. Gallen, L. Garrigue, D. Gauvin, T. Gervais De Lafond, S. Giboury-Lafarge, P. Gresse, E. Guilhem, M. Harroch, N. Herpin-Richard, S. Huet, J.-M. Jouve, M.-P. Kraus, B. Lognos-Folco, J.-P. Marie, F. Marmouz, G. Martocq, N. Mas-Dare, J.-F. Molinier, I. Molle, G. Mongin, D. Morin, P. Moussu, P. Nicolas, D. Noblet, S. Oustric, C. Pasquet, M. Pécastaing, A. Pérard Pichavant, I. Picard-Bastide, M.-C. Pujazon, J.-F. Ravaut, F. Rey, C. Ribes, G. Robert, J. Robert, M. Robert, J.-L. Roques, H. Sampoux, R. Sanchez, J. Saraga, P. Scherer, M. Sebban, A. Segyo, M. Sensoli, A. Serrero, G. Serveto, A. Simmons, J. Solomiac, G. Somme, R.-M. Stain Guéville, P. Tardieux, J.-P. Teisseire, J.-P. Terdjman, E. Thomas, C. Traube, P. Triot, F. Wessel, P. Yaeche, ainsi que M. Pascal Minini pour l'analyse statistique.

BIBLIOGRAPHIE

1. NHLBI/WHO - *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* : NHLBI/WHO workshop. National Institute of Health, Bethesda, 2002;176 p. www.ginasthma.com
2. Eickelberg O., Roth M., Lörx R., Bruce V., Rüdiger J., Johnson M., Block L.-H. - Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by β 2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1999;274(2):1005-10.
3. Devillier P. - Bronchodilatateurs bêta-adrénergiques et corticoïdes : complémentarité ou synergie d'action. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:620-623.
4. Bateman E., Britton M., Carrillo T., Almeida J., Wixon C. - Salmeterol/fluticasone (50/100 mcg) combination inhaler. A new, effective and well-tolerated treatment for asthma. *Clin Drug Invest* 1998;16:193-201.
5. Chapman K.-R., Ringdal N., Backer V., Palmqvist T.-M., Saarelainen S., Briggs M. - Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 mcg) administered via combination Diskus inhaler : as effective as when given via separate Diskus inhalers. *Can Respir J* 1999;6(1):45-51.
6. Aubier M., Pieters W., Schlösser N., Steinmetz K.-O. - Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 mcg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependant asthma. *Resp Med* 1999;93(12):876-884.
7. Jenkins C., Woolcock A., Saarelainen P., Lundback B. - Seretide (salmeterol 50 µg/fluticasone propionate 250 µg bd) compared with budesonide 800 µg bd. *Respir Med* 2000;94(7):715-723.

- more effective than fluticasone propionate plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003;97:234-241.
15. Laviolette M., Malmström K., Lu S., Chervinsky P., Pujat J.-C., Peszk I., Zhang J., Reiss T.-F. for the Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. - Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1862-1868.
16. Kavuru M., Melamed J., Gross G., Laforce C., House H., Prillaman B. *et al.* - Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000;150:1108-1116.
17. Shapiro G., Lumry W., Wolfe J., Given J., White M., Woodring A. *et al.* - Combined salmeterol 50µg and fluticasone propionate 250µg in the Diskus device for the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:527-534.
18. Reiss T.-F., Chervinsky P., Dockhorn R.-J., Shingo S., Seldenberg B., Edwards T.-B. - Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma : a multicenter, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 1998;158:1213-1220.
19. Zetterström O., Buhl R., Mellem H., Perpina M., Hedman J., O'Neill S. - Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J* 2001;18:262-268.



à retourner à MEDITATIONS CARLINE - 1 - 3 du Départ - 75014 Paris -
Tél. : 01 40 64 00 75 - Fax : 01 43 22 26 99 - E-mail : groupeмедitations@wanadoo.fr

Conformément à la Loi informatique et libertés n°27 du 6/01/78, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant.