

Association fixe fluticasone/salmétérol dans l'asthme

Expérience dans des cabinets médicaux de Suisse

DANIEL BERGER¹, MEINRAD GOOD², BEAT ALTHAUS¹

Cette observation pratique à grande échelle chez des médecins praticiens de Suisse a pu montrer chez plus de 1500 asthmatiques comment se comportait une association fixe d'un corticoïde (propionate de fluticasone) et d'un agoniste bêta-2 à long durée d'action (salmétérol) en inhalation par rapport au traitement précédent.

Sur les 1582 patients suivis, moyenne d'âge 44 ans, 77 pour-cent étaient déjà traités par antiasthmatiques. Les symptômes asthmatiques se sont améliorés par rapport au traitement précédent chez 63 pour-cent. 87 pour-cent des patients ont jugé que l'association fluticasone/salmétérol (Seretide®) était plus facile à utiliser que leur précédent traitement, et les

médecins ont estimé que la compliance a été meilleure chez 59 pour-cent. Le paramètre objectif VEMS a également été amélioré, de 270 ml en moyenne. La tolérance a été jugée comme ne posant aucun problème; 29 déclarations spontanées d'effets indésirables ont été enregistrées au total.

Introduction

Selon les guidelines GINA, reconnues dans le monde entier, et sur la base d'un document rédigé par le «National Institute of Health» et l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'asthme est défini comme une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires, avec hyperréactivité bronchique et obstruction réversible (1). En raison de la complexité pathobiochimique de la genèse de l'asthme, cette maladie est un syndrome cliniquement bien défini, mais avec de très nombreux phénotypes. Une anamnèse détaillée, en plus des tests de la fonction pulmonaire et de la recherche d'une atopie, a toujours une importance déterminante pour poser le bon diagnostic.

Malgré que des questionnaires standardisés aient été mis au point pour connaître la prévalence de l'asthme (1), il est difficile de saisir les données de manière fiable. En Suisse, la prévalence chez l'adulte est donnée entre 6 et 7 pour-cent (1, 3), et entre 7 et 12 pour-cent chez l'enfant (2, 4). Dans d'autres pays, comme l'Angleterre par exemple, elle est nettement plus élevée (1). Bien que les causes de ces différences internationales ne soient pas expliquant pour la plupart, les interprétations diagnostiques en constante mutation jouent certainement un rôle.

Il y a toute une série de médicaments pour le traitement médicamenteux de l'asthme,

Points clés

- L'association fixe fluticasone/salmétérol (Seretide®) s'est avérée plus avantageuse que les traitements précédents.
- L'association fixe a même été meilleure que l'inhalation séparée, mais simultanée de chacun des principes actifs.
- La prise simplifiée par rapport au traitement précédent a eu des répercussions positives sur la compliance, surtout du point de vue des patients.

me, utilisés par paliers en fonction de sa gravité. Le but de tout traitement antiasthmatique est le contrôle complet de la maladie. Dans le meilleur des cas, le patient ne devrait plus ressentir aucun symptôme, ne plus avoir d'exacerbations, ne plus utiliser de médicaments d'urgence et ne plus être gêné dans ses activités courantes. Pour atteindre ce but, il faut en outre prévenir l'aggravation progressive de cette maladie par Airway Remodelling. Un traitement purement symptomatique ne suffit généralement pas, et bien plus nécessaire un traitement à long terme et à dose correcte (1). La grande étude de référence GOAL (5) examine si les médicaments actuellement disponibles suffisent pour le contrôle total de l'asthme. En Europe, ce but n'est atteint pour le moment que chez 5 pour-cent des asthmatiques (12).

Dans l'asthme modéré et grave, l'association d'un corticostéroïde et d'un agoniste

¹ GSK GlaxoSmithKline AG, Talstrasse 3–5, 3053 Münchenbuchsee

² Target BioScience AG, Weingartenstrasse 11, 8803 Rüslikon

Association fixe fluticasone/salmétérol dans l'asthme

Tableau 1: **Démographie et traitement par fluticasone/salmétérol**

	Total (n = 1582)	Avec traitement antiasthmatique précédent (n = 1222)	Sans traitement antiasthmatique précédent (n = 360)
Sexe			
Hommes	49,7%	50,6%	46,3%
Femmes	50,3%	49,4%	53,7%
Répartition par âges			
≤ 12 ans	10,3%	9,9%	11,8%
13 à 65 ans	71,1%	70,1%	74,2%
> 65 ans	18,6%	20,0%	14,0%
Traitement précédent			
Fluticasone plus salmétérol	–	36,7%	–
Fluticasone ou salmétérol	–	21,7%	–
Autres	–	41,6%	–
Durée de traitement (semaines) par fluticasone/salmétérol			
Moyenne ± DS	5,9 ± 4,2	6,2±4,4	4,8±3,2
Médiane	4	4	4

adolescents chez lesquels un traitement combiné par un bronchodilatateur et un corticostéroïde en inhalation était indiqué.

Résultats

Les caractéristiques démographiques de ces patients sont présentées au *tableau 1*. Sur les 1582 patients suivis, 77 pour-cent étaient déjà sous traitement antiasthmatique, dont la majorité sous propionate de fluticasone (Axotide®) et/ou salmétérol (Serevent®). Leur moyenne d'âge était légèrement plus élevée (45,1 ans) que celle des patients recevant leur premier traitement antiasthmatique (40,9 ans). La proportion des jeunes de moins de 13 ans était de 10 pour-cent, et celle des plus de 65 ans de 19 pour-cent.

Dans un rapport d'expérience pratique, le choix du traitement médicamenteux et la durée d'observation sont par définition du ressort du médecin (1). Cette étude a collecté des données sur l'effet, la manipulation et la tolérance. L'appréciation qualitative du nouveau traitement par fluticasone/salmétérol s'est faite en moyenne 4 semaines après le changement. Les résultats sont présentés à la *figure 1*: 63 pour-cent des patients (772/1222) ont présenté des symptômes asthmatiques moins marqués que sous leur précédent traitement, 32 pour-cent (n = 393) inchangés et 3 pour-cent (n = 31) plus marqués.

88 pour-cent (n = 1068) des patients ont jugé la prise de fluticasone/salmétérol beaucoup plus simple ou plus simple que celle de leur traitement précédent, 9 pour-cent (n = 107) pareille et 1 pour-cent (n = 13) plus compliquée. Les médecins ont relevé une compliance meilleure chez 59 pour-cent (n = 716) des patients, inchangée chez 38 pour-cent (n = 459) et moins bonne chez 1 pour-cent (n = 10). Une partie des patients (n = 342) la fonction pulmonaire a également été examinée quantitativement par le volume expiratoire maximal à la première seconde VMES₁ et par le «Peak Expiratory Flow» (PEF) chez. Le VEMS s'est amélioré en moyenne de 270 ml par rapport à sa valeur de départ chez les patients déjà sous

bêta-2 à longue durée d'action en inhalation est recommandée (1). Une telle association est le propionate de fluticasone/salmétérol. Plusieurs études en double aveugle (6, 7, 8, 9) ont montré que l'administration de ces deux substances ensemble est plus avantageuse que leur

inhalation séparément, mais simultanément. Une méta-analyse (10) de 4 études a donné une efficacité de cette association meilleure, statistiquement significative par rapport à celle de chacune de ses composantes administrées en même temps (p = 0,006). L'administration combinée de ces

deux substances augmente la probabilité qu'elles parviennent à la même cellule, ce que seul permet la synergie des effets du corticoïde et de l'agoniste bêta-2 en inhalation (11). Et le fait que la simplification de l'administration du fluticasone/salmétérol se répercute positivement sur la compliance est un effet additionnel voulu dans le but d'améliorer les symptômes asthmatiques du patient dans ses activités courantes.

Ce rapport d'expérience pratique a examiné cette hypothèse. Entre février 1999 et juillet 2002, des médecins praticiens de Suisse ont suivi des asthmatiques adultes et

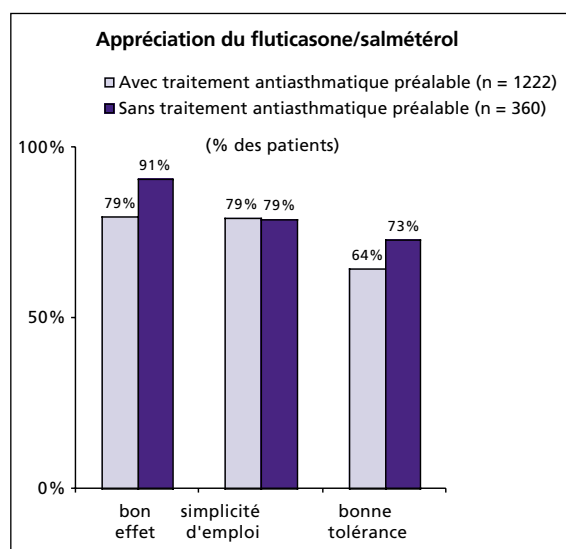


Figure 1: Appréciation qualitative (plusieurs réponses possibles) de ce nouveau traitement par fluticasone/salmétérol après une durée de traitement de 4 semaines (médiane).

Association fixe fluticasone/salmétérol dans l'asthme

Tableau 2: **VMES₁ et PEF initial et final**

	Valeurs au départ (moyenne)	Valeurs finales (moyenne)	Différence (moyenne)	Différence (%)
VMES₁ (L)				
Tous les patients (n = 439)	2,19	2,50	0,31	14,2
Avec traitement antiasthmatique préalable (n = 342)	2,20	2,47	0,27	12,3
Sans traitement antiasthmatique préalable (n = 97)	2,18	2,61	0,43	19,7
PEF (L/min)				
Tous les patients (n = 639)	350,3	411,8	61,4	17,5
Avec traitement antiasthmatique préalable (n = 505)	354,5	410,2	55,7	15,7
Sans traitement antiasthmatique préalable (n = 134)	334,6	417,7	83,1	24,8

traitement antiasthmatique ($p < 0,0001$). Ce qui correspond à une ascension cliniquement significative d'au moins 200 ml chez plus de la moitié des patients (182/342).

Les patients jamais encore traités ont eu des résultats encore meilleurs: 77 pour-cent (75/97) ont eu une ascension cliniquement significative > 200 ml, et leur VMES₁ a été supérieur de 430 ml en moyenne (figure 2). Les valeurs du PEF ont augmenté de 55 et 83 l/min en moyenne chez les patients respectivement avec et sans traitement antiasthmatique préalable.

Les éventuels effets médicamenteux indé-

terminables (EMI) ont été recensés par des déclarations spontanées, comme c'est le cas dans les rapports d'expérience pratique. 29 EMI au total ont été enregistrés dans cette étude (tableau 3), les plus fréquents ayant été palpitations cardiaques (6 cas) et myopathie/crampes musculaires (3 cas).

Le témoin de la satisfaction d'un traitement peut être le nombre de prescriptions ou de changements de traitement après la fin de la période d'observation: l'association fluticasone/salmétérol a été prescrite à 91 pour-cent (n = 1441) des patients après la période d'observation.

Discussion

Le but d'un rapport d'expérience pratique est de vérifier les résultats des études cliniques contrôlées dans des conditions de tous les jours. Il fournit des données sur l'emploi thérapeutique d'un médicament dans le cadre de la consultation courante. Contrairement aux études cliniques, la recherche sur un médicament n'est pas déterminée par un plan d'étude, mais l'indication est du ressort du médecin, sur la base de l'information scientifique sur les médicaments. Les données enregistrées dans un rapport d'expérience pratique sont utiles en complément de celles des études cliniques, car ses résultats permettent de vérifier l'intérêt d'un traitement médicamenteux dans des conditions ambulatoires standard.

Après 4 études en double aveugle (6, 7, 8, 9) et une méta-analyse (10), il a été postulé que l'administration de ces deux principes actifs en association est plus efficace qu'une inhalation séparée, simultanée. C'est ce qu'ont confirmé de manière impressionnante ces résultats chez un nombre important de patients. N'attribuer l'amélioration subjective des symptômes d'asthme qu'à la meilleure compliance due à la simplification de la prise de cette association médicamenteuse serait trop simpliste. Ce qui est remarquable dans ce rapport d'expérience pratique,

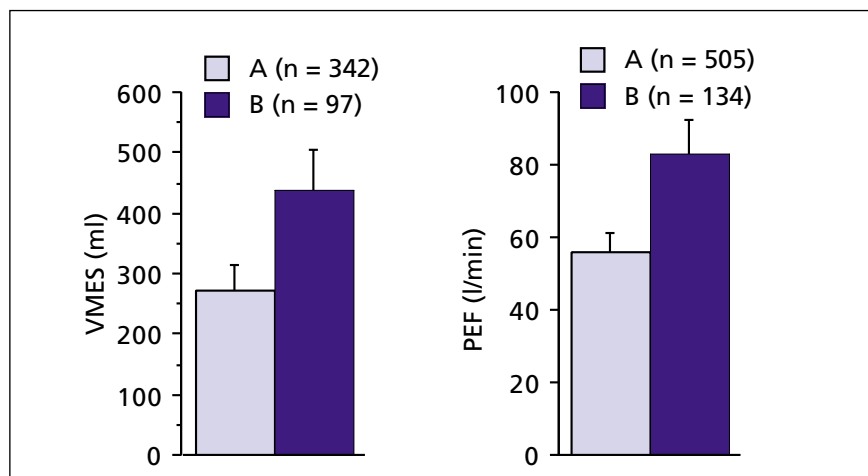


Figure 2: Variation moyenne du VMES₁ et du PEF par rapport au départ (moyenne \pm intervalle de confiance 95%, $p < 0,0001$) après traitement par fluticasone/salmétérol chez les patients avec (A) et sans (B) traitement antiasthmatique préalable.

Association fixe fluticasone/salmétérol dans l'asthme

Tableau 3: **Nombre des effets médicamenteux indésirables déclarés spontanément (n = 1582)**

Effets indésirables	Nombre	Pourcentage de déclaration
Palpitations cardiaques	6	0,38%
Myopathie/crampes musculaires	3	0,19%
Catarrhe/irritation des voies respiratoires	3	0,19%
Inflammation de la muqueuse buccale	2	0,13%
Nervosité	2	0,13%
Vertige	2	0,13%
Tachycardie	2	0,13%
Tremor	2	0,13%
Autres*	7	0,44%
Total	29	1,83%

*1 cas de chaque (0,06%): réaction cutanée allergique, œdème palpébral, dysphonie, exanthème facial, xérostomie, nausée, urticaire

c'est notamment l'augmentation des paramètres objectifs VMES₁ et PEF, même chez les asthmatiques déjà sous traitement, ce qui indique que la meilleure efficacité pourrait parfaitement s'expliquer par la synergie postulée. Mais ce qui est important en pratique, c'est que les améliorations des symptômes et de la fonction pulmonaire démontrées ici semblent résider dans une interaction des effets synergiques de ces deux composantes et d'une meilleure compliance.

La combinaison de la simplicité d'emploi et de la meilleure efficacité que celle de chacune des deux substances, est un nouveau pas rapprochant vers le but recherché d'un contrôle total de cette maladie.

Bibliographie:

1. GINA (Global Initiative for Asthma), *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, National Institute of

Health, NHLBI/WHO Workshop Report, Revised 2002. Publikation ist auch unter www.ginasthma.com erhältlich.

2. Kuehni CE und Sennhauser FH: *Asthma-Epidemiologie, Prävalenz, zeitliche Trends, natürlicher Verlauf*. *Schweiz Med Forum* (2002), 18: 421–423.

3. Leuenberger P et al.: *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA)*. *Schweiz Med Wochenschr* (1998), 128: 150–161.

4. Sennhauser FH und Kuehni CE: *Prevalence of respiratory symptoms in Swiss children, is bronchial asthma really more prevalent in boys?* *Pediatr Pulmonol* (1995), 19: 161–166.

5. Bateman ED, Edin HM, Sondhi S, Gul N: *Asthma-related quality of life in the goal study: Baseline results*. *Eur Respir J* (2002); 20 (Suppl 38): 46.

6. Van den Berg NJ et al.: *Salmeterol/fluticasone propionate (50/100µg) in combination in a Diskus® Inhaler (Seretide®) is*

effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* (2000), 30: 97–105.

7. Aubier M et al.: *Salmeterol/fluticasone propionate (50/100µg) in combination in a Diskus® Inhaler (Seretide®) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma*. *Respir Med* (1999), 93: 876–884.

8. Chapman KR et al.: *Salmeterol and fluticasone propionate (50/250µg) administered via combination Diskus Inhaler: As effective as when given via separate Diskus inhalers*. *Can Respir J* (1999), 6 (1): 45–51.

9. Bateman ED et al.: *Salmeterol/Fluticasone combination inhaler. A new effective and well-tolerated treatment for asthma*. *Clin Drug Invest* (1998), 16 (3): 193–201.

10. Pyke SA et al.: *Synergy with salmeterol and fluticasone propionate after administration from a single inhaler (Seretide®)*. *Eur Respir J* (2001), 18 (S33): 176.

11. Nelson Sh et al.: *Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers*. *J Allergy Clin Immunol* (2003), 112: 29–36.

12. Rabe KV et al.: *Clinical Management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study*. *Eur Resp J* (2000), 16: 802–807. ●

GlaxoSmithKline AG
 Talstrasse 3–5
 3053 Münchenbuchsee
 Tel. 031-862 23 64
 Fax 031-862 22 04

Conflit d'intérêts: ce rapport d'expérience pratique a été financé par la Maison GlaxoSmithKline SA.