



## ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

16, rue Bonaparte - 75272 PARIS CEDEX 06

Tél. : 01 42 34 57 70

*Un communiqué exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 28 février 2017, a adopté le texte de ce rapport avec 63 voix pour, 9 voix contre et 13 abstentions.*

### COMMUNIQUÉ

#### **Pour une utilisation optimale des associations fixes de médicaments. Recommandations de prescription**

Gilles BOUVENOT \*, Jean SASSARD\*, Jean-Louis MONTASTRUC\*

Au nom de la Commission II (Thérapeutique - Pharmacologie – Toxicologie- Médicaments et autres produits de santé)

**Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en relation avec ce communiqué.**

Une association fixe de médicaments est définie par la présence dans une seule et même présentation galénique d'au moins deux principes pharmacologiques actifs à des dosages respectifs imposés. L'utilisation d'associations de médicament en proportions fixes (AF) est de plus en plus fréquente et touche à des domaines très divers : hypertension artérielle (60 AF sans compter leurs génériques) [1-2], infection par le VIH, glaucome chronique, bronchopneumopathie chronique obstructive ... ou encore le champ de la prévention avec les vaccins et la contraception orale. S'il n'y a pas lieu de discuter l'intérêt ou la nécessité de traiter de nombreuses pathologies par des associations de médicaments, la question posée est de savoir s'il est, d'une manière générale, plus pertinent de recourir à une association de principes actifs donnés séparément (association libre) ou, au contraire, à une AF considérée comme plus « pratique » [3].

#### **Avantages présumés des associations fixes par rapport aux associations libres**

L'avantage prioritairement mis en avant en faveur des AF est une meilleure observance des patients, [4-6] en particulier asymptomatiques. Les AF réduisent le nombre de comprimés à ingérer ou le nombre de prises. Or un grand nombre de patients, et c'est le cas pour les hypertendus, justifient d'une bithérapie, certains nécessitant même une trithérapie [7-8]. Cet avantage revendiqué n'a pourtant jamais été démontré [9]. Mais personne ne dénie aux AF de simplifier les schémas thérapeutiques et de diminuer certains risques d'erreurs posologiques de la part des patients. La réduction des contraintes liées aux prises multiples, depuis longtemps saluée pour les infections à VIH, est aussi appréciée, par exemple, pour le glaucome chronique [10-11]. Un autre avantage en faveur des AF est que leur validation par une autorisation de mise sur le marché garantirait leur pertinence pour la combinaison des

---

\* Membre de l'Académie nationale de médecine

produits et pour leurs dosages. C'est assurément le cas de la majorité des AF antihypertensives qui représentent des associations recommandées par consensus international et génèrent parfois, de surcroît, une synergie additive des effets. En faveur des AF, on retiendra encore les combinaisons vaccinales [12] réduisant le nombre d'injections et améliorant l'acceptabilité des vaccins dans un calendrier complexe et chargé.

### **Inconvénients et risques des associations fixes par rapport aux associations libres**

L'inconvénient le plus souvent formulé est leur absence de flexibilité: les AF ne permettent pas les ajustements posologiques [13] qui ne s'imposent parfois, du reste, que pour un seul des composants. Elles ne sont pas adaptées aux évolutions de l'état du patient, particulièrement du sujet âgé où la stabilité est loin d'être la règle et où, par exemple, la prescription au long cours d'une triple association antihypertensive comportant un diurétique est à risque. Il appartient donc au prescripteur, qui doit toujours privilégier un traitement personnalisé, de ne proposer d'AF qu'à des patients dont la maladie est stabilisée et de mesurer les risques d'un traitement trop standardisé [14]. Un autre reproche fait aux AF est que leur dénomination commerciale, qui ne traduit pas toujours les noms de leurs constituants, peut être à l'origine de confusions, d'erreurs de prescription ou de surdosages. L'oubli de leur contenu, au fil du temps, favorise des interactions (ou des redondances) dangereuses avec d'autres médicaments pris par le patient, sans compter que la multiplicité des dosages disponibles de chacun des composants peut causer des erreurs de prescription voire de dispensation [15]. Il y a lieu enfin de signaler que l'arrêt intempestif d'une AF par le patient peut avoir des effets plus délétères que ceux résultant de l'arrêt d'un seul produit en association libre.

### **Recommandations**

Chez l'adulte jeune, en cas de maladie stabilisée et en l'absence d'une polyopathie, la décision de recourir à une AF n'appelle pas de réserve particulière. Dans les autres situations, le choix de cette option réclame beaucoup de prudence. Une association fixe :

- ne devrait pas faire l'objet le plus souvent d'une prescription de première intention mais, éventuellement, de deuxième intention, après que la coprescription des mêmes médicaments pris séparément aura démontré son efficacité et sa bonne tolérance chez le patient
- ne peut se substituer à une association libre de médicaments pris séparément que si les composants et les posologies sont identiques
- doit faire systématiquement l'objet d'une réévaluation périodique ou à tout moment en cas de survenue d'un événement intercurrent dans la vie du patient
- ne doit être envisagée qu'avec réserve chez le sujet âgé, en particulier pour le traitement d'une hypertension artérielle, compte tenu de la fréquence des polyopathologies, d'une fonction rénale diminuée et d'une fragilité aggravée par la survenue du moindre accident intercurrent
- ne devrait pas le plus souvent pour des raisons de sécurité (sauf cas particuliers) comporter plus de deux principes actifs, à plus forte raison si les dosages proposés pour chaque constituant sont multiples : la mémorisation par le prescripteur et par le patient de plus de deux composants par AF n'étant pas assurée.

## RÉFÉRENCES

- [1] Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Medic'AM 2015 - Données mensuelles et annuelles sur les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie. Ameli.fr [En ligne]. 8/12/2016 [consulté le 09/01/2017]. Disponible sur : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2015.php>
- [2] Drici M-D Pourquoi autant d'associations de médicaments antihypertenseurs sur le marché ? Sang Thrombose Vaisseaux. 2009;21(9):1-6
- [3] Dievart F, Bruckert E (sous la direction de). Associations thérapeutiques fixes Atouts, limites et perspectives Editions scientifiques L et C Paris 2012
- [4] Taddei S. Fixed-dose combination therapy in hypertension: pros. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2012;19(2):55-57
- [5] van Galen KA, Nellen JF, Nieuwkerk PT The effect on treatment adherence of administering drugs as fixed-dose combinations versus as separate pills: systematic review and metaanalysis AIDS Res Treat. 2014;967073.doi:10.1155/2014/967073
- [6] Calleja Rivero JL, Zerpa F, Rivera L. Fixed-dose versus separate drug combination for antihypertensive treatment: literature review Medwave 2016, 16, 8:e6549.doi:10.5867/medwave
- [7] Epstein BJ, Shah NK, Borja-Hart NL Management of hypertension with fixed-dose triple-combination treatments The Adv Cardiovasc Dis. 2013;7(5):246-59
- [8] Pagliaro B, Santolamazza C, Rubattu S, Volpe M. New therapies for arterial hypertension Panminerva Med. 2016;58(1):34-47
- [9] Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lofti T, Aki EA Free versus fixed combination antihypertensive therapy for essential arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis PLoS One. 2016;11(8).doi: 10.1371/journal.pone.0161285
- [10] Lachkar Y Intérêt des combinaisons fixes Journal Français d'Ophtalmologie. 2008 ;31(6-C2):85-8
- [11] Schehlein EM, Novack GD, Robin AL. New classes of glaucoma medications Curr Opin Ophthalmol. 2017;28(2):161-8
- [12] Begue P. Les combinaisons vaccinales. Une association thérapeutique fixe très particulière in Associations thérapeutiques fixes (sous la direction de F Dievart et E Bruckert) Editions scientifiques L et C Paris 2012
- [13] Angeli F, Reboldi G, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Poltronieri C, Verdecchia P. Fixed-dose combination therapy in hypertension : cons. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2012;19(2):51-4

[14] Nowak E, Happe A, Bouget J, Paillard F, Vigneau C, Scarabib PY, Oger E. Safety of fixed dose of antihypertensive drug combinations compared to (single pill) free-combinations: a nested matched case-control analysis *Medicine(Baltimore)*. 2015;94(49): e2229.doi:10109

[15] Haute Autorité de santé <http://www.has-sante.fr/> Exforge HCT® Avis de la Commission de la transparence 28 mars 2012

## ANNEXE

**Liste des membres de la Commission II** (*Thérapeutique –Pharmacologie, Toxicologie Médicaments et autres produits de santé*)

**Membres titulaires** : MM. AUBIER, BONTOUX, **BOUVENOT (Président)**, GENTILINI, GIROUD, GOULLÉ, JOLY, JUILLET, KOMAJDA, MONTASTRUC, NETTER, QUENEAU, SAFAVIAN, **SASSARD (Secrétaire)**, TILLEMENT, TOUITOU.

**Membres correspondants** : MM. HAMON, HASCOËT, KAHAN, TRÈVES, VIGNERON

**Membres invité(e)s** : Mme ADOLPHE, M. VERT.