



Les combinaisons fixes de médicaments en gériatrie

Dr Carmelo LAFUENTE

G.H. Pitié-Salpêtrière-Charles Foix

Ivry-sur-Seine

Conflits d'intérêt

❖ Néant

Plan

- Polymédication et observance
- Combinaisons de médicaments à dose fixe (polypills)

Polymédication

- Définition : prise de **> 5 médicaments** / jour
- Très fréquente chez les patients âgés
- Enquête récente en France : **54 %** des PA
 - ▶ 2350 patients (âge moyen 83 ans), en ville
 - ▶ Forte corrélation avec les scores de fragilité

Herr M et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015
- Autres études : **40 à 60 %** des PA

Polymédication excessive

- Définition : prise de **> 10 médicaments** / jour
- Fréquente aussi chez les patients âgés
- Enquête récente en France (Herr et al) : **14 %**
 - ▶ Forte corrélation avec les scores de fragilité
 - ▶ Associée avec une **mortalité + élevée** (HR 6,30)
- Autres études : **12 à 20 %**

Polymédication : conséquences

- Interactions médicamenteuses
- Risque d'effets indésirables : OR 4,1 si ≥ 8 médocs
- **Non observance** du traitement
 - ▶ Facteur majeur de non-adhérence au traitement
 - *Vik SA, 2004 ; Gellad WF, 2011* : facteur principal
 - *Xie L, 2014* : étude chez des PA avec HTA
 - 1 comp. / jour : bonne observance **55%** (prend > 80% des prises)
 - 2 comp. / jour : “ “ **40%**
 - 3 comp. / jour : “ “ **32%**
 - ▶ **Aléatoire** : le patient arrête ce qui bon lui semble

Observance : l'améliorer

- Interventions multidimensionnelles : Essais randomisés contrôlés

Table II. Randomized controlled studies aimed at improving medication adherence in elderly patients with chronic conditions and the interventions employed (adapted from et al.,^[70] with permission from Springer International Publishing AG [© Adis Data Information BV 2008. All rights reserved.]

Study, year, country/region	Medication review	Education (verbal/written)	Behavioural					Significance on adherence
			Regimen simplification	Administration aid	Medication packaging/labelling	Medication reminders	Home visit	
Hawe and Higgins, ^[72] 1990, Australia		✓ ^a				✓		Yes ^b
Hanlon et al., ^[73] 1996, US	✓	✓ ^a		✓			✓	No
Bernsten et al., ^[74] 2001, Europe 7 countries	✓	✓	✓				✓	Yes
Grymonpre et al., ^[75] 2001, Canada	✓	✓ ^a					✓	No
Nazareth et al., ^[76] 2001, UK	✓	✓ ^a		✓	✓		✓	No
Volume et al., ^[79] 2001, USA	✓	✓					✓	No
Sturgess et al., ^[78] 2003, Ireland	✓	✓	✓				✓	Yes
Lee et al., ^[77] 2006, USA		✓		✓				Yes
Wu et al., ^[80] 2006, Hong Kong		✓					✓	Yes ^c

a Combined verbal and written information.

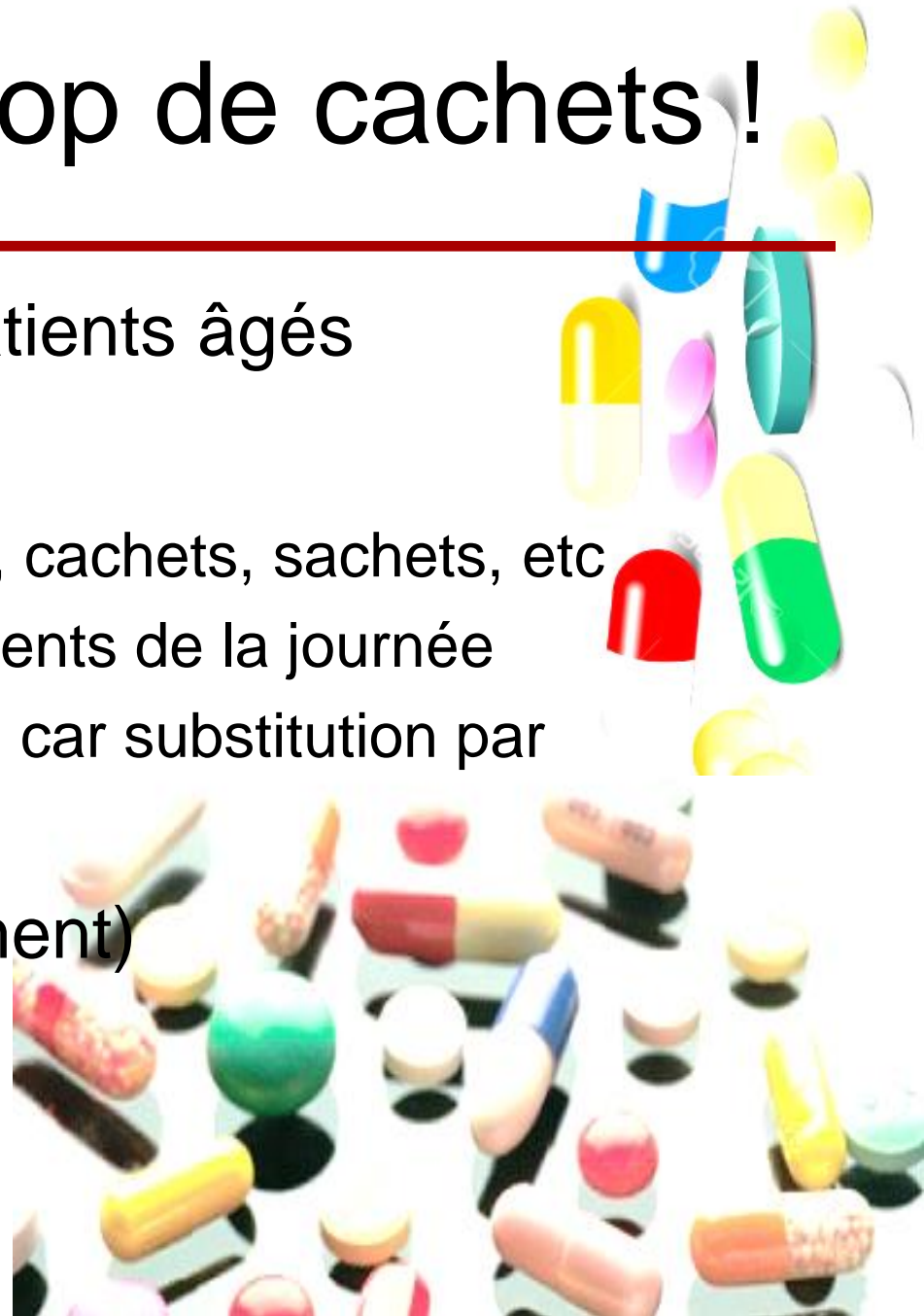
b Only in patients taking 4+ medications.

c Statistically significant decrease in mortality.

✓ indicates included.

Facteur clé : Trop de cachets !

- Vraie difficulté chez les patients âgés
- Difficile à gérer :
 - ▶ Trop de pilules, comprimés, cachets, sachets, etc
 - ▶ Repartis sur plusieurs moments de la journée
 - ▶ Qui changent tout le temps, car substitution par génériques
- Difficile à avaler (littéralement)
 - ▶ Bouche sèche
 - ▶ Difficultés de déglutition



PolyPills

- Association de 2 ou plus médicaments (2 à 5),
 - ▶ à de doses fixes,
 - ▶ dans un seul cachet / comprimé / gélule
- Bioéquivalence avec les formes individuelles :
 - ▶ Etudes pharmacologiques de bioéquivalence
 - ▶ *versus* les composants individuels (dans leur forme AMM)
 - ▶ administrés de façon simultanée

PolyPills : de + en +

■ Cardiovasculaire

- Thiazidique + IEC / ARA-2 / β -bloquant / nifédipine / aliskirène
- IEC + antagoniste calcique
- Bêtabloquant + antagoniste calcique (nifé- ou félodipine)
- ARA-2 + nifédipine
- Aspirine + clopidogrel / statine
- Statine + nifédipine
- **3 médicaments** : Thiazidique + ARA-2 + nifédipine

■ Diabète

- Metformine + inhib. DPP4 / glibenclamide / canagliflozine

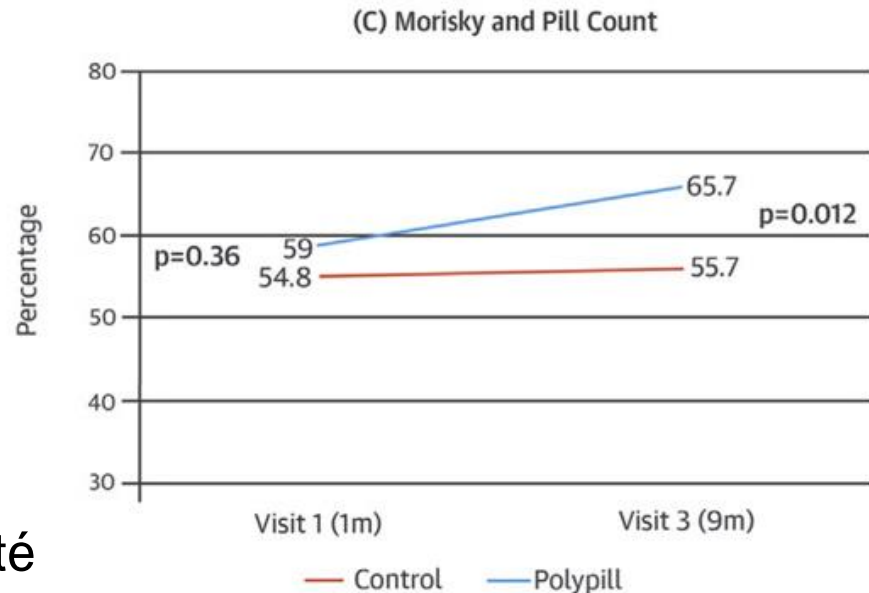
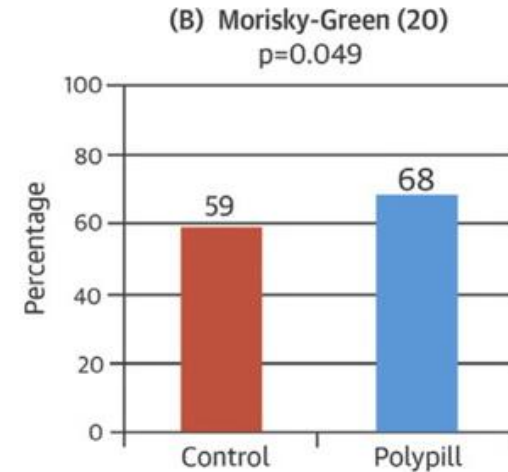
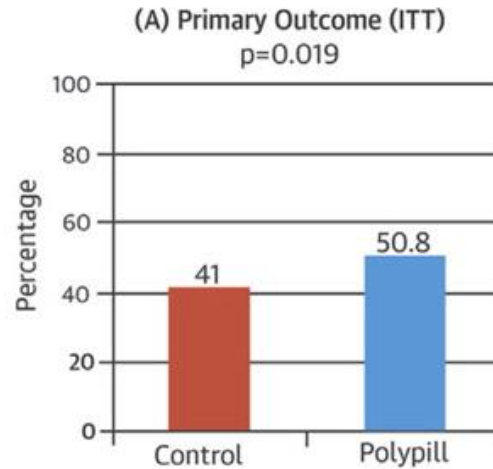
■ Asthme et BPCO

- B2-agonistes + anticholinergiques / corticoïdes inhalés

■ VIH

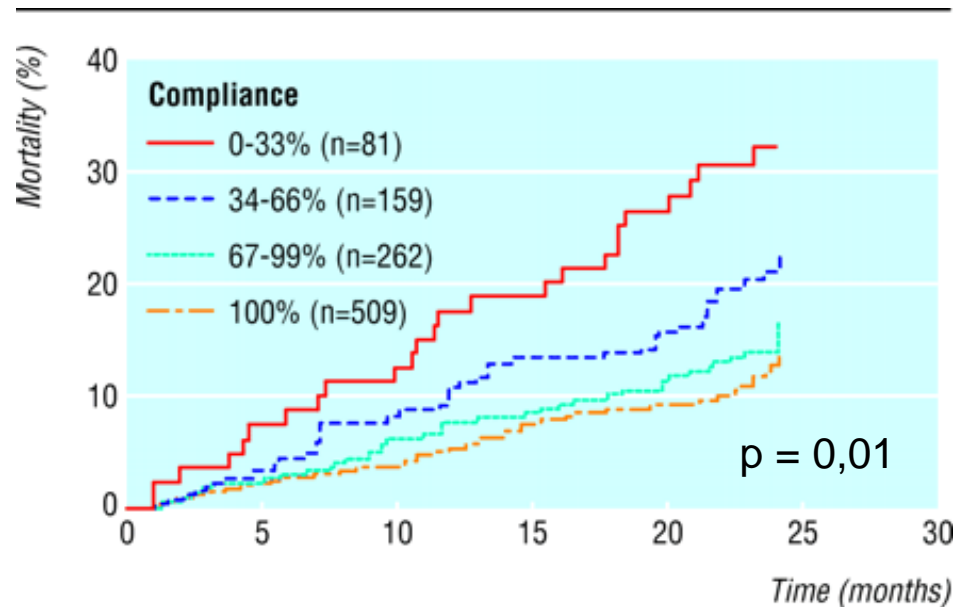
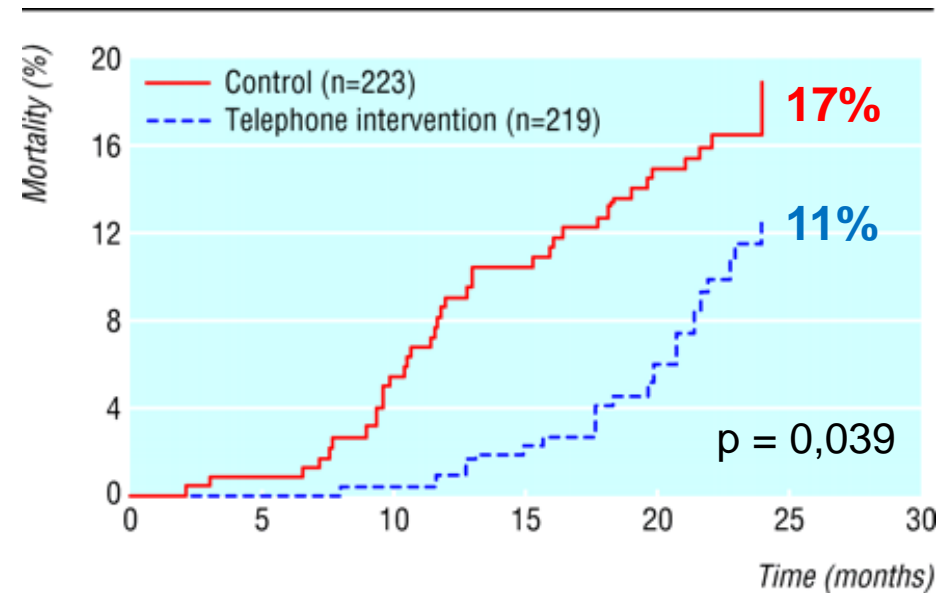
PolyPills : ↑ observance

- Essai FOCUS.
J Am Coll Cardiol. 2014
- 695 patients
 - ▶ Post-infarctus
 - ▶ Moyenne de 64 ans
 - ▶ 5 pays, Europe et Amérique
- Polypill vs Tt. habituel
 - ▶ Aspirine + ramipril + simvastatine
- Effet sur l'observance
 - ▶ A 9 mois
 - ▶ Divers critères de mesure
- ▶ Pas de différences sur la mortalité



↑ observance = ↑ résultats

- Essai randomisé contrôlé
- 502 patients avec > 5 médicaments, âge moyen 71 ans, retrouvés non-observants (questionnaire)
- Appel ☎ d'un pharmacien tous les 3-4 mois, pendant 2 ans



PolyPills : résultats cliniques

- Révision systématique : de Cates et al.
Cochrane Database Syst Rev. 2014
- Prévention cardiovasculaire 1^{ère} ou 2^{ème}
 - ▶ 9 études, 7 047 patients, âges 53 à 62, divers pays
 - ▶ Polypill de 2 (2 essais), 4 (5 essais) ou 5 (1 essai) méds.
 - ▶ médicaments : aspirine, statine, IEC, β -bloquant, thiazide

Comparator groups: Usual care (3 trials), placebo (4 trials), active comparator (2 trials)

Follow-up: \leq 12 weeks in 6 trials; 12-15 months in the remaining 3 trials

Primary outcomes: All-cause mortality; fatal and nonfatal cardiovascular disease events; adverse events

Secondary outcomes: Change in total and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol concentration, change in systolic and diastolic blood pressure, adherence, health-related quality of life, and costs

PolyPills : résultats cliniques

- Révision systématique Cochrane : de Cates et al. 2014 : Résultats

	Relative Risk (95% CI)	No. of Participants (No. of Studies)	GRADE ^c	Rationale for Downgrading Quality of Evidence ^d
Categorical Outcomes				
All-cause mortality	1.26 (0.67 to 2.38)	3465 (2)	Low	Risk of bias; imprecision of effect
CVD event	1.38 (0.91 to 2.10)	2479 (2)	Low	Risk of bias; imprecision of effect
Any adverse event (6 wk-15 mo)	1.19 (1.09 to 1.30)	4864 (7)	Low	Risk of bias; indirectness of evidence
Discontinuation (for any reason)	1.26 (1.02 to 1.55)	2423 (6)	Low	Risk of bias; indirectness of evidence
Continuous Outcomes				
	Weighted Mean Difference (95% CI)			
Systolic blood pressure, mm Hg	-7.02 (-10.18 to -3.87)	5787 (9)	Moderate	Risk of bias; unexplained heterogeneity
Total cholesterol, mg/dL	-0.75 (-1.05 to -0.46)	5569 (9)	Low	Risk of bias; unexplained heterogeneity; funnel plot asymmetry
LDL cholesterol, mg/dL	-0.81 (-1.09 to -0.53)	5365 (8)	Moderate	Risk of bias; unexplained heterogeneity

PolyPills : problème

- Révision systématique Cochrane : de Cates et al. 2014 : Résultats

	Relative Risk (95% CI)	No. of Participants (No. of Studies)	GRADE ^c	Rationale for Downgrading Quality of Evidence ^d
Categorical Outcomes				
All-cause mortality	1.26 (0.67 to 2.38)	3465 (2)	Low	Risk of bias; imprecision of effect
CVD event	1.38 (0.91 to 2.10)	2479 (2)	Low	Risk of bias; imprecision of effect
Any adverse event (6 wk-15 mo)	1.19 (1.09 to 1.30)	4864 (7)	Low	Risk of bias; indirectness of evidence
Discontinuation (for any reason)	1.26 (1.02 to 1.55)	2423 (6)	Low	Risk of bias; indirectness of evidence
Continuous Outcomes				
	Weighted Mean Difference (95% CI)			
Systolic blood pressure, mm Hg	-7.02 (-10.18 to -3.87)	5787 (9)	Moderate	Risk of bias; unexplained heterogeneity
Total cholesterol, mg/dL	-0.75 (-1.05 to -0.46)	5569 (9)	Low	Risk of bias; unexplained heterogeneity; funnel plot asymmetry
LDL cholesterol, mg/dL	-0.81 (-1.09 to -0.53)	5365 (8)	Moderate	Risk of bias; unexplained heterogeneity

PolyPills : Freins

- Pas assez connues
 - Encore plus de noms à mémoriser
 - Logiciels de prescription non adaptés
- Pas tellement de combinaisons disponibles
- Doses qui ne correspondent pas
 - Les patients âgés utilisent souvent des faibles doses
- Moins de génériques
- Pas assez de réduction du nombre de cachets
 - 10 ou 11 cachets, peu importe

PolyPills :

Etudes chez les personnes âgées

- Néant : il n'y en a pas
- Quel potentiel ?
 - ▶ combien de patients pourraient en bénéficier ?
 - ▶ quelle réduction de la charge de pilules ?
 - ▶ quelle amélioration de l'observance et des résultats ?
- Les + polymédiqués = les + bénéficiés ?
- Projet d'étude :
 - ▶ Analyse des ordonnances de sortie : utilité potentielle
 - ▶ Interventions pour favoriser l'usage de polypills



Conclusions

- **Polypilules : une possibilité** à explorer pour
 - ▶ Réduire le nombre de cachets
 - ▶ Simplifier le traitement
- De + en + disponibles pour :
 - HTA – prévention CV – diabète
- **A étudier** chez les personnes âgées polymédiquées
 - ✓ Effet sur le confort et qualité de vie du patient ?
 - ✓ Effet sur l'observance ?
 - ✓ Effet sur les résultats cliniques finaux ?
- Des améliorations à faire sur leur composition / dose
 - ▶ Faut-il concevoir une polypilule « gériatrique » ?