

# Master en Pharmacie

## Travail Personnel de Recherche

### Sécabilité des comprimés et impact sur l'uniformité de masse

présenté à la

Faculté des sciences de  
L'Université de Genève

par

**Sandrine Olsson**

**Unité de recherche**

Unité de pharmacie hospitalière et clinique  
Section des sciences pharmaceutiques  
Université de Genève

**Directeur de l'unité**

Prof. Pascal Bonnabry  
Pharmacien-chef  
Hôpitaux Universitaires de Genève

Genève  
2013

## ***Remerciements***

Je tiens à remercier le Professeur Pascal Bonnabry, Pharmacien-Chef de la Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), pour le suivi régulier de mon travail, les conseils et les remarques constructives.

Je remercie Françoise et Jean-Marie Menu de m'avoir fourni les médicaments demandés. Merci pour leur gentillesse et leur patience.

Je remercie Bertrand Guignard de m'avoir aidé à faire la liste des comprimés et de sa disponibilité.

Je remercie Sandrine Fleury et Jean-Frédéric Saâdi pour leur soutien dans le laboratoire de contrôle de qualité.

Je remercie Marco Anastasi et Imane Iraqi pour l'intérêt porté sur mon travail, leur soutien et leurs conseils.

Je remercie toute l'équipe de distribution de m'avoir laissé l'opportunité de visiter les lieux et de m'avoir aidé à sortir les médicaments du robot. Merci pour leur patience.

Je remercie également les autres personnes qui m'ont bien intégrée à la pharmacie (Enrique, Armino, Francisco).

Je remercie Alexandre Zobebe pour l'initiation au programme MatLab et la relecture du projet. Merci pour son grand soutien et sa patience tout au long de mon travail.

## **Résumé**

**Introduction :** Avant la mise sur le marché d'un médicament, ce dernier doit respecter un grand nombre de normes et de tests détaillés dans un ouvrage de référence : la Pharmacopée Européenne. Le test d'uniformité de masse en fait partie.

Une diminution du métabolisme, de l'homéostasie et l'apparition d'insuffisances rénale et/ou hépatique demandent un ajustement thérapeutique. La population la plus touchée par ces phénomènes est la gériatrie. Les médecins doivent diminuer la dose de principe actif. Pour ce faire, il est souvent nécessaire de couper des comprimés soit pour ajuster la dose, soit pour en faciliter la prise.

**Objectif :** Déterminer si les médicaments du marché respectent le test d'uniformité de masse lorsqu'ils sont coupés en 2 et en 4 et si la précision de dose après section présente un risque potentiel pour la santé du patient.

**Méthode:** 60 médicaments ont été choisis dans la liste des médicaments des Hôpitaux Universitaires de Genève. Ils ont été sélectionnés selon la fréquence de coupe, la présence de rainures et le coût. Ils ont été soumis au test d'uniformité de masse. Pour chaque médicament, 20 comprimés ont été pesés entiers, puis chacune de leurs moitiés et enfin leurs quarts, après section en 2 et 4, respectivement. Un impact cliniquement significatif a été postulé lorsque le poids d'une dose s'écartait de plus de  $\pm 20\%$  de la valeur cible.

**Résultats:** Lorsque les comprimés sont coupés en 2, 53% des médicaments sont conformes au test d'uniformité de masse. Lorsqu'ils sont coupés en 4, 5% des médicaments sont conformes et tous sont des comprimés sécables en 4. La présence de rainures sur un comprimé aurait une influence positive sur le respect de l'uniformité de masse. D'autres paramètres comme la taille et la forme ne semblent pas avoir d'influence significative. 16% des comprimés sécables n'ont pas pu être coupés à la main alors qu'ils étaient prévus à cet effet et 11% des comprimés sécables en 2 ont été coupés à la main avec peine. 2.6% des demi-comprimés dépasse la limite de  $\pm 20\%$  de la valeur cible, avec des valeurs extrêmes allant de 45% à 185% de la dose. Lorsque les comprimés sont coupés en 4, 20% des doses présentent un risque, avec des valeurs extrêmes allant de 15% à 191% de la valeur cible.

**Discussion-Conclusion:** Même si des analyses statistiques plus poussées n'ont pas pu être conduites dans le temps imparti, ces résultats démontrent que la problématique soulevée dans ce travail peut réellement avoir une signification dans la pratique. Il est inquiétant de voir des médicaments à marge thérapeutique étroite, qui doivent souvent être coupés et qui demandent une médication à long terme échouer au test d'uniformité de masse et pouvant également avoir un impact sur la santé du patient (Sintrom<sup>®</sup>). Au-delà de la précision de la coupe, des difficultés pratiques ont également été révélées : certains comprimés sécables ne le sont pas forcément facilement et le coupe-comprimé n'apporte pas une meilleure précision. Il serait souhaitable que, pour des médicaments à marge thérapeutique étroite, l'industrie mette à disposition une gamme complète de dosages prenant en compte les adaptations chez la personne âgée, afin de réduire le besoin de fractionner les formes galéniques.

## ***Table des matières***

1	Introduction .....	1
2	Théorie .....	2
2.1	La Pharmacopée .....	2
2.2	Adaptation posologique nécessaire .....	2
2.3	Les médicaments à libération modifiée .....	2
2.3.1	Libération accélérée .....	3
2.3.2	Libération ralentie ou retardée .....	3
2.3.3	Libération contrôlée et/ou prolongée .....	3
2.4	Prévenir les coupes de comprimés inadaptées .....	4
2.5	Comprimés sécables .....	5
2.6	Les tests de la Pharmacopée Européenne pour les comprimés .....	5
2.6.1	Uniformité de masse .....	5
2.6.2	Exigences particulières pour les comprimés sécables .....	6
2.6.3	Uniformité de teneur .....	6
2.6.4	Essai de désagrégation .....	6
2.6.5	Essai de dissolution .....	7
2.7	La FDA .....	8
2.8	Causes de la division de comprimés .....	8
2.9	Les médicaments à marge thérapeutique étroite .....	8
2.10	Le coupe-comprimé .....	9
2.11	La problématique de la sécabilité d'un comprimé .....	9
2.12	Formes galénique limitant les risques de mauvais dosage .....	10
3	Objectifs .....	10
4	Méthode .....	10
4.1	Sélection des médicaments .....	10
4.2	Facilité de sécabilité des comprimés .....	11
4.3	Uniformité de masse .....	11
4.4	Conséquences cliniques négatives potentielles .....	12
4.4.1	Impact de la sécabilité sur l'effet clinique négatif potentiel des comprimés entiers .....	13
4.4.2	Impact de la sécabilité sur l'effet clinique négatif potentiel des comprimés coupés en 2 .....	13
4.4.3	Impact de la sécabilité sur l'effet clinique négatif potentiel des comprimés coupés en 4 .....	14
4.5	Risque d'effets cliniques négatifs et uniformité de masse .....	14

4.6	Forme et uniformité de masse .....	14
4.7	Diamètre et uniformité de masse .....	14
4.8	Main versus coupe-comprimé sur 4 médicaments sélectionnés .....	14
4.8.1	Uniformité de masse et outils de coupe sur 4 médicaments sélectionnés .....	14
4.8.2	Incidence clinique négative et outils de coupe .....	15
4.9	Perte de poudre lors de la coupe .....	15
5	Résultats et discussions .....	15
5.1	Sélection des médicaments .....	15
5.2	Facilité de sécabilité des comprimés .....	15
5.3	Uniformité de masse .....	16
5.4	Conséquences cliniques négatives potentielles .....	18
5.4.1	Impact de la sécabilité sur l'effet clinique négatif potentiel des comprimés entiers .....	19
5.4.2	Impact de la sécabilité sur l'effet clinique négatif potentiel des comprimés coupés en 2 .....	20
5.4.3	Impact de la sécabilité sur l'effet clinique négatif potentiel des comprimés coupés en 4 .....	22
5.5	Risque d'effets cliniques négatifs et uniformité de masse .....	23
5.6	Forme et uniformité de masse .....	25
5.7	Diamètre et uniformité de masse .....	26
5.8	Main versus coupe-comprimé sur 4 médicaments sélectionnés .....	27
5.8.1	Uniformité de masse et outil de coupe sur 4 médicaments sélectionnés .....	28
5.8.2	Incidence clinique négative et outil de coupe .....	30
5.9	Perte de poudre lors de la coupe .....	31
6	Discussion générale et conclusion.....	32
7	Perspectives .....	35
	Bibliographie .....	36
	Table des Annexes .....	40

## **1 Introduction**

En Suisse, il existe deux livres de référence en ce qui concerne la fabrication des médicaments. Il s'agit de la Pharmacopée Européenne et la Pharmacopée Helvétique.

Selon la Pharmacopée Européenne 7.8, « les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives ». Leur teneur en principe actif doit être uniformément répartie dans tout le comprimé et doit répondre à plusieurs tests de la Pharmacopée Européenne. Le test d'uniformité de masse en fait partie. Ce dernier permet de vérifier que la variation entre chaque prise de comprimé soit minimale n'entraînant pas d'effets néfastes sur la santé du patient. Actuellement, les comprimés font partie des formes galéniques les plus utilisées. En effet, la moitié des médicaments administrés sont des comprimés (1). Cette popularisation peut s'expliquer par les nombreux avantages de cette forme galénique comme la conservation et l'administration facilitées (1).

Les professionnels de la santé sont souvent amenés à prescrire des comprimés ayant un dosage différent de ce qui existe sur le marché. Les cas les plus communs sont les prescriptions pour les enfants (pédiatrie), les personnes âgées (gériatrie) (2) (3) (4) (5) et les patients souffrant d'insuffisances rénale et/ou hépatique ou encore les patients ayant un métabolisme altéré (polymorphisme génétique). Les posologies doivent donc être ajustées et cette adaptation peut se traduire par une diminution de la dose de moitié ou d'un quart. Pour atteindre cet objectif, la solution la plus aisée est de couper des comprimés en 2 ou en 4 (6). Lorsque les industries pharmaceutiques voient un marché bénéfique s'ouvrir, elles optent pour une forme sécable en 2 ou en 4 contenant 1 ou 2 rainures (pour répondre à une demande courante de doses plus faibles absentes du marché ou pour faciliter la prise des gros comprimés comme le Lithiofor<sup>®</sup>) (4) (7). Dans ce cas, les moitiés (sécables en 2 ou en 4) et/ou les quarts (sécables en 4) des comprimés des médicaments concernés doivent passer un test d'uniformité de masse supplémentaire selon la Pharmacopée Européenne.

Pour des raisons économiques, certains patients préfèrent couper leur comprimés au lieu d'en acheter d'autres à un dosage plus faible (2) (8) (9) (10) (11) (12). Le « flat pricing » en est la cause. Ce terme est utilisé pour désigner les médicaments vendus au même prix pour des dosages différents (13) (14). Par exemple, le prix d'un comprimé d'Atorvastatine<sup>®</sup> de 40mg ou 20 mg est le même (11).

Les principaux problèmes potentiellement rencontrés sont la dégradation lorsqu'un comprimé est coupé (plus de protection de l'enrobage, humidité relative) (15) (16), et la force qu'il faut parfois avoir pour couper un comprimé (16) (17) (18). Lorsqu'il s'agit de personnes âgées, il est impératif que la sécabilité soit aisée. Cela permet de favoriser une bonne compliance et un moins grand risque d'impact négatif clinique sur la santé du patient dû à un sur- ou sous-dosage (4) (19).

Beaucoup de personnes se demandent si la dose varie beaucoup lorsque le comprimé est coupé, si l'utilisation d'un coupe-comprimé permet une meilleure précision de la dose divisée et s'il existe un risque pour la santé du patient.

Le but de ce travail est d'apporter des réponses à ces questions.

## 2 Théorie

### 2.1 La Pharmacopée

En Suisse, le terme « Pharmacopée » rassemble la Pharmacopée Européenne et la Pharmacopée Helvétique (20).

La Pharmacopée Européenne est « un ouvrage de référence unique en matière de contrôle de la qualité des médicaments au sein des pays signataires de la Convention relative à son élaboration » (21). Elle permet une standardisation des normes et de la production au sein des Etats membres de la Convention Européenne<sup>1</sup>. Tous les médicaments disponibles sur le marché doivent répondre aux exigences de la Pharmacopée Européenne. Les médicaments ne respectant pas ces tests sont automatiquement refusés.

La Pharmacopée Helvétique est un ouvrage de référence en Suisse qui complète les informations manquantes de la Pharmacopée Européenne. Toute modification relative à cet ouvrage doit être soumise à Swissmedic. Ce dernier se présente comme « l'autorité nationale de surveillance des produits thérapeutiques en Suisse » (20). Il assure la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments mis sur le marché selon la loi sur les produits thérapeutiques.

### 2.2 Adaptation posologique nécessaire

La santé des personnes âgées est plus fragile que celle des jeunes adultes. Ils sont plus sensibles aux effets secondaires, leur métabolisme et leur homéostasie diminuent et pour lutter contre les problèmes dus au vieillissement, ils reçoivent parfois de nombreux médicaments. Cette population a des difficultés à déglutir ce qui rend la prise d'un comprimé plus difficile (22). Pour éviter les problèmes de surdosages médicamenteux dans un contexte de voies d'élimination ralenties, les médecins doivent prescrire des plus faibles doses de médicaments. Les quantités de principe actif par prise requises par ces personnes ne sont pas toujours disponibles sur le marché. Dans de nombreux cas, les médecins n'ont pas d'autre choix que de proposer à leurs patients de couper leurs comprimés pour en ajuster la dose.

### 2.3 Les médicaments à libération modifiée

Il existe plusieurs types de comprimés sur le marché. Il y a les comprimés non enrobés, enrobés, filmés, gastro résistants, effervescents, solubles, dispersibles, orodispersibles, pour la cavité buccale, pour la voie orale et vaginale (1).

Certains ne sont pas faits pour être coupés (libération modifiée) et d'autres ne sont pas prévus à cet effet rendant la coupe à la main impossible (comprimés filmés et dragées).

Les médicaments à libération modifiée permettent d'accélérer, de ralentir, de contrôler et/ou de prolonger la libération du principe actif grâce à la formulation galénique. En général, ces formes galéniques particulières possèdent une abréviation après le nom commercial du médicament. Par exemple, Temesta<sup>®</sup> expidet signifie que les comprimés sont orodispersibles,

---

<sup>1</sup> La Convention Européenne comporte des pays non Européens. La liste de ses membres se trouve sur le site internet de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament & soins de santé : <http://www.edqm.eu/fr/List-of-PhEur-Members-Observers-1023.html>

donc que la libération est accélérée. Une liste des abréviations est disponible sur le site internet de la Pharmacie des HUG<sup>2</sup> (23).

### **2.3.1 Libération accélérée**

Les comprimés à libération accélérée sont les comprimés orodispersibles et effervescents (23).

Les comprimés orodispersibles sont essentiellement destinés aux patients qui ont de la difficulté à déglutir. Ils ont pour but de libérer rapidement le principe actif et passer plus vite à travers la muqueuse gastro-intestinale. Ils sont obtenus par lyophilisation qui leur confère une grande fragilité. Leurs blisters doivent donc être adaptés.

Les comprimés effervescents sont d'abord dissouts dans un volume d'eau adéquat. Le principe actif est rapidement libéré et donc très vite absorbé. Ils sont composés d'un acide et d'une base qui libèrent du gaz carbonique au contact de l'eau, engendrant la désagrégation du comprimé et la libération et solubilisation du principe actif dans l'eau.

### **2.3.2 Libération ralentie ou retardée**

Les comprimés à libération ralentie sont les comprimés gastro-résistants, ou comprimés à pellets enrobés par un polymère gastro-résistant. L'enrobage est destiné à résister aux sucs gastriques permettant de différer ou ralentir la libération de la substance active (24). L'enrobage doit d'abord être détruit pour permettre la libération du principe-actif. Si ces comprimés sont coupés, le principe actif est directement libéré par la partie coupée qui n'est plus protégée par son enrobage.

### **2.3.3 Libération contrôlée et/ou prolongée**

Les comprimés à libération contrôlée et/ou prolongée sont les comprimés matriciels, réservoir ou à libération séquentielle.

#### **2.3.3.1 Les comprimés matriciels**

Les comprimés matriciels sont formés d'une matrice qui se dissout, se gonfle (flotte ou formation d'un gradient), inerte (diffusion) ou qui s'érode. Ces systèmes permettent au principe actif d'être libéré progressivement (25). Si la formulation contient un défaut, la dose de principe actif peut être totalement libérée entraînant un surdosage pouvant mettre en péril la vie du patient. En coupant ces comprimés, le système peut être altéré et ce dysfonctionnement pourrait causer un surdosage.

---

<sup>2</sup> HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève



### **2.3.3.2 Les comprimés à réservoir**

Les comprimés à réservoir fonctionnent soit avec une membrane poreuse, soit avec un système osmotique.

La membrane poreuse est un enrobage insoluble et perméable. Elle laisse l'eau la pénétrer et atteindre le principe actif. Ce dernier diffuse alors dans la membrane, passe à travers les pores et est ainsi relargué.

Le système osmotique ou non poreux libère la substance active selon le principe de diffusion. Le comprimé osmotique est entouré d'un enrobage non soluble, semi-perméable contenant des trous calibrés (exemple : système Oros<sup>®</sup>) (24) (25). La libération est d'ordre zéro ce qui signifie qu'elle est continue au cours du temps. L'eau pénètre dans le comprimé et dissout progressivement le principe actif. La solution contenue dans le comprimé devient de plus en plus saturée et la pression osmotique pousse le contenu du comprimé (eau + principe actif) à sortir vers le milieu extérieur (biologique) (25). Si ces comprimés sont coupés, le système peut être altéré entraînant un dysfonctionnement.

### **2.3.3.3 Les comprimés à libération séquentielle**

Les systèmes à libération séquentielle ou systèmes complexes comprennent les comprimés multi-couches (26) et les comprimés matriciels et réservoirs (25).

Les comprimés multi-couches sont des comprimés comprenant plusieurs phases de désagrégation ou dissolution du principe actif. Par exemple, les comprimés Xatral<sup>®</sup> Uno ont trois couches. Premièrement, le comprimé gonfle libérant 30% de dose d'alfuzozine en 6 heures. Deuxièmement, le comprimé subit une érosion pendant 6 heures libérant 40% de la dose, et troisièmement, il y a désagrégation libérant les derniers 30% de la dose pendant 8h (26).

Le système complexe matriciel et réservoir représente un comprimé contenant des pellets enrobés. C'est l'enrobage qui contrôle la libération. C'est le cas des comprimés suivis de l'abréviation ZOK (Zero Order Kinetic).

La division des comprimés à libération séquentielle peut altérer leur mécanisme et entraîner un dysfonctionnement.

## **2.4 Prévenir les coupes de comprimés inadaptées**

Certains comprimés ne doivent pas être coupés car ils ont une galénique particulière (5) (27) (comprimés à libération modifiée ou matriciels comme par exemple MST<sup>®</sup> continu<sup>®</sup>). Pour éviter que les patients coupent ces comprimés, une campagne de prévention a été effectuée en Allemagne et a permis de diminuer la sécabilité inappropriée de ces médicaments (28). Dans le même pays, il a été révélé que les médecins sont responsables de la majorité des coupes inadaptées des comprimés (3) (8). Pour remédier à ces risques, des logiciels d'assistance à la prescription ont été développés et ont permis une diminution non négligeable de ces problèmes (28) (29).

D'autres comprimés ne peuvent pas être coupés à la main car ils sont trop durs et/ou trop petits et demandent un outil pour être divisé. Cette pratique n'est pas très précise et peut concerner des médicaments à marge thérapeutique étroite (3).

## **2.5 Comprimés sécables**

L'industrie pharmaceutique a développé une forme de comprimé dite « sécable ». Il s'agit de comprimés comportant une ou 2 rainures et dont le but est de pouvoir être coupés en 2 et/ou en 4 pour faciliter la prise ou pour ajuster un dosage (1) (5) (30) (31).

Les comprimés sécables permettent une plus grande précision de la dose divisée et une diminution de perte de poudre à la coupe que les comprimés non sécables (32).

Selon certains industriels, la sécabilité permettrait d'améliorer la compliance des patients (9). Cependant, des études ont démontré que la compliance des patients pouvait diminuer avec des comprimés sécables (16) (17) (18). Pour cause, certains patients trouvent les comprimés sécables difficilement divisibles (19) et souvent partagés de manière inégale (4).

Les petits comprimés sécables apparaissent dans plusieurs études comme les plus difficiles à casser. La force avec laquelle les comprimés sont coupés améliorerait les résultats du test d'uniformité de masse (4).

Certains patients assimilent la difficulté de couper des comprimés à une mauvaise technique de coupe (rainure inefficace, pas de coupe-comprimés efficaces, forme inadaptée...) qu'à leurs performances physiques et/ou psychologiques (9).

## **2.6 Les tests de la Pharmacopée Européenne pour les comprimés**

Tous les médicaments doivent répondre à des essais spécifiques présents dans la Pharmacopée Européenne. Tous les comprimés doivent respecter plusieurs de ces tests. Leur présence sur le marché indique qu'ils ont répondu aux exigences de la Pharmacopée. Les comprimés non sécables (sans rainures) n'ont pas de tests relatifs à leurs moitiés et/ou leurs quarts puisqu'ils ne sont pas destinés à être coupés. Aucun test ne prouve qu'en divisant le comprimé en 2 et/ou en 4, la dose soit uniformément répartie dans chacune des moitiés/quarts.

Des études ont prouvé qu'en coupant des comprimés, la dose n'était pas la même dans chaque moitié (33) (27).

Des essais supplémentaires sur les comprimés contenant des rainures existent et doivent être exécutés.

### **2.6.1 Uniformité de masse**

Selon la Pharmacopée Européenne 7.8 le test s'effectue de la manière suivante : «Pesez individuellement 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le [Tableau 1], mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage ».

Le tableau ci-dessous résume les exigences du test de l'uniformité de masse.

**Tableau 1: Exigences du test d'uniformité de masse de la Pharmacopée Européenne**

<i>Masse moyenne</i>	<i>Ecart limite</i>	<i>Ecart toléré pour 2 comprimés</i>
$\leq 80\text{mg}$	$\pm 10\%$	$\pm 20\%$
$80\text{mg} < < 250\text{mg}$	$\pm 7.5\%$	$\pm 15\%$
$\geq 250\text{mg}$	$\pm 5\%$	$\pm 10\%$

Tableau tiré de (1).

### 2.6.2 Exigences particulières pour les comprimés sécables

Selon la Pharmacopée Européenne, les comprimés sécables doivent répondre à un test d'uniformité de masse des moitiés et des quarts n'ayant pas les mêmes exigences que le test d'uniformité de masse des comprimés entiers.

Une analyse portant sur 30 comprimés est effectuée. Chaque comprimé est coupé et seule l'une de ses fractions est pesée. La moyenne des 30 pesées est alors effectuée et chaque fraction doit se tenir entre 85 et 115% de la masse moyenne. Une seule fraction sur les 30 a le droit de se situer en dehors de cette limite.

### 2.6.3 Uniformité de teneur

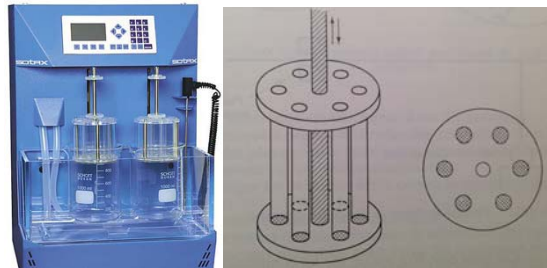
Selon la Pharmacopée Européenne, chapitre 2.9.6, « l'essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance(s) active(s) des unités composant l'échantillon, permettant de vérifier que les teneurs individuelles en substance active se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon ». Ce dernier consiste à dissoudre 10 comprimés séparément dans un milieu adéquat et de doser, à l'aide de techniques analytiques appropriées, la libération de principe actif.

Les comprimés pesés doivent contenir une concentration semblable pour assurer au patient une dose constante. La limite admise par la Pharmacopée Européenne est un écart limite de  $\pm 15\%$  de la moyenne. Si une valeur se situe entre  $\pm 15\%$  et  $\pm 25\%$ , le test doit être refait sur 20 unités. Aucune de ces concentrations doivent dépasser l'écart limite si non le test est rejeté.

### 2.6.4 Essai de désagrégation

Selon la Pharmacopée Européenne, un test de désagrégation doit être effectué à l'aide d'un appareil spécifique (cf. Figure 1). Il s'agit de mettre un comprimé dans chacun des 6 tubes en verre de 77.5mm de long et de 21.5mm de diamètre intérieur maintenus par deux plaques rondes. La plaque inférieure est recouverte d'une toile métallique inoxydable. Une tige centrale permet à l'ensemble de faire « un mouvement alternatif vertical d'une amplitude de 50 à 60mm :  $30 \pm 2$  déplacements (montée et descente) par minute » (1). Une fois la machine mise en marche, il faut attendre 15 minutes et observer l'absence de résidus durs. Si aucun résidu dur n'est présent, le test est accepté. Dans le cas contraire, une discussion sur

l'utilisation et les propriétés des comprimés testés (comprimés spéciaux, indication thérapeutique...) doit être réalisée et les critères d'acceptation réévalués.



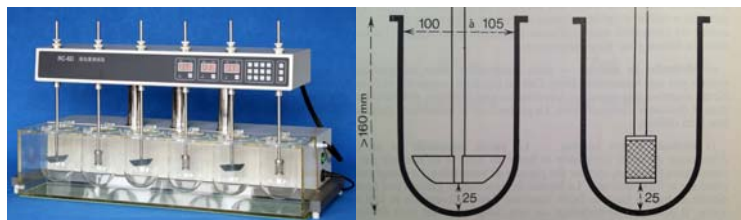
**Figure 1: appareil de désagrégation (1)**

### 2.6.5 Essai de dissolution

Selon la Pharmacopée Européenne, il y a trois façons de mesurer la dissolution. Chaque méthode se fait sur un comprimé et doit être répétée 5 fois. Les conditions opératoires doivent également être précisées (conditions analytiques).

Il est possible de mesurer la dissolution avec un appareil à palette tournante (cf. Figure 2). Il s'agit de déposer le comprimé au fond d'un bécquet en verre borosilicaté à fond hémisphérique et de faire tourner une palette de forme et de grandeur définie dans le récipient.

Une autre méthode consiste à remplacer la palette par un panier de forme cylindrique grillagé contenant le comprimé (cf. Figure 2). Il s'agit de l'appareil à panier tournant. Cette méthode est moins reproductible que l'appareil à palette tournante (1).



**Figure 2: Appareil à palette tournante et panier tournant (1)**

Plus rarement, il est possible d'utiliser un appareil à flux continu (cf. Figure 3). Le comprimé est déposé dans une cellule. Une pompe permet de former une pression assez forte pour pouvoir faire traverser le liquide de dissolution de bas en haut à un débit horaire entre 0.3 et 3 litres.



**Figure 3: Appareil à flux continu (1)**

## **2.7 La FDA**

La FDA (Food & Drug Administration) réalise le même travail concernant les produits thérapeutiques aux Etats-Unis d'Amérique que Swissmedic en Suisse. C'est l'organisme qui décide d'autoriser ou non la mise sur le marché des médicaments américains. Dans ce pays, seuls les pharmaciens sont autorisés à couper les comprimés prescrits et ce, uniquement dans le cas d'un ajustement thérapeutique (34). Ceci n'empêche pas la population de prendre l'initiative de couper leurs comprimés pour les raisons évoquées au point suivant et d'en assumer seuls les conséquences.

En Amérique, il n'y a pas encore de normes pour ce qui est de la sécabilité des comprimés mais le nombre de plaintes augmentant, la FDA a indiqué en mars 2013, qu'elle voulait en instaurer (35).

## **2.8 Causes de la division de comprimés**

La pratique qui consiste à couper des comprimés, qu'ils soient sécables ou non sécables, est devenue commune (18). La raison qui pousse les personnes à couper leurs comprimés n'est pas uniquement la conséquence d'un ajustement thérapeutique.

Les patients sont amenés à couper leurs comprimés lorsque les dosages requis n'existent pas sur le marché, lorsque le traitement demande une augmentation progressive de la dose jusqu'à la concentration thérapeutique adaptée afin de diminuer les effets secondaires, pour faciliter la déglutition (12) (30) (31) et enfin pour des raisons économiques (4) (12) (36) (37). Cette dernière raison est la plus inquiétante. Les patients préfèrent parfois acheter des comprimés à des dosages plus élevés et les couper ensuite. Ceci leur permet d'économiser sur les coûts de la santé (11) (15) (38) (39) (40).

Ce phénomène provient du « flat pricing », une pratique de l'industrie pharmaceutique qui consiste à fixer un prix identique pour un dosage de substance active différent. La raison pour laquelle l'industrie pharmaceutique agit de cette façon est qu'elle ne trouve pas juste qu'un patient ayant besoin d'un plus grand dosage soit pénalisé en payant plus cher son médicament. Les patients habitués à couper des comprimés pour des raisons économiques, ne sont cependant pas informés des éventuelles complications d'une telle pratique. Ils pensent que tous les comprimés peuvent être coupés pour en diviser la dose de manière homogène (3) (8).

## **2.9 Les médicaments à marge thérapeutique étroite**

Les médicaments à marge thérapeutique étroite contiennent des principes actifs qui ont une faible marge entre la dose minimale pour avoir un effet thérapeutique (sous-dosage) et la dose maximale avant d'avoir un effet toxique (sur-dosage). Ces médicaments demandent une adaptation posologique constante essentiellement due aux variations intra-individuelles et inter-individuelles. Ils sont d'autant plus dangereux qu'ils ne sont pas tous dose-dépendants. En effet, une petite variation de la dose peut entraîner une grande fluctuation de concentration plasmatique pouvant induire des complications plus ou moins graves (2) (3) (41).

## **2.10 Le coupe-comprimé**

Pour remédier au manque de précision de la coupe de comprimés non sécables, le marché du médicament a développé des outils de coupes appelés coupe-comprimés. Ces outils sont de plus en plus sophistiqués et leur présence dans les stocks d'une pharmacie devient indispensable. Cependant, beaucoup de patients ignorent leur existence. Malheureusement, dans certains pays, les pharmaciens ne pensent que rarement à proposer un coupe-comprimé (42). Il est donc important que les professionnels de santé délivrant ou prescrivant les médicaments informent le patient de la présence de ces outils (31). Il existe beaucoup de coupe-comprimés différents. Le délivrant doit donc trouver celui qui correspond le mieux au patient (facilité de compréhension, force requise, etc...) et lui expliquer le mécanisme de coupe en s'assurant qu'il sera capable de reproduire le procédé chez lui (4). En effet, la manipulation des coupe-comprimés demande une certaine habileté dont peuvent manquer les personnes âgées (43) (44).

Malgré les nombreux avantages de cet outil, il est possible qu'il puisse augmenter la perte de masse à la coupe par rapport à la main (6) (12).

## **2.11 La problématique de la sécabilité d'un comprimé**

Selon le médicament, la posologie et le patient, couper des comprimés peut être dangereux pour la santé du patient (12) ou n'avoir aucune influence (45).

Les études cliniques et les tests sont effectués sur une population jeune et saine. Dans la réalité et surtout en gériatrie, des difficultés peuvent être mises en évidence. Les patients sont plus sensibles aux effets indésirables et perdent leurs forces. Ils ont donc plus de peine à couper eux-mêmes leurs comprimés (5).

Pour aider le patient, il est possible de le conseiller sur la manière de couper, de donner des coupe-comprimés ou de couper les comprimés à l'avance (4).

Dans ce dernier cas, un problème de variabilité de la dose peut se produire (13) (12). En effet, en coupant un comprimé, il peut y avoir des petites différences de dosage. En mélangeant les moitiés ou les quarts, il est possible de prendre plusieurs fois d'affilée les plus grandes moitiés/quarts ou les plus petites moitiés/quarts, ce qui peut avoir des répercussions sur la concentration du médicament dans l'organisme. Dans certains hôpitaux, cette pratique n'est pas un problème car les infirmières coupent les comprimés et ne gardent qu'une des deux moitiés.

Certains patients n'utilisent pas de coupe-comprimé même lorsqu'ils ont des difficultés à diviser leurs comprimés (42) (3). Cette négligence quant à la précision de la coupe de médicaments peut avoir pour conséquence une action néfaste sur la santé des patients (3). Une étude a révélé que les comprimés sont coupés de manière plus précise à la main qu'avec d'autres outils de coupe comme le couteau, les ciseaux et le coupe-comprimé. Cependant, la différence trouvée entre les différents outils de coupe s'est révélée non significative (46).

Un autre problème survient lorsqu'un comprimé est coupé. Ce dernier n'a plus la protection que lui conférait son enrobage et la partie coupée du comprimé reste à l'air libre rendant une contamination microbienne et une dégradation du principe actif possibles (15) (16).

En coupant un comprimé, la dose de principe actif peut être relarguée plus rapidement entraînant une toxicité (5) (22). A contrario, une perte de principe actif pendant la procédure de coupage est également possible rendant le traitement potentiellement moins efficace (3) (4).

### **2.12 Formes galénique limitant les risques de mauvais dosage**

Lorsqu'un patient a de la peine à déglutir et qu'il doit prendre un comprimé, il va le couper en deux ou le broyer pour l'assimiler. Cependant, il existe des comprimés ne pouvant pas être coupés et/ou écrasés car ils ont une galénique spéciale. Il existe alors des alternatives mieux adaptées pour ce genre de situation. Par exemple en changeant de forme galénique (préparation d'une suspension, émulsion ou sirop par le pharmacien comme par exemple une suspension de Quetiapine<sup>®</sup>) ou en dispersant le comprimé dans de l'eau (comme par exemple le Nexium<sup>®</sup>).

Dans le cas où des doses doivent être réduites, et lorsque la stabilité du produit le permet, les alternatives sont les formulations liquides, les comprimés originaux sécables ou des génériques avec une ou deux rainures (3). Pour les comprimés contenant un principe actif à marge thérapeutique étroite, une bonne alternative est de préparer une solution ce qui confère une meilleure précision du dosage (47).

Les comprimés n'ont pas tous les mêmes excipients. Certains comprimés sont donc plus friables que d'autres et ils peuvent contenir des rainures pour faciliter leur division. Pour ces raisons, la formulation pourrait avoir une influence sur la facilité de couper un comprimé (5) (48). Par exemple, certains génériques se coupent moins bien que les originaux (49) et vice-versa.

Pour pouvoir conseiller de couper des comprimés, il faut avoir fait une évaluation personnalisée des capacités du patient à couper ses comprimés, la constitution des comprimés et la balance bénéfice-risque de la coupe et du coût du médicament prescrit (39) (45).

## **3 Objectifs**

L'objectif de ce projet est de mesurer l'uniformité de masse de comprimés coupés en deux et en quatre, afin de déterminer la précision de la section. L'incidence clinique sera également évaluée.

## **4 Méthode**

### **4.1 Sélection des médicaments**

Les médicaments ont été sélectionnés dans la liste du stock de la pharmacie des HUG. Toutes les formes galéniques autres que les comprimés et dragées ont été exclues.

Le choix final des médicaments s'est porté sur un échantillon composé de 60 médicaments à comprimés non sécables, sécables en 2 ou en 4 dont les proportions sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2: nombre de comprimés et leur sécabilité**

	total	Non sécables	Sécables en 2	Sécables en 4
nombre	60	11	44	5
Pourcentage [%]	100	18.33	73.33	8.33

#### 4.2 Facilité de sécabilité des comprimés

Les comprimés de chaque médicament ont été décrits dans un cahier de laboratoire. La difficulté de couper les comprimés a également été relevée.

#### 4.3 Uniformité de masse

Selon la pharmacopée Européenne 7.8, Les comprimés doivent répondre au test de l'uniformité de masse présenté au chapitre 2.9.5. Pour ce faire, la Pharmacopée Européenne décrit le procédé suivant : « Pesez individuellement 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le [Tableau 3], mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage. »

Dans le cadre de ce travail, le même procédé est appliqué aux comprimés coupés en 2 et en 4 en prenant comme valeur moyenne de référence la masse moyenne des comprimés entiers divisés par 2 et par 4, respectivement. Comme les moitiés doublent le nombre de pesées à faire (n=40) et que les quarts les quadruplent (n=80), le nombre de valeurs maximales pouvant être non conformes ont été fixées à 4 et 8 masses respectivement (10% du nombre total de pesées).

Le tableau ci-dessous présente les pourcentages limites autorisés par la Pharmacopée Européenne.

**Tableau 3: tableau tiré de la Pharmacopée Européenne**

Forme pharmaceutique	Masse moyenne [mg]	Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne [%]
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou moins	10
	plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5

*Pharmacopée Européenne* online le 12.02.13.



Le test s'effectue sur 60 médicaments préalablement sélectionnés selon les critères évoqués au point 4.1. Les normes fixées sont basées sur la Pharmacopée Européenne 7.8. 20 comprimés de chacun des médicaments sont analysés. Chaque comprimé est d'abord pesé entier à l'aide d'une balance analytique METTLER TOLEDO® XP 105 DeltaRange comprenant une imprimante annexe METTLER TOLEDO® RS-P42 (cf. Figure 4). Les comprimés sont ensuite coupés en 2, puis chaque moitié est pesée individuellement. Le même procédé est répété sur les demies ainsi constituées, afin de créer puis peser des quarts de comprimés. Il faut noter que les comprimés sont divisés prioritairement à la main pour une représentation optimale de la vie des patients. S'ils ne peuvent pas être divisés à la main, le coupe-comprimé WIEGAND® - PILOMAT® est utilisé.



**Figure 4: Balance analytique XP 105 avec son imprimante annexe**

Les valeurs des masses pesées ont été relevées dans le cahier de laboratoire puis retranscrites dans un tableau Excel. Le dossier Excel contient une feuille de données par médicament, soit 60 feuilles de calcul Excel.

Les calculs appropriés ont été faits selon les directives de la Pharmacopée Européenne (limites supérieures et inférieures en fonction de la masse moyenne, pourcentage de principe actif etc...). Un exemple de tableau Excel est présenté à l'Annexe 1.

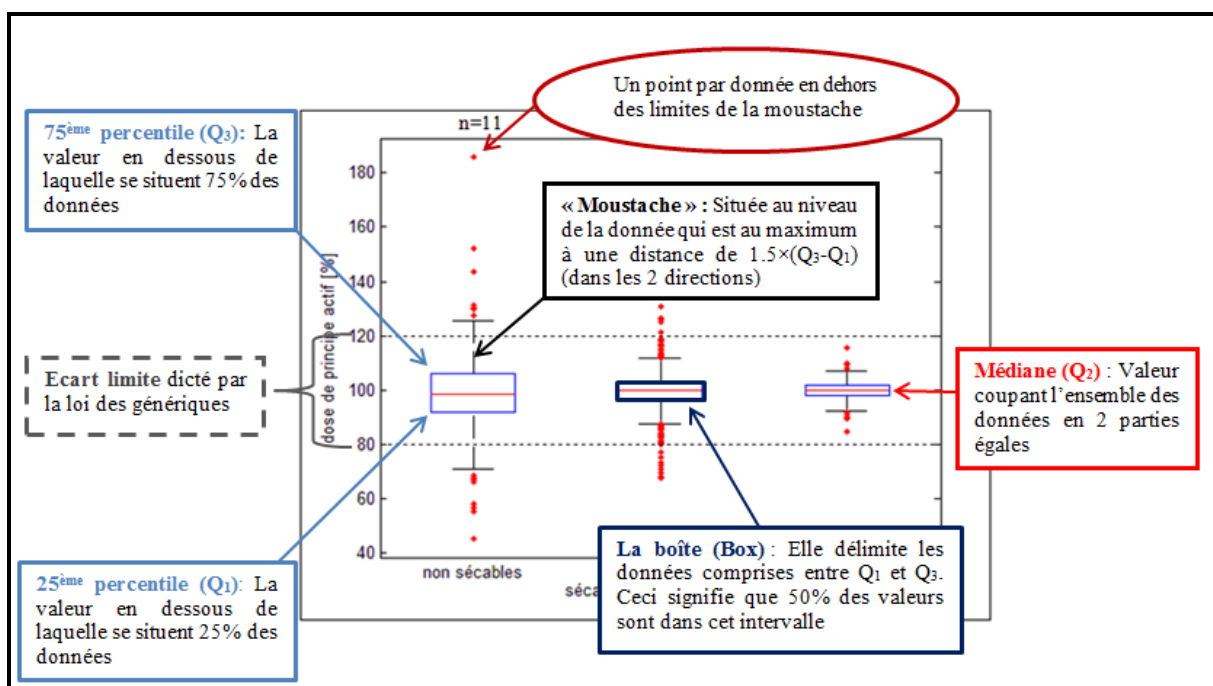
#### **4.4 Conséquences cliniques négatives potentielles**

Le risque d'effet clinique négatif des comprimés a été estimé en se basant sur le principe des génériques, où l'on considère globalement que la dose de principe actif peut varier de  $\pm 20\%$  avant qu'une différence d'effet clinique puisse être considérée. Cette affirmation courante concernant les génériques est d'ailleurs inexacte puisqu'il s'agit en réalité des intervalles de confiance qui doivent se trouver dans la fourchette de  $\pm 20\%$  par rapport à l'original. Cependant, il paraît cohérent sur le plan clinique de fixer la barre d'acceptation à cette valeur de 20%, même s'il s'agit d'un choix arbitraire. Comme il peut être postulé que la dose de principe actif est répartie de manière homogène dans le comprimé, elle peut être reliée à la masse. En conséquence, en divisant le comprimé en 2 ou en 4, la dose de principe actif doit être également divisée en 2 ou en 4. Dans ce travail, lorsque la masse de l'ensemble des comprimés coupés se trouvait dans la fourchette de  $\pm 20\%$  de la valeur de référence (moyenne des masses = 100%), la sécabilité est considérée comme non dangereuse pour la santé des patients. Il suffit donc qu'une valeur des pesées ait un pourcentage dépassant les  $\pm 20\%$  de la moyenne des masses, pour que le médicament soit considéré comme pouvant avoir des conséquences cliniques négatives pour les patients.

Lorsque le poids dépasse les 20% de la masse de référence le patient risque un surdosage, dans certains cas. Lorsque le poids dépasse les 20% inférieurs de la masse de référence le patient risque un échec thérapeutique.

Pour construire un boxplot ou boîte à moustache (cf. Figure 5), toutes les valeurs (8400 masses) ont été répertoriées dans une feuille Excel. Cette dernière a été téléchargée dans le programme MatLab (Matrix Laboratory) qui a permis la construction de ces diagrammes (cf. Figure 17 et Figure 18 à l'Annexe 2).

La figure ci-dessous explique la construction d'un boxplot.



**Figure 5: Explication des boxplots: boîtes à moustaches (50) (51)**

#### 4.4.1 Impact de la sécabilité sur l'effet clinique négatif potentiel des comprimés entiers

Pour élaborer un boxplot, le document Excel comportant toutes les valeurs (8400 masses) a été repris et le programme MatLab a été utilisé en ne sélectionnant que les valeurs des comprimés entiers (1200 masses).

#### 4.4.2 Impact de la sécabilité sur l'effet clinique négatif potentiel des comprimés coupés en 2

Pour l'élaboration d'un boxplot, le même document Excel cité précédemment a été repris et inséré dans le programme MatLab. Seules les valeurs des comprimés coupés en 2 (2400 masses) ont été sélectionnées.

#### **4.4.3 Impact de la sécabilité sur l'effet clinique négatif potentiel des comprimés coupés en 4**

Un boxplot a été élaboré de la même manière que les deux points précédents, en ne sélectionnant que les valeurs des comprimés coupés en 4 (4800 masses).

#### **4.5 Risque d'effets cliniques négatifs et uniformité de masse**

Pour élaborer un histogramme combinant le risque d'effet clinique négatif et l'uniformité de masse, Excel a été utilisé. Les valeurs ont été triées, répertoriées et transformées en pourcentages. Il a fallu superposer 2 histogrammes pour pouvoir en créer un à deux dimensions car Excel n'est pas capable de le faire.

#### **4.6 Forme et uniformité de masse**

Les formes des comprimés ont été triées (ronds plats, ronds bombés, ovales, oblongs) et le nombre de médicament conformes et non conformes ont été comptés dans chaque catégorie de forme. Les valeurs ont ensuite été transformées en pourcentages et un histogramme a pu être construit (superposition de 2 histogrammes pour n'en faire qu'un à cause des limites d'Excel).

#### **4.7 Diamètre et uniformité de masse**

Pour élaborer un histogramme représentant la relation entre le diamètre et la conformité au test d'uniformité de masse, il a fallu trier les comprimés selon leur taille et compter le nombre de médicaments conformes dans chaque catégorie. Les nombres des comprimés conformes et non conformes ont été transformés en pourcentage et 2 histogrammes ont été superposés.

#### **4.8 Main versus coupe-comprimé sur 4 médicaments sélectionnés**

Dans le but de comparer la coupe à la main et au coupe-comprimé, quelques médicaments ont été sélectionnés par une recherche dans le cahier de laboratoire. Il a fallu choisir des médicaments dont les comprimés étaient non sécables et qui avaient pu être coupés en deux et en quatre à la main. Dès lors, une nouvelle analyse du test d'uniformité de masse a été faite en coupant les comprimés au coupe-comprimé au lieu de les couper à la main. Les résultats ont été résumés, par la suite, dans un tableau Excel.

##### **4.8.1 Uniformité de masse et outils de coupe sur 4 médicaments sélectionnés**

Les résultats obtenus en coupant les comprimés des médicaments concernés à la main et au coupe-comprimé ont été regroupés dans un nouveau dossier Excel. Pour élaborer un histogramme, toutes les pesées de chaque médicament ont été triées selon la conformité et transformées en pourcentages.

#### 4.8.2 Incidence clinique négative et outils de coupe

Afin de comparer les quatre médicaments concernés, toutes les valeurs des pesées ont été regroupées sur une feuille Excel. Cette dernière a été transférée dans le programme MatLab et un boxplot a pu être formé.

#### 4.9 Perte de poudre lors de la coupe

Pour certains comprimés, une perte de poudre lors des manipulations a été observée et a été relevée, pesée et notée dans le cahier de laboratoire. Pour chaque comprimé libérant de la poudre lors du processus de coupe, les masses de poudre perdues ont été répertoriées dans un dossier Excel et transformées en pourcentages de perte par rapport à la masse moyenne des comprimés (=100%).

### 5 Résultats et discussions

#### 5.1 Sélection des médicaments

La liste des comprimés analysés et leurs résultats sont présentés à l'Annexe 3. Toutes les informations utiles relatives aux médicaments utilisés dans ce travail (fabricant, taille, sécabilité...) sont également présentes dans cette Annexe. Un tableau résumé est également présent en Annexe (cf. Annexe 4).

#### 5.2 Facilité de sécabilité des comprimés

Certains comprimés dits « sécables » ont été difficilement coupés à la main. Pour d'autres, il a fallu utiliser le coupe-comprimé.

Le tableau ci-dessous indique les médicaments qui ont dû être coupés au coupe-comprimé ou qui ont été coupés à la main avec peine alors qu'ils contiennent 1 ou 2 rainures.

**Tableau 4: Sécabilité discutable de certains comprimés**

Médicaments dits sécables mais ayant dû être coupé au coupe-comprimé	Médicaments coupé en 2 avec peine
Nozinan <sup>®</sup> Sanofi aventis	Dexaméthason <sup>®</sup> Galepharm
Tranxilium <sup>®</sup> Tabs Sanofi aventis *	Diovan <sup>®</sup> Novartis
Isoptin <sup>®</sup> Abbot	Tegretol <sup>®</sup> 200mg Novartis
Trittico <sup>®</sup> Vifor sa	Citalopram <sup>®</sup> Mepha
Cipralax <sup>®</sup> Lundbeck	Primpéran <sup>®</sup> Sanofi aventis
Lopressor <sup>®</sup> Daiichi-sankyo	-
Hygroton <sup>®</sup> Novartis	-
Lithiofor <sup>®</sup> Vifor sa	-

\* *Ce médicament a pu être coupé en 2 à la main mais n'a pas pu être coupé en 4 à la main alors qu'il est dit « sécable en 4 ».*

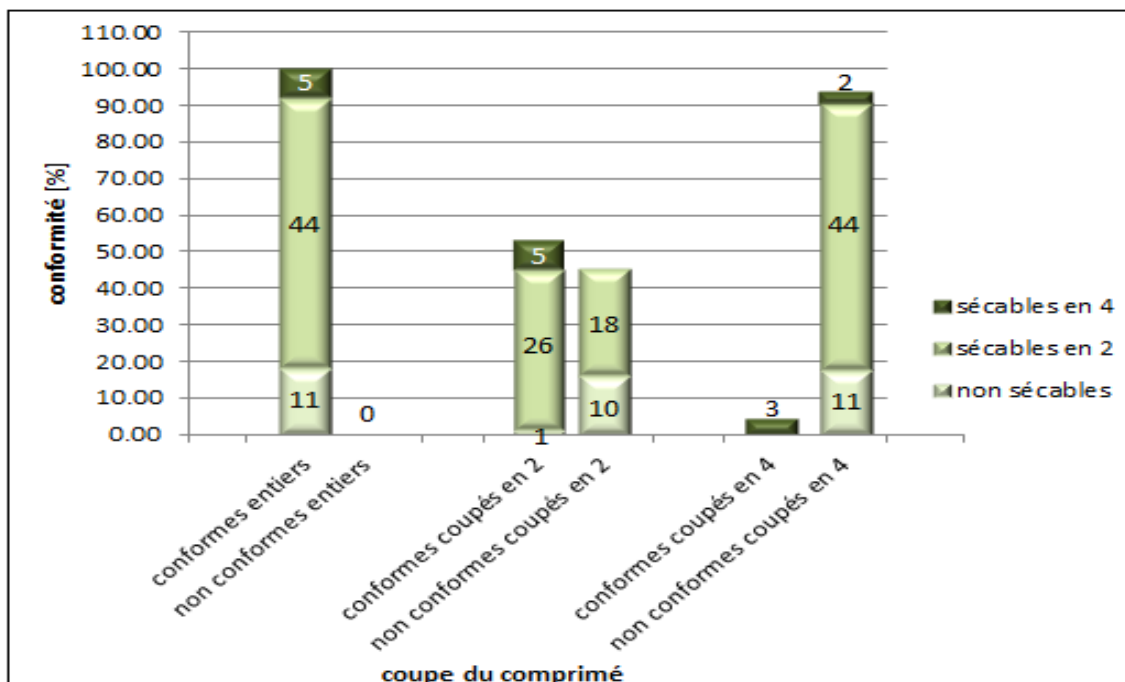
Le principal problème que met en évidence ce tableau est le manque de sécabilité de plusieurs comprimés prévus à cet effet. Sur 49 comprimés sécables (44 sécables en 2 et 5 sécables en 4), 8 ne sont pas sécables à la main, ce qui représente 16% des comprimés sécables. Sur 44 comprimés sécables en 2, 5 ont été coupés à la main avec peine ce qui représente 11% des médicaments sécables en 2. Il faut également mentionner que l'opérateur qui a coupé ces comprimés est quelqu'un de jeune et en bonne santé. De ce fait, les comprimés difficilement coupés par l'opérateur seront probablement impossibles à couper pour une personne âgée. Le point le plus inquiétant se trouve dans l'indication de ces médicaments. En effet, la plupart de ces médicaments sont souvent prescrits aux personnes âgées. La difficulté voire l'incapacité de les couper est donc difficilement recevable. Les personnes âgées qui ont la possibilité de ne pas être en institut spécialisé doivent pouvoir gérer leur médication de manière indépendante. Ils doivent pouvoir couper facilement leurs comprimés pour obtenir la dose prescrite par leur médecin. Il est important que la rainure de leurs comprimés sécables remplisse son rôle qui comprend de faciliter la coupe du médicament et de diviser la dose de manière homogène.

Lorsque des comprimés non sécables doivent être divisés, le pharmacien propose en général un coupe-comprimé. Ce n'est pas le cas pour des comprimés sécables, alors que les résultats obtenus montrent que le problème peut également exister pour ceux-ci.

L'impossibilité de couper des comprimés sécables fait surgir un doute sur le test d'uniformité de masse supplémentaire de la Pharmacopée Européenne. En effet, pour le faire, il faut pouvoir couper les comprimés et la présence de ces médicaments sur le marché suggère qu'ils ont répondu au test supplémentaire de l'uniformité de masse (cf. 2.6.2). La question soulevée est de quelle manière les industriels ont procédé à la coupe. Certainement par une machine ne reflétant pas la réalité.

### **5.3 Uniformité de masse**

Le graphique ci-dessous représente le test d'uniformité de masse de la Pharmacopée Européenne selon la coupe et la sécabilité des comprimés analysés.



**Figure 6: Histogramme représentant la conformité selon la coupe et selon la sécabilité**

Selon la figure ci-dessus, lorsque les comprimés sont pesés entiers, ils répondent tous au test de l'uniformité de masse, ce qui est un résultat logique.

Lorsqu'ils sont coupés en 2, 53% des comprimés sont conformes. Cette proportion comprend tous les comprimés sécables en 4 (n=5) et une majorité des comprimés sécables en 2 (n=26 conformes contre 18 non conformes). Seul un médicament non sécable est conforme (la Prednisone<sup>®</sup>, contre 10 non conformes). 47% des médicaments coupés en 2 sont non conformes. Ceci signifie que près d'un médicament sur 2 sera non conforme au test d'uniformité de masse.

Lorsque les comprimés sont coupés en 4, 5% des médicaments sont conformes contre 95% non conformes.

Il faut également remarquer que tous les comprimés sécables en 2 ou non sécables sont non conformes et que seuls 3 des 5 comprimés sécables en 4 sont conformes (60%). Ceci est surprenant puisque en étant dit « sécable en 4 », leurs masses devraient être divisées équitablement par 4 et s'il y a des poids hors normes, ces derniers ne devraient pas dépasser les 10% du total des pesées autorisés par la Pharmacopée Européenne.

Le Tranxilium<sup>®</sup> et l'Haldol<sup>®</sup> sont les deux médicaments sécables en 4 qui ne respectent pas le test d'uniformité de masse lorsqu'ils sont coupés en 4. Ces deux médicaments sont souvent sujets à être divisés et prescrits en gériatrie. Les faibles doses prescrites sont dues à la diminution de la clairance chez les sujets âgés.

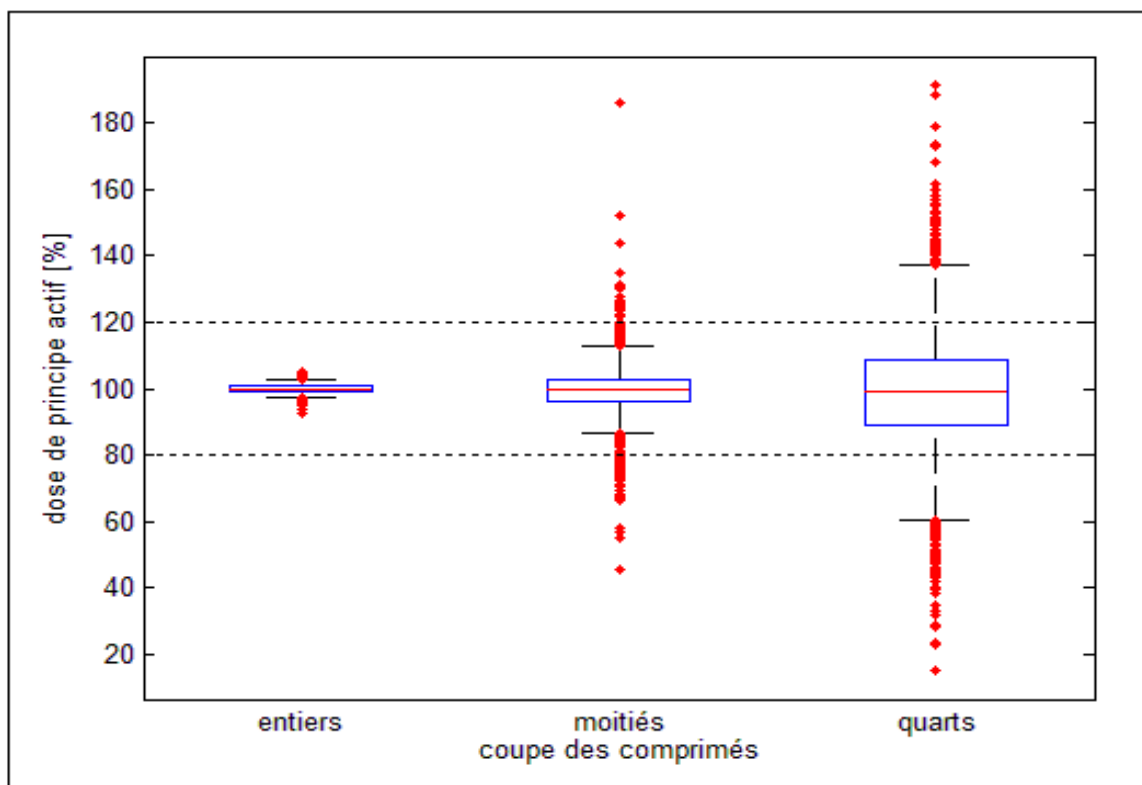
Le point le plus important n'est pas le respect de l'uniformité de masse mais plutôt la vérification que les médicaments non conformes n'entraînent pas des risques potentiels sur la santé du patient (cf. 5.4).

Il est aisé d'imaginer que si le médicament est non conforme, il présente un danger potentiel pour la santé du patient. Pour le savoir une analyse sur le risque d'effet clinique négatif des 60 médicaments est présentée au point suivant.

#### 5.4 Conséquences cliniques négatives potentielles

Le graphique de la Figure 7 représente le risque d'effet clinique négatif de toutes les pesées effectuées sur 60 médicaments (1200 valeurs pour les comprimés pesés entiers, 2400 valeurs pour les moitiés et 4800 valeurs pour les quarts).

Il convient de rappeler que chaque point représente une seule valeur sur toutes les masses prises en compte.



**Figure 7: Boxplot représentant les risques d'effets négatifs sur la santé du patient de 60 médicaments en fonction de la coupe des comprimés.**

La Figure 7 montre que lorsque les comprimés sont entiers, les variations de poids et donc de dose de principe actif sont négligeables et entrent largement dans l'intervalle d'acceptabilité ( $\pm 20\%$ ).

Lorsqu'ils sont coupés en 2, les comprimés sont en général dans l'intervalle d'acceptabilité. Cependant, des grandes variations sont également observées et dans certains cas, la masse dépasse de beaucoup l'intervalle d'acceptabilité (maximum 185% et minimum 45% de la dose). Il y a 23 masses situées au-dessus de l'intervalle d'acceptabilité et 39 masses au-dessous ce qui représente 1.0% et 1.6% des valeurs respectivement. Au total, 2.6% des valeurs sont donc hors de l'intervalle d'acceptabilité.

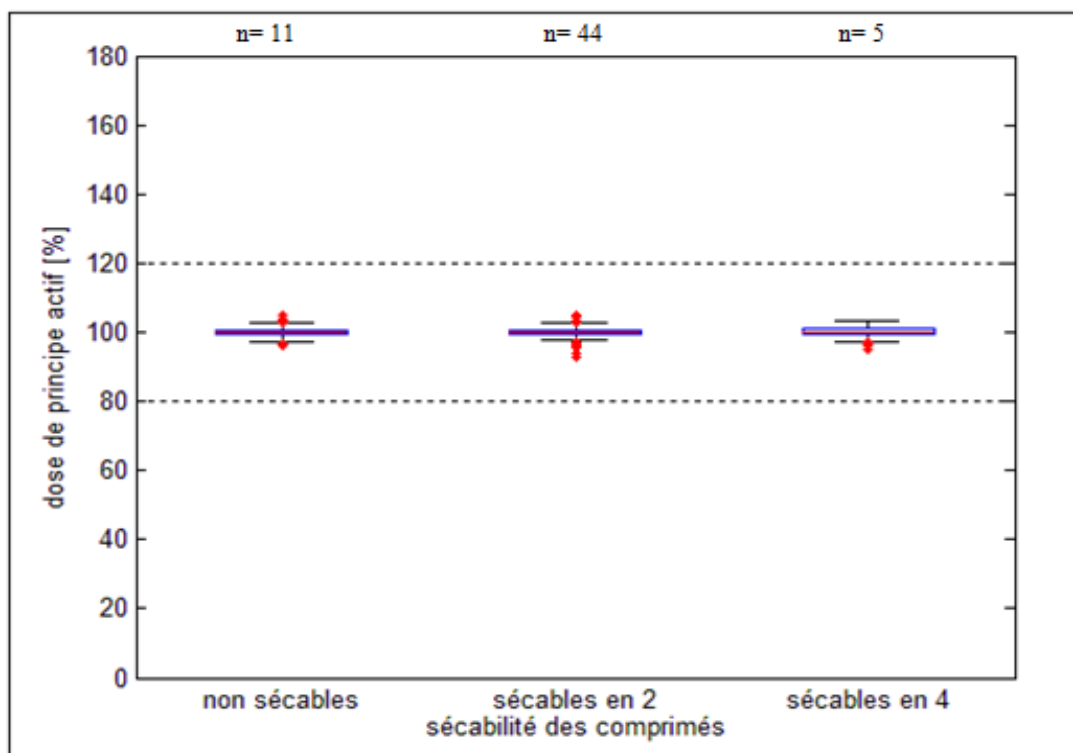
Les valeurs les plus élevées peuvent conduire à un surdosage ayant des répercussions sur la santé du patient, qui peuvent être graves lorsqu'il s'agit de comprimés à marge thérapeutique étroite.

Les résultats obtenus pour les quarts sont plus alarmants. En effet, les valeurs entre le 25<sup>ième</sup> et le 75<sup>ième</sup> percentile des comprimés coupés en 4 restent dans l'intervalle d'acceptabilité mais sont plus diffus dans cet intervalle. Les valeurs extrêmes, quant à elles, sont inacceptables (191 % et 15 % de la dose). Il y a 409 valeurs au-dessus de l'intervalle d'acceptabilité et 554 valeurs en dessous, ce qui représente respectivement 8.5% et 11.5% de toutes les valeurs analysées. Au total 20.0% des valeurs sont donc hors de l'intervalle d'acceptabilité et auraient donc un risque d'impact clinique négatif sur la santé du patient.

#### 5.4.1 Impact de la sécabilité sur l'effet clinique négatif potentiel des comprimés entiers

Le risque d'effet clinique négatif pourrait être influencé par la sécabilité des comprimés. Pour le savoir, des représentations graphiques du risque d'effet clinique négatif des comprimés entiers en fonction de la sécabilité sont présentées aux Figures 8 et 9.

Les comprimés non sécables comprennent 220 valeurs, les comprimés sécables en 2 comprennent 880 valeurs et les comprimés sécables en 4 comprennent 100 valeurs.

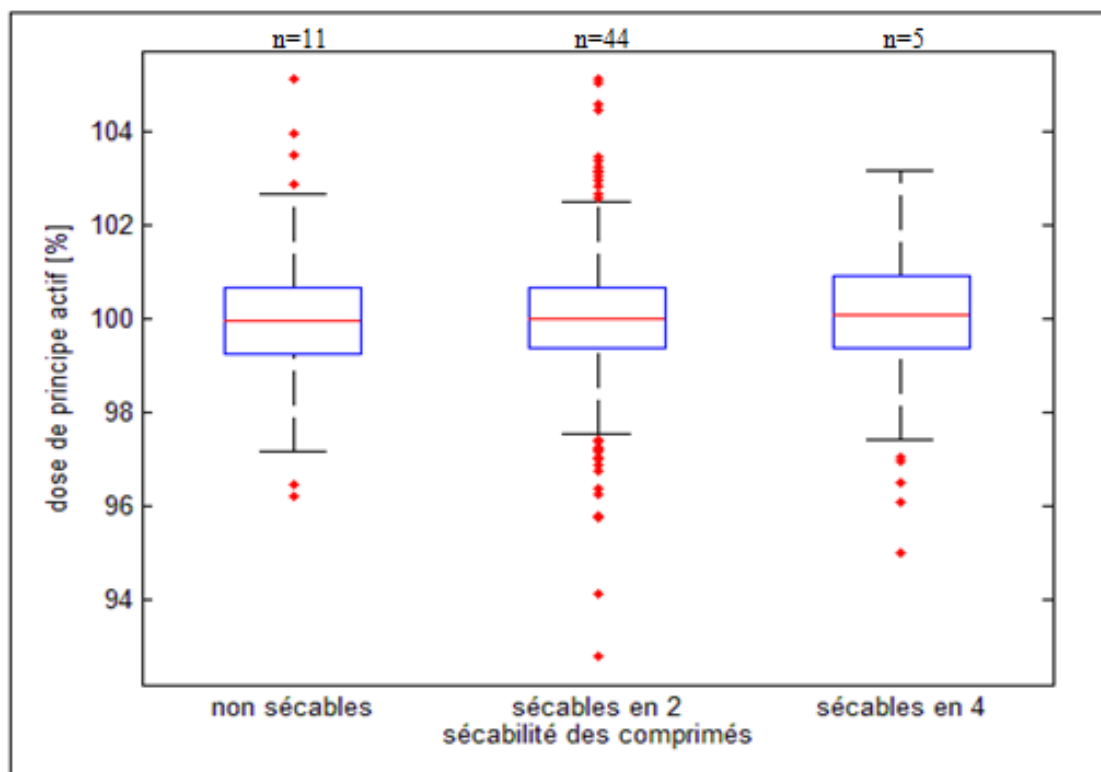


**Figure 8: Effet clinique potentiel négatif des comprimés pesés entiers selon leur sécabilité**

Il est attendu que tous les médicaments soient largement dans l'intervalle d'acceptabilité. En effet, leur présence sur le marché prouve qu'ils ont passé le test d'uniformité de masse avant



leur commercialisation. Si ce test est passé, cela signifie que l'incidence clinique d'une variabilité de masse est négligeable.



**Figure 9: Zoom sur l'effet clinique potentiel négatif des comprimés entiers selon leur sécabilité**

Le graphique de la Figure 9 montre que lorsque les comprimés sont pesés dans leur intégralité, ils sont tous largement dans la limite d'acceptabilité.

Les comprimés sécables en 2, ont cependant une variabilité de poids légèrement plus grande (105.1% et 92.8%) avec 2 valeurs extrêmes minimales éloignées des autres points (Métolazone<sup>®</sup> à 92.8% et Colchicine<sup>®</sup> à 94.1%). Ces valeurs pourraient nuire à leurs résultats lorsqu'ils sont coupés en 2 et en 4 (cf. 5.4.2).

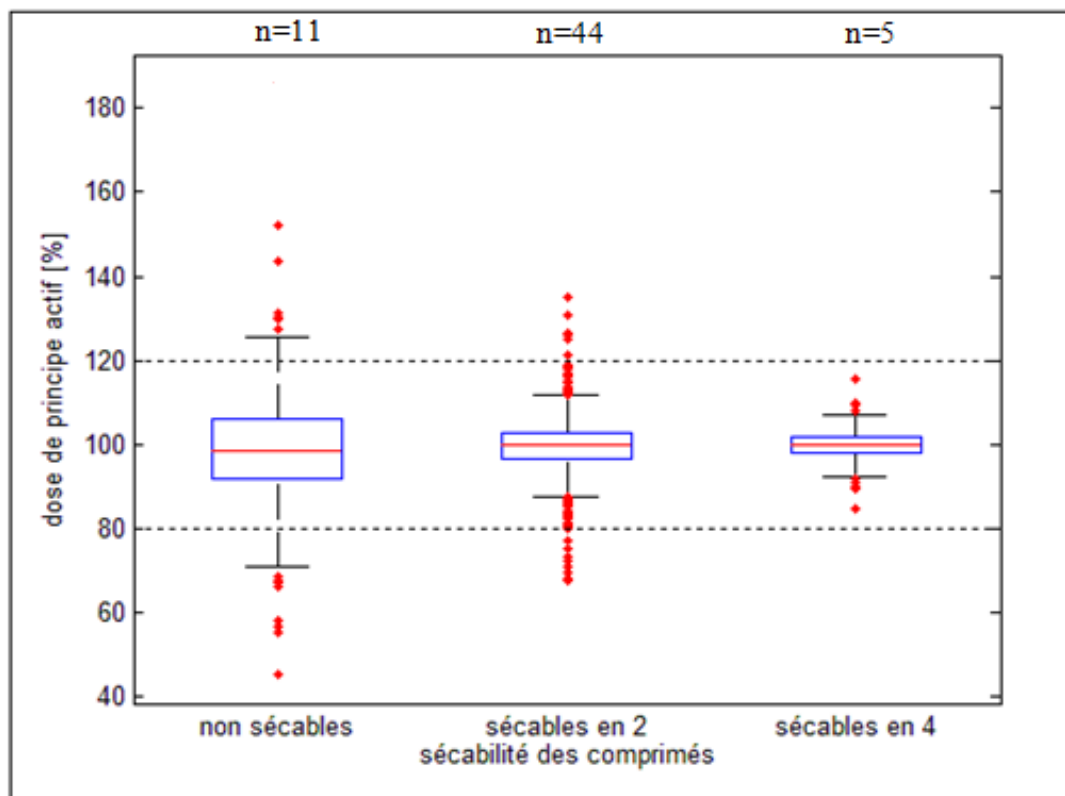
Les comprimés sécables en 4 ont des bons résultats avec une valeur extrême minimale à 95.0% provenant du Phenhydantol<sup>®</sup>.

#### **5.4.2 Impact de la sécabilité sur l'effet clinique négatif potentiel des comprimés coupés en 2**

Il est attendu que le risque d'effet clinique négatif soit diminué par la présence de rainure(s).

Le graphique de la Figure 10 représente le risque d'effet clinique des comprimés lorsqu'ils sont coupés en 2, en fonction de leur sécabilité.

Les comprimés non sécables contiennent 440 valeurs, les comprimés sécables en 2 comportent 1760 valeurs et les comprimés sécables en 4 comprennent 200 valeurs.



**Figure 10: risque d'effet clinique négatif des comprimés coupés en 2 selon leur degré de sécabilité**

Contrairement aux comprimés entiers, les moitiés de comprimés ne respectent pas toujours l'intervalle d'acceptabilité.

Selon la représentation graphique de la Figure 10, lorsqu'ils sont coupés en deux, les comprimés non sécables présentent les valeurs les plus éparées et les plus variables, en comparaison aux comprimés sécables en 2 et en 4. En effet, avec un maximum de 152.54% et un minimum de 45.5%, ils se classent dans les comprimés les plus délicats à couper en 2. Les comprimés non sécables ont respectivement 18 (4.1%) et 30 (6.8%) valeurs au-dessus et au-dessous de l'intervalle d'acceptabilité, soit un total de 10.9% de valeurs hors normes.

La valeur maximale extrême des comprimés non sécables est de 152.54%. Elle correspond à la Quetiapine<sup>®</sup> 25mg qui est fréquemment utilisée à la dose de 6.25mg en gériatrie (dose d'un comprimé divisée par 4). Il faut cependant remarquer que les résultats de ce médicament sont plus inquiétants lorsque ses comprimés sont coupés en 4 car la dose de principe actif varie alors de 42% à 153% (cf. Annexe 3).

Selon la Figure 10, les résultats des comprimés sécables en 2 sont surprenants. En effet, il était attendu qu'aucun de ces comprimés ne soient hors de la limite d'acceptabilité puisqu'ils sont dits « sécables en 2 ». Il existe néanmoins des valeurs extrêmes en dehors de la limite d'acceptabilité (135 % et 68% de principe actif) pouvant nuire à la santé des patients. Il faut remarquer que les deux médicaments qui avaient un de leurs comprimé légèrement en dessous des autres valeurs avant d'être coupés (Colchicine<sup>®</sup> et Metolazone<sup>®</sup> dans Figure 9 dans 5.4.1) sont hors norme dans le test d'uniformité de masse et que la Colchicine<sup>®</sup> (sécable en 2) est

non seulement hors norme mais pourrait, en plus, avoir un impact négatif sur la santé du patient. Ce problème est d'autant plus inquiétant que ce médicament a une marge thérapeutique étroite. Pour la Métolazone<sup>®</sup>, lorsque ses comprimés sont coupés en 2, elle échoue de peu au test d'uniformité de masse (cf. Annexe 3) mais n'entraîne pas un risque potentiel sur la santé du patient. Ce médicament échoue aux deux tests lorsque ses comprimés sont coupés en 4 mais il s'utilise très rarement et est administré uniquement à l'hôpital. Pour la même indication (diurétique), les médecins préfèrent utiliser le Lasix<sup>®</sup> (sécable en 2) qui ne répond pas non plus au test d'uniformité de masse et a un risque potentiel sur la santé du patient. 14 valeurs en tout sont hors norme ce qui représente un très faible pourcentage de risque d'effets cliniques négatifs (0.79%) avec 5 (0.28%) et 9 (0.51%) valeurs respectivement en-dessus et en-dessous de l'intervalle d'acceptabilité.

Aucun comprimé sécable en 4 n'est hors de la limite d'acceptabilité lorsqu'ils sont coupés en 2. Leurs valeurs extrêmes sont de 115% et 85%. La présence de rainure diminuerait les risques qu'engendrerait une mauvaise précision due à la coupe.

### 5.4.3 Impact de la sécabilité sur l'effet clinique négatif potentiel des comprimés coupés en 4

Le boxplot de la Figure 11 représente l'effet clinique des comprimés selon leur sécabilité lorsqu'ils sont coupés en 4.

Les comprimés non sécables représentent 880 valeurs, les comprimés sécables en 2 représentent 3520 valeurs et les comprimés sécables en 4 comprennent 400 valeurs.

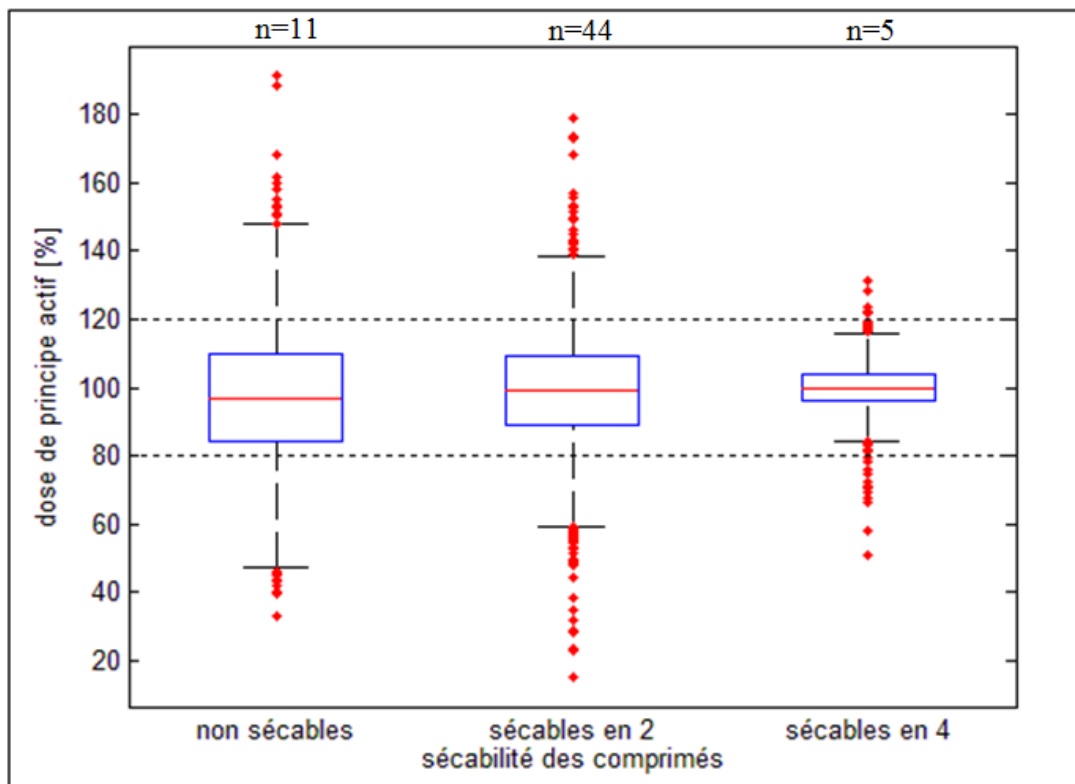


Figure 11: Effet clinique des comprimés coupés en 4 selon leur sécabilité

Le boxplot de la Figure 11 indique que lorsqu'ils sont coupés en 4, tous les comprimés (sécables ou non) contiennent des valeurs extrêmes hors de la limite d'acceptabilité et distribuées de manière homogène.

La médiane des comprimés non sécables est légèrement en dessous de 100% ce qui pourrait provenir d'une perte de masse récurrente sûrement due à la coupe des comprimés.

Ce type de comprimé a au total 266 valeurs hors normes. Ceci représente 30.23% du total des valeurs. 103 (11.7%) et 163 (18.5%) masses sont respectivement au-dessus et en-dessous de l'intervalle d'acceptabilité. Ceci représente quand même un risque non négligeable d'impact sur la santé du patient. Les maximums et minimums sont de 191% (Remeron<sup>®</sup> solTab) et 33% (Actos<sup>®</sup>) respectivement.

Les valeurs hors intervalle d'acceptabilité des comprimés sécables en 2 comptent 678 masses (19.3%) avec 299 (8.5%) et 379 (10.8%) masses respectivement en-dessus et en-dessous de l'intervalle. Les maximums et minimums sont de 178.7% (Tegretol<sup>®</sup> CR 400mg) et 15.5% (Lithiofor<sup>®</sup>). Il convient de rappeler que les médicaments responsables de ces valeurs extrêmes ne sont pas destinés à être coupés en 4 en raison de leur effet retard qui serait alors perdu.

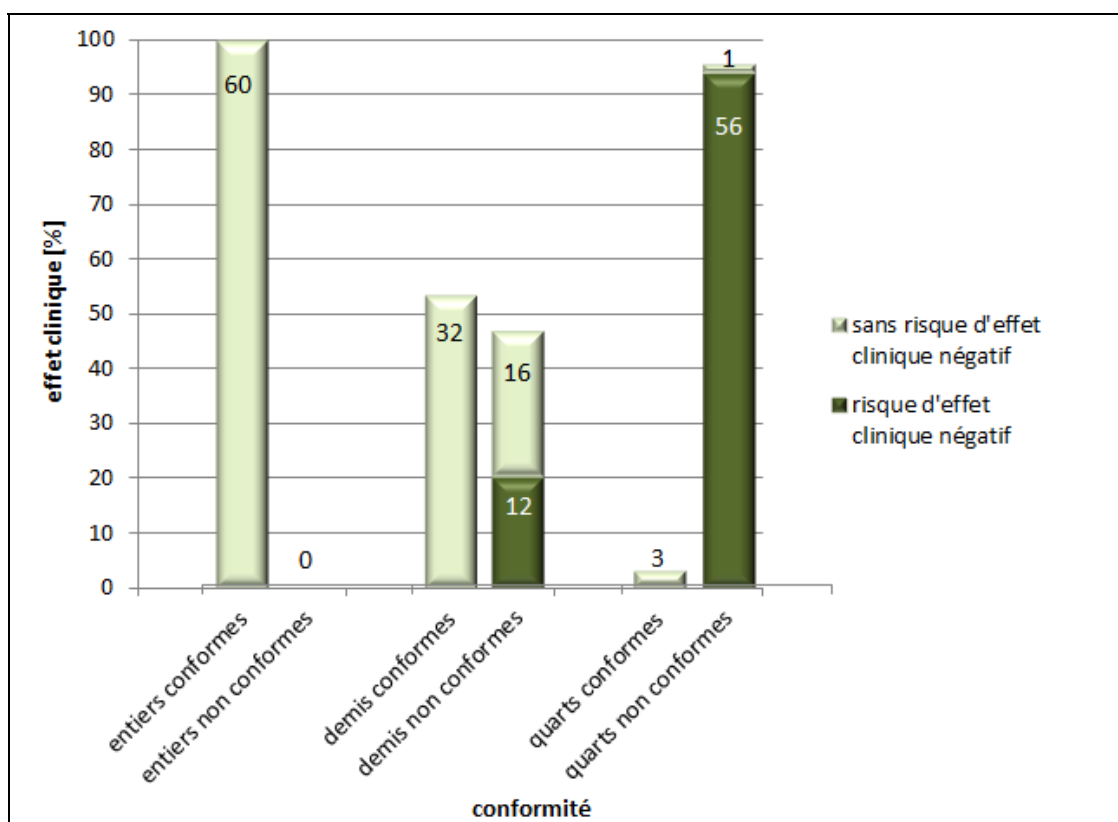
Les comprimés sécables en 4 ont au total 19 valeurs hors intervalle d'acceptabilité ce qui représente 4.8% des valeurs. Il y a 7 (1.8%) et 12 (3%) valeurs respectivement en-dessus et en-dessous de l'intervalle. Sur 5 comprimés sécables en 4, 2 sont hors limite (Tranxilium<sup>®</sup> Tabs et Haldol<sup>®</sup>) avec comme valeurs extrêmes 131% et 51% (Haldol<sup>®</sup>). Il faut préciser que le Tranxilium<sup>®</sup> fait partie des comprimés dits « sécables en 4 » mais qu'il a été impossible de le casser en 4 à la main (*cf.* Tableau 4).

### **5.5 Risque d'effets cliniques négatifs et uniformité de masse**

Un médicament conforme au test d'uniformité de masse n'entraîne normalement pas de risque d'effet clinique négatif significatif autre que les risques d'effets secondaires potentiels attendus (généralement marqué sur la notice d'emballage).

Lorsque des médicaments ne répondent pas au test de l'uniformité de masse, il est d'usage de penser qu'il pourrait y avoir un effet néfaste pour la santé du patient.

Une analyse mettant en relation le risque d'effet clinique et le test d'uniformité de masse est présentée dans l'histogramme ci-dessous.



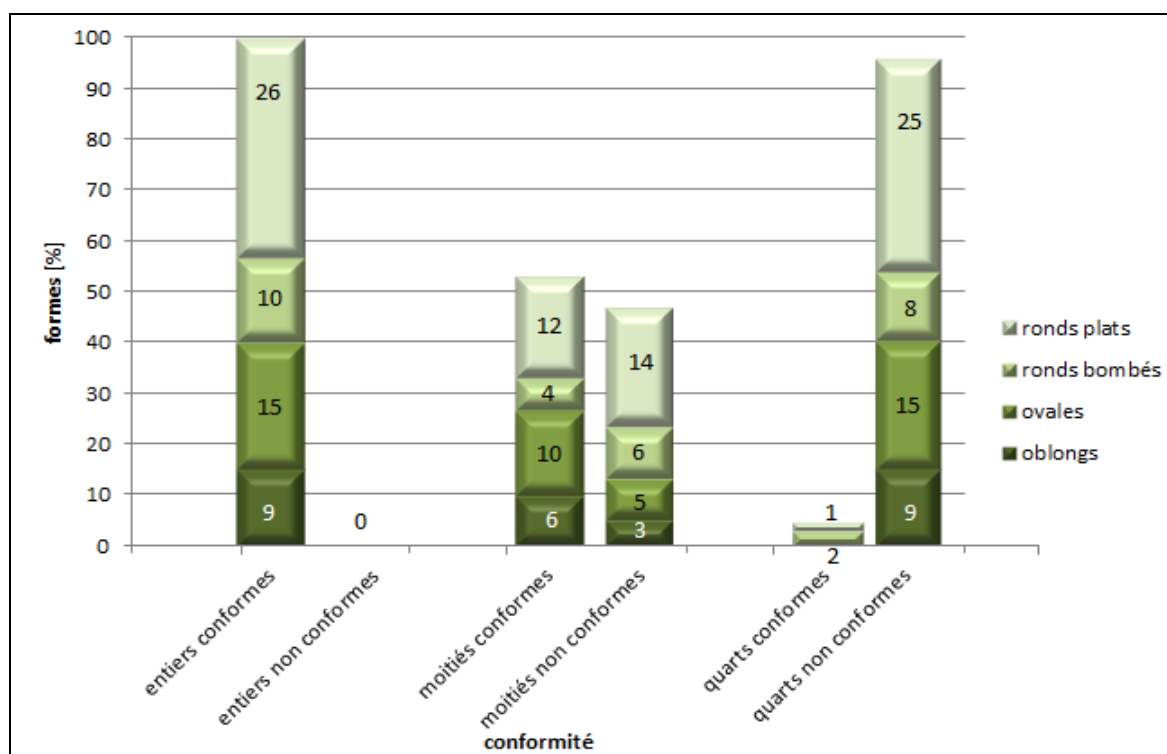
**Figure 12: Risque d'effet clinique négatif en fonction de la conformité des médicaments au test d'uniformité de masse**

Contrairement à ce qui était attendu, les médicaments non conformes au test d'uniformité de masse n'entraîneraient pas tous un risque d'impact potentiel sur la santé du patient. En effet, selon la figure ci-dessus, sur 28 médicaments avec des moitiés non conformes, 16 (57%) sont considérés sans risque contre 12 (43%) qui en présentent un. Lorsque les comprimés sont coupés en 4, la majorité est non conforme (95%) et seul un médicament ne provoque pas d'effet potentiel négatif (Epril<sup>®</sup> submite, sécable en 2). Seuls 3 des 5 médicaments prévus pour être sécables en 4 sont conformes et n'entraînent pas de risque d'effet clinique négatif alors que les 2 autres sont non seulement non conformes mais ont en plus un risque d'effet clinique négatif (Tranxilium<sup>®</sup> Tabs coupé en 4 au coupe-comprimé et Haldol<sup>®</sup> coupé uniquement à la main). Ceci est alarmant sachant que lorsqu'un médicament est dit sécable en 4, il doit pouvoir être coupé en 4 à la main à une dose adéquate. L'Haldol<sup>®</sup> peut entraîner des effets graves comme des effets extra pyramidaux en particulier en cas de surdosage.

## 5.6 Forme et uniformité de masse

Les comprimés ne sont pas tous de la même forme. Ce dernier critère pourrait influencer les résultats obtenus sur l'uniformité de masse.

Le graphique ci-dessous illustre l'effet de la forme des comprimés sur la conformité du test d'uniformité de masse.



**Figure 13: uniformité de masse en fonction de la forme des comprimés**

Les résultats présentés ci-dessus sur la relation forme et test d'uniformité de masse sont étonnants comparé aux manipulations. En effet, pendant les manipulations, la perception de l'opérateur était que les comprimés ronds plats se révélaient être plus pratiques avec une dose divisée de manière plus équitable que les autres pour être coupés en 4, tandis que les comprimés oblongs étaient plus adaptés lorsqu'il fallait les couper en deux.

Dans l'histogramme de la Figure 13, les comprimés ovales et les oblongs ont deux fois plus de valeurs conformes (10 et 6 respectivement) quand ils sont coupés en 2 que de valeurs non conformes (5 et 3 respectivement). Cependant aucuns comprimés ovales ou oblongs ne sont conformes lorsqu'ils sont divisés en 4. Le bon résultat obtenu lorsqu'ils sont coupés en 2 peut s'expliquer par le fait que tous les comprimés ovales sont sécables en 2 (dont 1 en 4) et que la majorité des comprimés oblongs est sécable en 2 (8/9).

Seul 20% des comprimés ronds bombés (2 sur 10) et 4% des comprimés ronds plats (1 sur 26) sont conformes lorsqu'ils sont coupés en 4. Concernant les comprimés ronds bombés, 40% ne sont pas sécables (4/10), 40% sont sécables en 2 (4/10) et 20% sont sécables en 4 (2/10).

Les comprimés sécables en 2 ont des résultats différents de ceux attendus. En effet, selon la Figure 13, la moitié des comprimés sécables en 2 sont non conformes lorsqu'ils sont coupés en 2.

Les comprimés ronds plats sont en majorité non conformes (53.85% et 96.15% non conformes en 2 et en 4 respectivement). Lorsqu'ils sont conformes, les médicaments de cette forme sont majoritairement sécables en 2 et en 4 (75.0% et 16.7% respectivement) et seul 8.3% (1/12) des comprimés non sécables sont conforme lorsqu'ils sont coupés en 2. Seul un sur les 2 médicaments rond plat sécables en 4 est conforme lorsqu'il est coupé en 4 (Torasémide®). Dans le même raisonnement que précédemment, il est inquiétant de voir des comprimés sécables en 2 et/ou en 4 échouer au test d'uniformité de masse.

Lorsque la posologie demande la moitié de la dose initiale, les comprimés ovales ou oblongs sécables en 2 sont à privilégier et en particulier quand ils sont fins. Ce sont des comprimés généralement faciles à couper en deux grâce à leur effet mécanique plus marqué que d'autres formes. Ils demandent moins de force pour les séparer ce qui leur confèrent un intérêt particulier en gériatrie.

Lorsqu'il s'agit de prendre un quart de dose, il est donc recommandé de privilégier les formes rondes sécables en 4. Il faut éviter les comprimés ovales ou oblongs qui sont difficile à séparer en 4. Tous les comprimés ovales et la majorité des comprimés oblongs ont dû être coupés en 4 au coupe-comprimés (même pour le Tranxilium® qui est dit « sécable en 4 »).

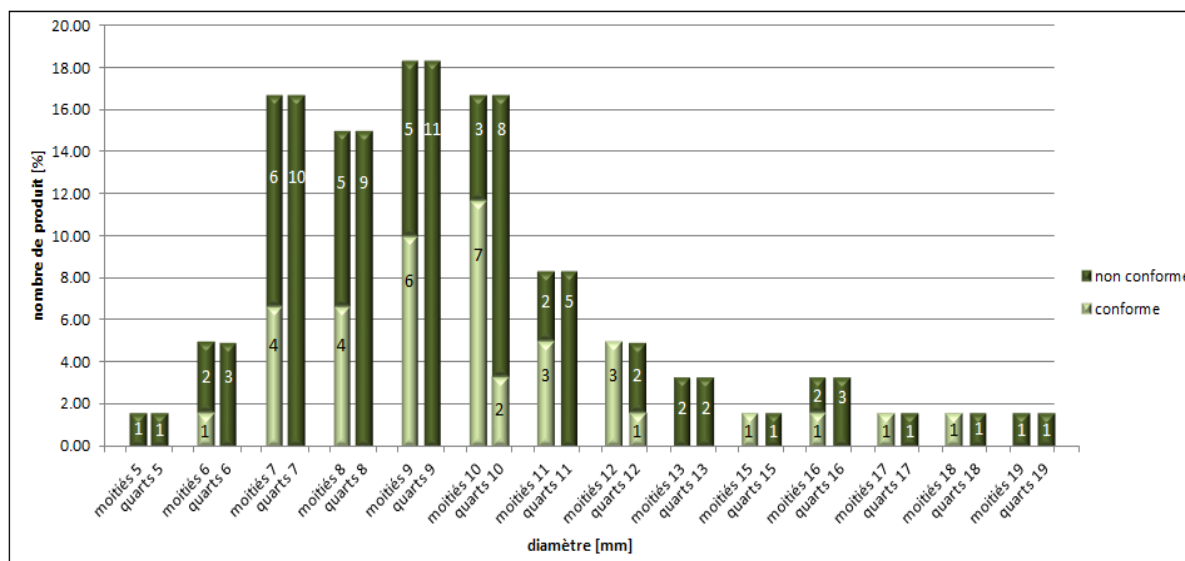
Ces résultats indiquent qu'il est difficile de prévoir le respect de l'uniformité de masse en se basant uniquement sur la forme. En effet, la sécabilité aurait plus d'influence sur les résultats. En revanche, la forme influence sur la facilité pour réaliser la section des comprimés, ce qui est important pour le confort de prise par le patient.

### **5.7 Diamètre et uniformité de masse**

La forme et la sécabilité pourraient avoir un impact sur le test d'uniformité de masse de la Pharmacopée Européenne. Les comprimés analysés dans ce travail n'ont pas tous le même diamètre. Ce critère pourrait donc avoir une incidence sur le respect du test.

Un tableau récapitulatif est présenté à l'Annexe 5.

Le graphique ci-dessous représente la proportion des comprimés conformes ou non conformes selon leur diamètre lorsqu'ils sont coupés en 2 et en 4.



**Figure 14 : Proportion de médicaments conformes et non conformes selon la coupe et le diamètre**

Selon le graphique ci-dessus, les diamètres les plus souvent rencontrés dans ce travail sont de 7, 9 et 10mm. Les comprimés les plus uniformes sont les comprimés de 10mm car ils restent en majorité conformes quand ils sont coupés en 2 et ont des valeurs conformes lorsqu'ils sont coupés en 4 contrairement aux autres formes de comprimés. Ceci peut refléter leur sécabilité car ils comprennent 1 médicament non sécable, 1 sécable en 4 et les autres sécables en 2. Les comprimés de 12mm ont des bons résultats mais comptent moins de comprimés (n=3) que les 10 mm (n=10) ce qui rend la comparaison peu rigoureuse. Tous les comprimés de cette taille sont conformes lorsqu'ils sont coupés en 2 et l'un d'entre eux est conforme coupé en 4. Ces résultats peuvent être expliqués par la présence de rainures. En effet, 2 des comprimés de 12 mm sont sécables en 2 et 1 l'est en 4. Ce dernier est le seul comprimé de 12 mm conforme coupé en 4.

Tous les autres diamètres sont non conformes lorsque leurs comprimés sont coupés en 4 malgré la présence de 2 comprimés sécables en 4 (16 et 7 mm pour le Tranxilium® et l'Haldol® respectivement).

Ces résultats semblent indiquer que la taille des comprimés n'est pas un paramètre prédictif de la conformité au test d'uniformité de masse lorsqu'ils sont coupés en 2 ou en 4.

### 5.8 Main versus coupe-comprimé sur 4 médicaments sélectionnés

Bien qu'ils soient non sécables, la Digoxine®, la Venlafaxine®, le Sintrom® et l'Actos® ont pu être coupés à la main. Il est donc intéressant de comparer la qualité de coupe entre le coupe-comprimé et la main. Pour ce faire, ces médicaments ont été également coupés à l'aide du coupe-comprimé WIEGAND®- PILOMAT®.

Un tableau détaillé est présenté à l'Annexe 6.



Le tableau ci-dessous compare les résultats obtenus selon l'outil de coupe. La légende « risque » signifie qu'il y aurait un risque d'impact négatif sur la santé du patient, selon les critères décrit au point 4.4.

**Tableau 5: Comparaison des résultats en coupant les comprimés la main ou au coupe-comprimé**

		Coupé à la main		Coupé au coupe-comprimé	
	comprimé	en2	en4	en2	en4
Venlafaxine®	conforme	X	X	X	X
	risque	OK	X	OK	X
Digoxine®	conforme	X	X	X	X
	risque	X	X	OK	X
Sintrom®	conforme	X	X	X	X
	risque	X	X	X	X
Actos®	conforme	X	X	X	X
	risque	X	X	X	X

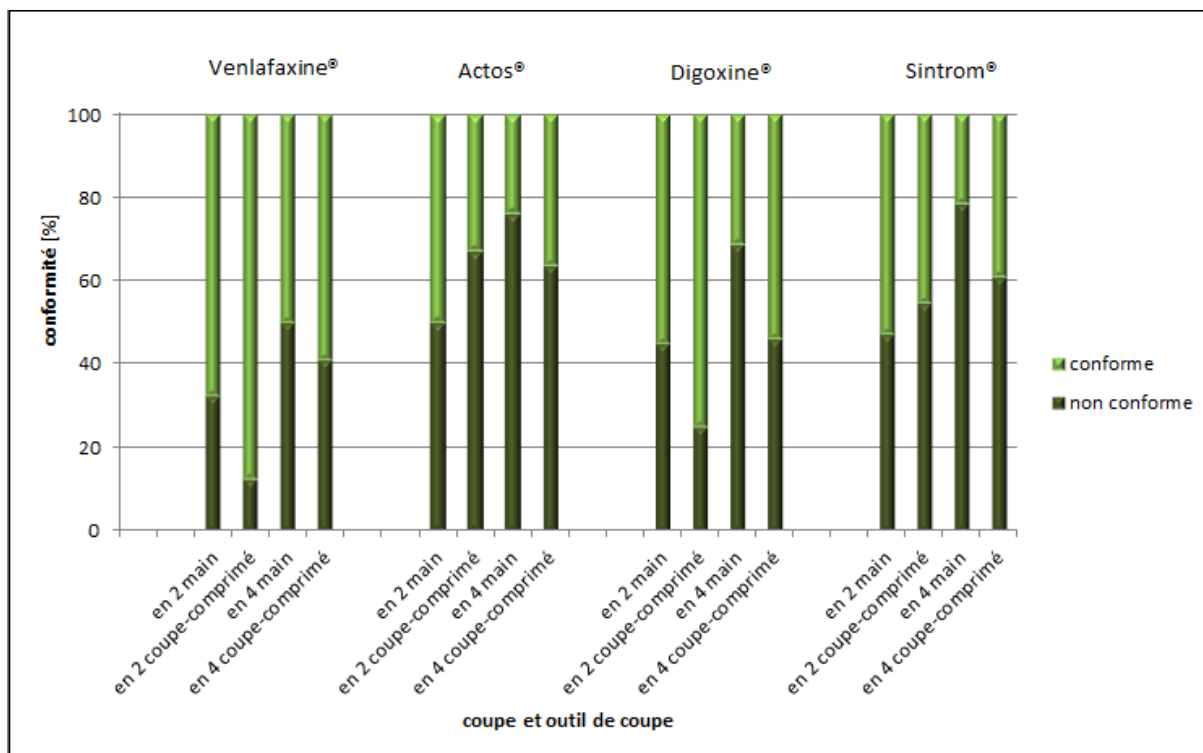
Selon le tableau ci-dessus, le coupe-comprimé ne change pas les résultats obtenus sur la conformité. En ce qui concerne l'effet clinique, seule la Digoxine® est avantagée par le coupe-comprimé. Ceci est intéressant car ce médicament est souvent coupé et a une marge thérapeutique étroite.

Les résultats du Sintrom® sont relativement décevants sachant que ce médicament est sujet à une adaptation posologique et qu'il est souvent coupé. En conséquence, il serait intéressant de changer sa galénique en le rendant sécable en 4 avec un diamètre plus grand (11mm au lieu de 6mm) ou de faire un comprimé de 0.5mg.

### 5.8.1 Uniformité de masse et outil de coupe sur 4 médicaments sélectionnés

Les valeurs analysées sont basées sur toutes les pesées des 4 médicaments. Cela comprend pour chaque médicament, 20 masses pour les comprimés entiers, 40 masses pour les comprimés coupés en 2 et 80 masses pour les comprimés coupés en 4.

Le graphique ci-dessous compare la conformité des comprimés coupés à la main et au coupe-comprimé.



**Figure 15: Uniformité de masse en fonction de l'outil de coupe sur toutes les masses pesées des médicaments sélectionnés**

La Venlafaxine® et la Digoxine® sont les 2 exemples qui tendraient à démontrer l'efficacité d'un coupe-comprimé. En effet, comme le montre la Figure 15, lorsque ces médicaments sont coupés en 2 au coupe-comprimé, la proportion de valeurs conformes est plus élevée que lorsqu'ils sont coupés à la main et inversement pour les valeurs non conformes.

Cependant, le Sintrom® et l'Actos® montrent l'inverse. Il y a plus de valeurs conformes lorsque ces 2 médicaments sont coupés à la main. Ceci est peut-être dû à des ongles bien aiguisés ou un comprimé plus friable et donc moins abîmé par la main que par le coupe-comprimé.

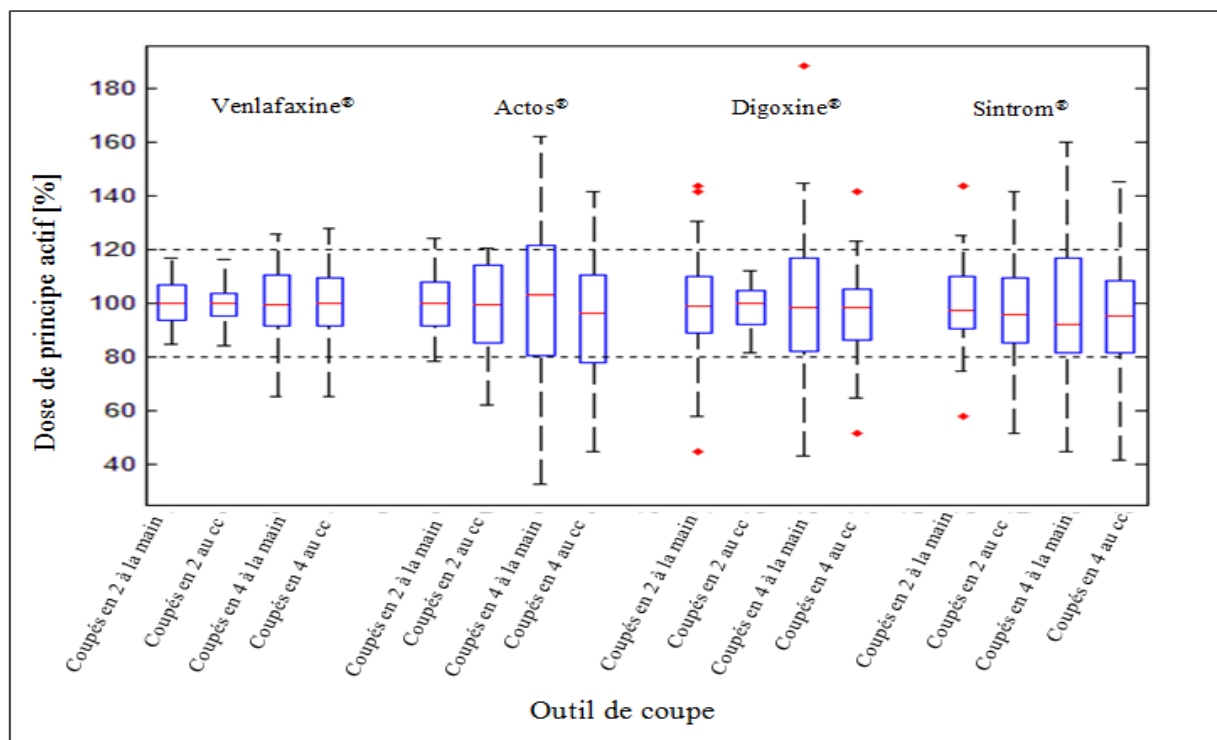
Cependant les 4 médicaments ont des meilleurs résultats avec le coupe-comprimé lorsqu'ils sont coupés en quatre, même si cela ne suffit pas à rendre le test positif.

Il est donc très difficile de porter des conclusions sur ce point notamment à cause du nombre restreint de médicaments analysés. Il conviendrait de comparer plus de médicaments pour pouvoir tirer des conclusions.

Une analyse de l'influence de la galénique (force de compression, granulation humide ou sèche) sur la qualité de la coupe serait également intéressante.

### 5.8.2 Incidence clinique négative et outil de coupe

Pour une comparaison plus complète, un boxplot représenté ci-dessous a été élaboré. Il représente le risque d'effet clinique négatif selon la coupe et l'outil de coupe utilisé sur les 4 médicaments sélectionnés.



\*cc : coupe-comprimé

**Figure 16: Différences d'effets cliniques selon l'outil de coupe pour 4 médicaments sélectionnés**

Selon la Figure 16, lorsque la Venlafaxine® et la Digoxine® sont coupés en 2 au coupe-comprimé, les valeurs sont moins dispersées autour de la médiane. Selon le boxplot de la Figure 16, les masses pesées de la Digoxine® sont nettement améliorées lorsque ses comprimés sont coupés en 2 au coupe-comprimé et cet outil de coupe permettrait d'éliminer les risques potentiels sur la santé du patient.

Lorsque le Sintrom® et l'Actos® sont coupés en 2, le coupe-comprimé semble être moins précis que la main. Les valeurs autour de la médiane sont plus dispersées et les valeurs extrêmes plus éloignées que lorsque ces médicaments sont coupés en 2 à la main.

Le coupe-comprimé semble avoir un impact positif lorsque les comprimés sont coupés en 4. Les masses sont plus proches de la médiane et les valeurs extrêmes moins éloignées. L'utilisation du coupe-comprimé permet d'éliminer une valeur extrême supérieure de la Digoxine® (188 %).

Ce graphique montre de manière visible qu'il y a un effet de l'outil de coupe même si son utilisation n'enlève le risque d'effet clinique négatif uniquement sur la Digoxine®. En effet, l'intervalle entre le 25<sup>ième</sup> percentile et le 75<sup>ième</sup> percentile diminue lorsque les médicaments

sont coupés au coupe-comprimé, ce qui signifie que le 50% des valeurs est plus proche de la médiane.

### 5.9 Perte de poudre lors de la coupe

Les résultats au laboratoire n'étaient pas toujours prévisibles. En effet, lors de la pratique, certains comprimés semblaient se couper de manière égale alors que, lors de l'analyse statistique, ils se sont montrés hors normes et/ou avec un risque d'effet clinique et inversement. Il a été surprenant de voir des comprimés sécables non divisibles à la main comme par exemple le Nozinan<sup>®</sup>, le Tranxilium<sup>®</sup>, l'Isoptin<sup>®</sup> et d'autres comprimés cités au Tableau 4 (partie 5.2) ou des comprimés divisibles avec peine comme le Citalopram<sup>®</sup>, le Diovan<sup>®</sup> et le Primpéran<sup>®</sup> cités également au Tableau 4. La population cible de la plupart de ces médicaments sont les personnes âgées qui voient leur force, leur vue et leur homéostasie diminuer ce qui rend ces résultats préoccupants.

De plus, certains médicaments perdent beaucoup de poudre ce qui implique une perte de principe actif parfois non négligeable (cf. Tableau 6).

Le tableau ci-dessous nomme les médicaments ayant eu les pertes de poudres les plus grandes parmi tous les médicaments (n=60) lors de la coupe de leurs comprimés.

**Tableau 6: pertes à la coupe de certains comprimés**

	perte en 2 [%] par comprimé	perte en 4 [%] par comprimé	perte totale [%] par comprimé	Outil de coupe	Sécabilité
<b>Ciprallex<sup>®</sup></b>	0.71	1.42	2.13	Coupe-comprimé	2
<b>Aldactone<sup>®</sup></b>	1.40	0.90	2.29	Coupe-comprimé	0
<b>Sintrom<sup>®</sup></b>	2.54	0.49	3.02	Coupe-comprimé	0
<b>Lithiofor<sup>®</sup></b>	0.49	2.04	2.52	Coupe-comprimé	2

Il faut remarquer que les pertes à la coupe les plus importantes sont dues au coupe-comprimé et non à la main et concernent certains comprimés dits sécables en 2, mais qui n'ont pas pu être coupés à la main (Ciprallex<sup>®</sup>, Lithiofor<sup>®</sup>).

Contrairement à l'impression issue du travail pratique, la perte de poudre consécutive à la coupe des comprimés est relativement faible. Sur les 60 médicaments, 4 ont attiré l'attention car la masse de perte de poudre paraissait élevée, mais celle-ci peut néanmoins être considérée comme étant négligeable et sans risque de conséquence sur le plan clinique (perte à la coupe maximum de 3.02% par le Sintrom<sup>®</sup>).

## **6 Discussion générale et conclusion**

L'administration de médicaments pour certaines pathologies ou populations demandent un ajustement thérapeutique. En effet, des troubles de santé comme les insuffisances rénales et hépatiques modifient le bon fonctionnement de l'organisme altérant la bonne élimination des médicaments. Les personnes âgées subissent une réduction naturelle de leur métabolisme. Leurs éliminations rénale et hépatique (clairance) diminuent rendant une adaptation posologique obligatoire. De plus, cette population est souvent polymédiquée ce qui renforce les risques d'interactions médicamenteuses et donc d'effets secondaires. Les médecins sont parfois amenés à prescrire des dosages qui n'existent pas sur le marché en dose unique. Ils proposent donc à leurs patients de couper les comprimés pour obtenir le dosage voulu. Actuellement, le marché du médicament et plus précisément des comprimés propose des formes non sécables et sécables en 2 ou en 4. Pour que de nouvelles sortes de comprimés (sécables) puissent être mises sur le marché, elles doivent être assez demandées et doivent remplir un certain nombre d'obligations.

Le test de l'uniformité de masse que propose la Pharmacopée Européenne a été utilisé dans ce travail. Les médicaments mis sur le marché ont subi ce test et sont donc tous conformes. Cependant, lorsque des comprimés doivent être coupés en 2 ou en 4, ils ne doivent pas induire des risques d'impact négatif sur la santé du patient.

Ce travail a permis d'évaluer les paramètres jouant un rôle dans le respect du test d'uniformité de masse et du moindre risque d'effet clinique négatif.

Les résultats montrent que, sur 60 médicaments testés, environ la moitié ne répond plus au test d'uniformité de masse lorsqu'ils sont coupés en deux. Ceci est confirmé par d'autres études qui démontrent le manque de précision et l'échec du test d'uniformité de masse des moitiés de comprimé (7) (37).

Cette proportion de non-conformité passe à 95% lorsque les comprimés sont coupés en 4.

Une non-conformité au test d'uniformité de masse ne signifiant pas obligatoirement la présence d'un risque pour la santé du patient. Cette observation est également présente dans une étude sur les statines qui démontre qu'il existe une variation statistiquement significative mais qui n'engendrait pas de différences cliniques significatives (diminution de LDL) (10). L'effet clinique de cette étude est mesuré par le dosage des lipides dans le sang.

Les doses individuelles obtenues ont été étudiées dans ce travail, en fixant la limite d'une absence de risque clinique à une valeur de  $\pm 20\%$ .

Une faible proportion des demi-comprimés (2.6%) dépasse cette limite, avec des valeurs extrêmes pouvant être significatives pour les patients (min 45% - max 185% de la dose). Lorsque les comprimés sont coupés en 4, 20% des doses présentent un risque, avec des valeurs extrêmes allant de 15% à 191% de la valeur cible.

Même si des analyses statistiques plus poussées n'ont pas pu être conduites dans le temps imparti, ces résultats démontrent que la problématique soulevée dans ce travail peut réellement avoir une signification dans la pratique. Il est inquiétant de voir des médicaments à marge thérapeutique étroite, qui doivent souvent être coupés et qui demandent une médication à long terme échouer au test d'uniformité de masse et pouvant également avoir un impact sur la santé du patient (Sintrom<sup>®</sup>).

Dans l'ensemble, les comprimés sécables ont des meilleurs résultats que les non sécables lorsqu'ils sont coupés. Cette règle n'est pas absolue et il existe des comprimés sécables en 2 ou en 4 qui ne répondent pas au test et qui présentent un risque d'incidence clinique sur la santé du patient. Parmi les comprimés sécables, il y en a qui sont difficilement sécables voire impossible à couper à la main (*cf.* Tableau 4). Ceci implique un doute sur le bon procédé de coupe des comprimés sécables pour les tests supplémentaires de la Pharmacopée Européenne. Si la dose initiale doit être divisée par 2, il faudrait privilégier les comprimés ovales ou oblongs sécables en 2 car ils semblent plus faciles à couper que les autres formes.

Des études confirment que les comprimés oblongs sécables (de 10mm de diamètre) ont une meilleure sécabilité que les autres types de comprimés (2) (4) (52). Les petits comprimés sécables sont plus difficiles à couper que les plus grands et les oblongs (4).

Selon ce rapport, si la dose doit être divisée par 4, alors les comprimés ronds sécables en 4 de diamètre moyen seraient à privilégier.

Les résultats préliminaires de ce travail suggèrent que les coupes-comprimés permettent de faciliter la coupe, mais qu'ils n'apportent pas une amélioration significative de la précision des doses fractionnées. Selon certaines études, la main offre une meilleure précision que le coupe-comprimé car elle fragiliserait moins le comprimé en le coupant (6).

Pour faire face à ces problèmes de précision lors de la coupe des comprimés, il faudrait encourager l'industrie à proposer une gamme complète de dosages prenant en compte les adaptations chez la personne âgée, afin de réduire le besoin de fractionner les formes galéniques, au moins pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Il faut cependant relever que tant que les patients demandant des ajustements thérapeutiques représentent une faible part du marché, l'industrie pharmaceutique ne trouvera pas toujours un intérêt commercial à développer des formes spécifiques à cette population.

Le Tableau 7 regroupe les avantages et inconvénients de deux stratégies extrêmes que l'industrie pharmaceutique pourrait suivre.

Pour terminer, il est important de mentionner que les pharmacies ont également un rôle à jouer lorsque l'industrie ne met pas à disposition les médicaments sous une forme adaptée, en ajustant des dosages de certains produits à risque, sous forme de capsules ou de solutions orales.

**Tableau 7 : Avantages et inconvénients d'un mode de comprimé unique ou chaque dosage pour un comprimé du point de vue des consommateurs et de l'Industrie Pharmaceutique.**

		Un médicament sécable unique	Un médicament par dosage (ne jamais couper)
<b>Pour le consommateur</b>	Avantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uniformiser le prix</li> <li>- Faciliter la déglutition</li> <li>- Diminuer les confusions de distinctions entre des boîtes de différents dosages lorsque le médicament doit être délivré (officine, hôpital).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Précision de la dose, limite les effets secondaires dus à la coupe</li> <li>- Les patients ne se trompent pas de dosage (pas de problèmes d'oubli de coupe)</li> <li>- Pas d'augmentation de risque de dégradations du principe actif</li> <li>- Pas de risques de perte à la coupe</li> </ul>
	Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se tromper de dosage</li> <li>- Oublier de les couper (démence sénile)</li> <li>- Parfois même principe actif mais pas la même indication demandant des dosages très différents (ex : Quetiapine® 25mg effet calmant ≠ 300mg antipsychotique)</li> <li>- Problème de dégradation du principe actif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plus de boîtes sur le marché donc un risque de confusion de dosage du professionnel qui délivre le médicament.</li> <li>- Confusions augmenté avec d'autres médicaments dans un semainier</li> </ul>
<b>Pour l'Industrie Pharmaceutique</b>	Avantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Moins de coûts de production et de logistique</li> </ul>	-
	Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Demande plus de tests Pharmacopée Européenne</li> <li>- Concurrence des autres Industries</li> <li>- Innover dans le design du comprimé pour le rendre meilleur que le concurrent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perte d'argent pour l'élaboration et la mise sur le marché.</li> <li>- Demande d'innovation pour reconnaître les différents dosages (couleurs, gravures ...)</li> </ul>

## 7 Perspectives

Pour améliorer la portée des résultats de ce travail, il faudrait augmenter le nombre de médicaments testés et conduire des analyses statistiques. Il serait intéressant de sélectionner une même proportion de comprimés non sécables, sécables en 2 et en 4. Pour des raisons de restrictions dans la liste des médicaments disponibles, du coût de certains médicaments et de la limite du temps à disposition, il n'a pas été possible de le faire.

Une comparaison entre la coupe à la main ou au coupe-comprimé serait plus représentative avec un plus grand nombre de comprimés comparés. Il serait donc judicieux de reconduire ces analyses avec un plus grand nombre de médicaments.

Il serait également intéressant de pouvoir faire une comparaison entre plusieurs modèles coupe-comprimé. En effet, le coupe-comprimé utilisé était relativement simple et il existe un large choix de dispositifs sur le marché.

Une partie du travail pratique n'apparaît pas dans ce rapport. En effet, le Sintrom<sup>®</sup> a également été coupé avec un autre coupe-comprimé (LGS Diviseur comprimé n°96 Frey Theo AG Meda ARZT- & SPIT). Les résultats sont légèrement moins bons mais n'ont pas changé de manière importante (*cf.* Annexe 7, figure 19). Les résultats n'étant pas assez significatif (un seul médicament analysé), ils n'ont pas été discutés ni présentés dans ce travail. Ils ne donnent qu'une faible indication sur les éventuelles différences de précisions entre coupe-comprimés.

Pour inférer sur le risque de la pratique liée au « flat pricing » (un même prix pour des médicaments contenant un principe actif identique à des dosages différents) il serait intéressant de sélectionner des comprimés au dosage plus élevés et de refaire les tests de ce travail afin d'approuver ou de déconseiller ce genre de pratique.

L'étude réalisée lors de ce projet pourrait donc être poursuivie, mais il semble néanmoins que les messages principaux issus de ce travail sont suffisants pour avoir une bonne compréhension de la situation et des risques associés pour les patients.



## ***Bibliographie***

1. Le Hir A. Pharmacie galénique. Masson. Paris; 1973.
2. Steen KC van der, Frijlink HW, Schipper CMA, Barends DM. Prediction of the Ease of Subdivision of Scored Tablets from Their Physical Parameters. *Aaps Pharmscitech*. 1 mars 2010;11(1):126-132.
3. Quinzler R, Gasse C, Schneider A, Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J, Haefeli WE. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* déc 2006;62(12):1065-1073.
4. Van Santen E, Barends DM, Frijlink HW. Breaking of scored tablets: a review. *Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft Für Pharm. Verfahrenstechnik Ev.* mars 2002;53(2):139-145.
5. Quinzler R, Haefeli WE. [Tablet splitting]. *Ther. Umsch. Rev. Thérapeutique*. juin 2006;63(6):441-447.
6. Shah RB, Collier JS, Sayeed VA, Bryant A, Habib MJ, Khan MA. Tablet Splitting of a Narrow Therapeutic Index Drug: A Case with Levothyroxine Sodium. *Aaps Pharmscitech*. 26 août 2010;11(3):1359-1367.
7. Rodenhuis N, De Smet PAGM, Barends DM. The rationale of scored tablets as dosage form. *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.* févr 2004;21(2-3):305-308.
8. Quinzler R, Szecsenyi J, Haefeli WE. Tablet splitting: patients and physicians need better support. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* déc 2007;63(12):1203-1204.
9. Fawell NG, Cookson TL, Scranton SS. Relationship between tablet splitting and compliance, drug acquisition cost, and patient acceptance. *Am. J. Heal.-Syst. Pharm. Ajhp Off. J. Am. Soc. Heal.-Syst. Pharm.* 15 déc 1999;56(24):2542-2545.
10. Gee M, Hasson NK, Hahn T, Ryono R. Effects of a tablet-splitting program in patients taking HMG-CoA reductase inhibitors: analysis of clinical effects, patient satisfaction, compliance, and cost avoidance. *J. Manag. Care Pharm. Jmcp.* déc 2002;8(6):453-458.
11. Dormuth CR, Schneeweiss S, Brookhart AM, Carney G, Bassett K, Adams S, et al. Frequency and predictors of tablet splitting in statin prescriptions: a population-based analysis. *Open Med.* 12 août 2008;2(3):e74-e82.
12. Verrue C, Mehuys E, Boussery K, Remon J-P, Petrovic M. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J. Adv. Nurs.* janv 2011;67(1):26-32.
13. Janknegt R, Ten Harmsen van der Beek W. Are all broken tablets equal or are some broken tablets more equal than other? 1986;121:478-480.

14. Lexchin J. Pricing of multiple dosage prescription medications: An analysis of the Ontario Drug Benefit Formulary. *Health Policy*. 2009;91(2):142-147.
15. Margiocco ML, Warren J, Borgarelli M, Kukanich B. Analysis of weight uniformity, content uniformity and 30-day stability in halves and quarters of routinely prescribed cardiovascular medications. *J. Vet. Cardiol. Off. J. Eur. Soc. Vet. Cardiol.* juin 2009;11(1):31-39.
16. Mariott JL, Nation RL. Splitting tablets. *Aust. Prescr.* 2002;25(6):133-135.
17. Barends DM, Groot DW, van der Steen JC, de Kaste D, Frijlink HW. Results of a market surveillance study in The Netherlands on break-mark tablets. *Pharmeuropa Sci. Notes.* déc 2006;2006(2):1-7.
18. Berg C, Ekedahl A. Dosages involving splitting tablets: common but unnecessary? *J. Pharm. Heal. Serv. Res.* 2010;1(3):137-41.
19. Atkin PA, Finnegan TP, Ogle SJ, Shenfield GM. Functional Ability of Patients to manage Medication Packaging: A Survey of Geriatric Inpatients. *Age Ageing.* 3 janv 1994;23(2):113-116.
20. swissmedic - Institut suisse des produits thérapeutiques - Mandat de prestations / Contrat de prestations. Consulté le 5 juin 2013. Disponible sur: <http://www.swissmedic.ch/org/00006/index.html?lang=fr>
21. Direction Européenne de la Qualité du Médicament. Consulté le 16 mai 2013. Disponible sur: <http://www.edqm.eu/fr/accueil-DEQM-628.html>
22. Schiele J, Quinzler R, Haefeli WE. General practitioners' awareness towards patients suffering from problems with swallowing solid oral dosage forms. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012;72(suppl.1):9.
23. Utilisation des antisécrétoires gastriques et autres médicaments antiulcéreux dans le Département de Gériatrie des Hôpitaux Universitaires Genevois - cappinfo36.pdf. Consulté le 6 juin 2013. Disponible sur: <http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/cappinfo/cappinfo36.pdf>
24. Vergnaud J-M. Controlled drug release of oral dosage forms. Ellis Horwood. England; 1993.
25. Buri P, Piusieux F, Doelker E, Benoit J. Formes pharmaceutiques nouvelles, aspects technologique, biopharmaceutique & médical. Lavoisier Tec & doc. Paris; 1985.
26. Elhilali MM. Alfuzosin: an alpha1-receptor blocker for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin. Pharmacother.* avr 2006;7(5):583-596.
27. Mosena MS, van der Merwe E. The appropriateness and risks of tablet splitting. *Sa Pharm. J.* 5 août 2009;76(7):30-36.

28. Quinzler R, Schmitt SP, Pritsch M, Kaltschmidt J, Haefeli WE. Substantial reduction of inappropriate tablet splitting with computerised decision support: a prospective intervention study assessing potential benefit and harm. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 12 juin 2009;9:30.
29. Koppel R, Metlay JP, Cohen A, Abaluck B, Localio AR, Kimmel SE, et al. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *Jama J. Am. Med. Assoc.* 9 mars 2005;293(10):1197-1203.
30. Arnet I, Hersberger KE. Misleading score-lines on tablets: facilitated intake or fractional dosing? *Swiss Med. Wkly.* 20 févr 2010;140(7-8):105-110.
31. Gill D, Spain M, Edlund BJ. Crushing or splitting medications: unrecognized hazards. *J. Gerontol. Nurs.* janv 2012;38(1):8-12.
32. Gupta A, Hunt RL, Khan MA. Influence of tablet characteristics on weight variability and weight loss in split tablets. *Am. J. Heal.-Syst. Pharm. Ajhp Off. J. Am. Soc. Heal.-Syst. Pharm.* 15 déc 2008;65(24):2326, 2328.
33. Hill SW, Varker AS, Karlage K, Myrdal PB. Analysis of drug content and weight uniformity for half-tablets of 6 commonly split medications. *J. Manag. Care Pharm. Jmcp.* avr 2009;15(3):253-261.
34. Thompson CA. New term will distinguish tablets known to split in half. *Am. J. Heal.-Syst. Pharm. Ajhp Off. J. Am. Soc. Heal.-Syst. Pharm.* 1 oct 2012;69(19):1619-1621.
35. Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation - UCM269921.pdf. Consulté le 25 mai 2013. Disponible sur: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM269921.pdf>
36. Fischbach MS, Gold JL, Lee M, Dergal JM, Litner GM, Rochon PA. Pill-splitting in a long-term care facility. *Cmaj Can. Med. Assoc. J.* 20 mars 2001;164(6):785-786.
37. Zaid AN, Al-Ramahi R, Ghoush AA, Malkieh N, Kharoaf M. Influence of physical factors on tablet splitting, weight and content uniformity of atenolol tablets. *J. Pharm. Investig.* 31 août 2012;42(5):229-234.
38. Coblio NA, Mowrey KA, Loos D, Ford V, Haley JA, Fl T. Use of a data warehouse to monitor Simvastatin Tablet Splitting. *AMIA. Annu. Symp. Proc.* 2003;2003:816.
39. De Spiegeleer B, Van Hoorebeke L, De Spiegeleer A, Castelein P, Van Bortel L. The paradox of scored tablets: a cost-saving risk. *Pharm.* août 2009;64(8):550-552.
40. Bachynsky J, Wiens C, Melnychuk K. The practice of splitting tablets: cost and therapeutic aspects. *Pharmacoeconomics.* 2002;20(5):339-346.

41. Boggie DT, DeLattre ML, Schaefer MG, Morreale AP, Plowman BK. Accuracy of splitting unscored valdecoxib tablets. *Am. J. Heal.-Syst. Pharm. Ajhp Off. J. Am. Soc. Heal.-Syst. Pharm.* 15 juill 2004;61(14):1482-1483.
42. Rodenhuis N, de Smet PA, Barends DM. Patient experiences with the performance of tablet score lines needed for dosing. *Pharm. World Sci. Pws.* août 2003;25(4):173-176.
43. Noviasky J, Lo V, Luft DD, Saseen J. Clinical inquiries. Which medications can be split without compromising efficacy and safety? *J. Fam. Pract.* août 2006;55(8):707-708.
44. Carr-Lopez SM, Mallett MS, Morse T. The tablet splitter: barrier to compliance or cost-saving instrument? *Am. J. Heal.-Syst. Pharm. Ajhp Off. J. Am. Soc. Heal.-Syst. Pharm.* 1 déc 1995;52(23):2707-2708.
45. Quinzler R, Haefeli WE. Zerkleinern von Tabletten: warum es gefährlich sein kann und was in der Praxis zu beachten ist. *Med. J.* 2008;2:44-47.
46. Kawsar MH, Uddin MZ, Nath AK, Dutta M. Evaluation of Weight Uniformity of Splitted Tablet. *Stamford J. Pharm. Sci.* 19 juill 2011;3(2).
47. Liu Y, Miao J, Chen J. Accuracy research on divided dose of 5 narrow therapeutic-window tablets. *Chin. J. Clin. Ration. Drug Use.* 2011;8(002).
48. Sovany T, Kasa P, Pintye-Hodi K. Modeling of subdivision of scored tablets with the application of artificial neural networks. *J. Pharm. Sci.* 2010;99(2):905-915.
49. Wilson MG, Kaiser FE, Morley JE. Tablet-breaking ability of older persons with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Educ.* août 2001;27(4):530-540.
50. Motulsky HJ. *Biostatistique: Une approche intuitive.* De Boeck Supérieur; 2002.
51. Moler C. *Matrix Laboratory. The MathWorks;*
52. Sedrati M, Arnaud P, Fontan JE, Brion F. Splitting tablets in half. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2 janv 1994;51(4):548-548.

## ***Table des Annexes***

Annexe 1: Extrait d'un tableau tiré de Microsoft Excel .....	i
Annexe 2: Programmation en MatLab .....	ii
Annexe 3: Tableau récapitulatif des résultats sur les 60 médicaments analysés .....	iii
Annexe 4: Tableau récapitulatif des principaux éléments .....	vii
Annexe 5 : Uniformité de masse et diamètre des comprimés et analyse supplémentaire.....	viii
Annexe 6: Comparaisons mains-coupe-comprimés .....	ix
Annexe 7: Comparaison entre les outils de coupe .....	x

**Annexe 1: Extrait d'un tableau tiré de Microsoft Excel**

**Tableau 8: Extrait d'un tableau de résultat de Microsoft Excel**

	masse du comprimé [mg]	% de la dose	effet clinique Si =1	masses des moitiées [mg]	SI hors norme=1	% dose	effet clinique Si=1	masses des quarts [mg]	SI hors norme=1	% de la dose	Effet clinique Si hors norme
1	95.93	100.2843463	0	52.91	1	110.623262	0	25.33	0	105.9190031	0
								27.42	1	114.6584708	0
				42.82	1	89.5272742	0	15.89	1	66.4450438	1
								26.61	1	111.2714044	0

moyenne	95.66	100.00		47.66				23.66		98.95	
moyenne référence	95.66			47.83				23.91			
Total			0.00		19.00		3.00		46.00		30.00
effet clinique max %		101.60				119.97				152.54	
effet clinique min %		98.26				76.71				42.11	
pourcent Pheur	7.17			4.78				2.39			
moyenne + %tage	102.83			52.61				26.31			
moyenne - %tage	88.48			43.05				21.52			
% hors norme UM					0				0		
2x%sup	110.0067			57.3948				28.6974			
2x%inf	81.3093			38.2632				19.1316			

## Annexe 2: Programmation en MatLab

```
%% BOXPLOTS entier

entier=xlread('Box plot',4);

boxplot([entier(:,1) entier(:,5) entier(:,9)], 'labels', {'non sécables', 'sécables en 2', 'sécables en 4'}, 'symbol', 'r. ');
xlabel('sécabilité des comprimés');
ylabel('dose de principe actif [%]');
hold on
plot(0:4, [120,120,120,120,120], 'k:');
plot(0:4, [80,80,80,80,80], 'k:');
hold off
```

Figure 17: Exemple de code MatLab pour l'élaboration des boxplots pour les comprimés entiers

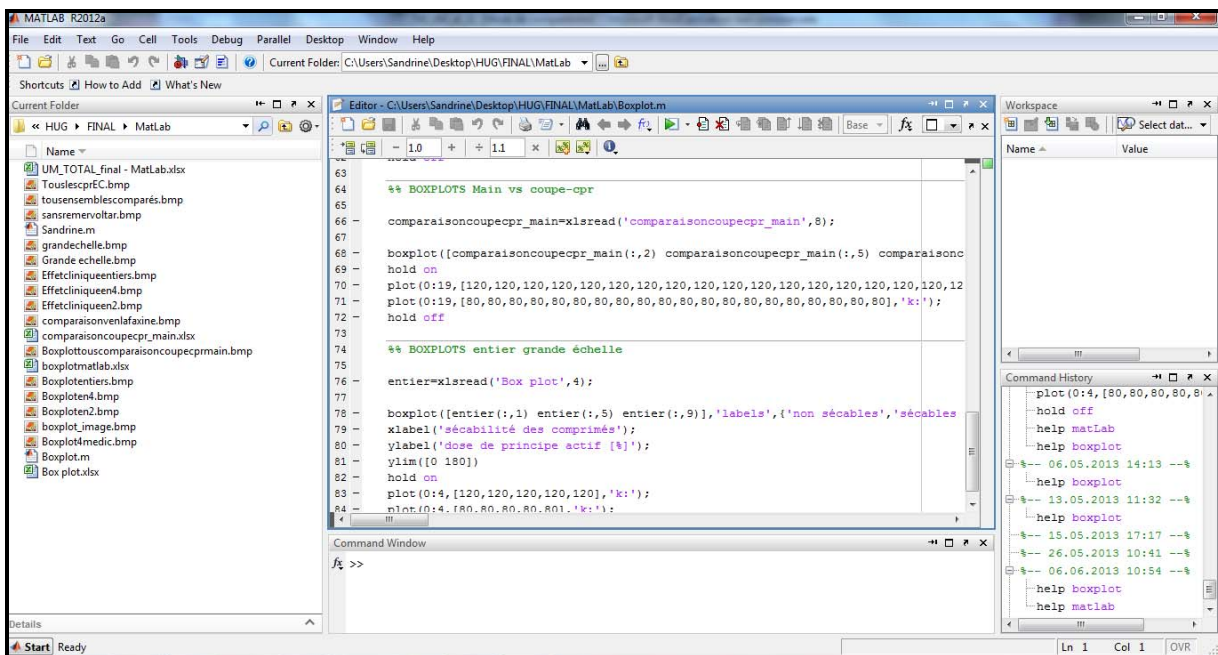


Figure 18: Page principale du programme MatLab

### Annexe 3: Tableau récapitulatif des résultats sur les 60 médicaments analysés

**Tableau 9: Résultats obtenus sur les 60 médicaments sélectionnés**

Médicaments	DCI	Fabricant	Sécable (en combien)	conforme			conséquences clinique négatif potentielle			conformité		outil de coupe		diamètre [mm]	forme
				entier	en 2	en 4	entier (%)	en 2 (%)	en 4 (%)	en2 Hors norme [%]	en4 Hors norme [%]	coupé en 2 à la main	coupé en 4 à la main		
Actos® 30mg	Pioglitazone	Takeda	non	oui	non	non	non (98.26-101.53)	oui (78.41-124.00)	oui (32.89-161.81)	50.00	76.25	oui	oui	7	rond plat
Aldactone cpr 25mg	Spironolactone	Pfister	non	oui	non	non	non (98.72-101.18)	oui* (79.33-114.65)	oui (67.62-129.58)	32.50	50.00	non	non	9	rond bombé
Amaryl® 2mg	Glimépiride	Sanofi aventis	oui (2)	oui	oui	non	non (97.20-102.95)	non (92.85-104.31)	oui (61.12-131.50)	0.00	78.75	oui	non	10	oblong
Amlodipine® 5mg	Amlodipine	Mepha	non	oui	non	non	non (98.11-101.66)	oui (55.11-124.18)	oui (43.12-146.79)	65.00	78.75	non	non	8	rond plat
Bactrim® forte	Sulfaméthoxazole, Triméthoprim	Roche	oui (2)	oui	non	non	non (97.54-101.31)	non (86.12-110.91)	oui (52.71-142.90)	32.50	77.50	oui	non	19	ovale
Beloc zok® retard 25mg	Métoprolol tartrate	AstraZeneca	oui (2)	oui	oui	non	non (96.36-101.43)	non (90.19-109.49)	oui (57.67-137.89)	5.00	71.25	oui	non	11	ovale
Cetirizine® 10mg	Cétirizine dichlorhydrate	Helvepharm	oui (2)	oui	oui	non	non (97.03-101.42)	non (93.68-107.71)	oui (65.53-136.08)	0.00	35.00	oui	non	9	oblong
Ciprallex® 10mg	Escitalopram	Lundbeck	oui (2)	oui	oui	non	non (98.18-101.76)	non (85.50-110.26)	oui (48.77-135.69)	7.50	58.75	non	non	8	ovale
Citalopram® 20mg	Citalopram	Mepha	oui (2)	oui	oui	non	non (98.50-104.58)	non (93.68-110.60)	oui (72.09-146.37)	5.00	36.25	oui*	non	8	rond bombé
Colchicine® 1mg	colchicine	Laboratoires Galéniques Vernin	oui (2)	oui	non	non	non (94.11-103.18)	oui (68.09-118.87)	oui (38.24-140.34)	40.00	53.75	oui	oui	7	rond plat
Corvaton® forte 4mg	Molsidomine	Sanofi aventis	oui (2)	oui	non	non	non (98.44-101.60)	non (87.80-112.11)	oui (73.15-134.80)	17.50	42.50	oui	non	13	ovale
Cosaar® 50mg	Losartan potassique	MSD	oui (2)	oui	oui	non	non (96.98-101.94)	non (94.21-106.62)	oui (49.27-139.25)	0.00	30.00	oui	non	10	ovale
Coversum N® 5mg	Périndopril arginine	Servier	oui (2)	oui	oui	non	non (99.14-101.29)	non (92.83-108.72)	oui (64.32-144.71)	0.00	46.25	oui	non	8	oblong
Daonil® 5mg	Glibenclamide	Sanofi aventis	oui (2)	oui	oui	non	non (97.63-105.11)	non (94.84-106.62)	oui (57.79-138.36)	0.00	60.00	oui	oui	10	oblong
Depakine® Chrono 500mg	Acide valproïque, Valproate sodique	Sanofi aventis	oui (2)	oui	oui	non	non (97.86-102.39)	non (96.24-104.02)	oui (23.21- 168.17)	0.00	67.50	oui	non	18	ovale
Dexamethasone® 1mg	Dexaméthasone	Galepharm	oui (2)	oui	oui	non	non (98.71-101.39)	non (91.46-105.52)	oui (60.56-133.36)	0.00	55.00	oui*	oui	7	rond plat



Médicaments	DCI	Fabricant	Sécable (en combien)	conforme			conséquences clinique négatif potentielle			conformité		outil de coupe		diamètre [mm]	forme
				entier	en 2	en 4	entier (%)	en 2 (%)	en 4 (%)	en2 Hors norme [%]	en4 Hors norme [%]	coupé en 2 à la main	coupé en 4 à la main		
<b>Diamicon® MR 60mg</b>	Gliclazide	Servier	oui (2)	oui	oui	non	non (98.58-102.31)	non (94.29-103.87)	oui (50.11-140.85)	0.00	60.00	oui	non	15	ovale
<b>Digoxine® 0,125mg</b>	Digoxine	Sandoz	non	oui	non	non	non (98.18-102.54)	oui (57.99-143.62)	oui (43.29-188.14)	45.00	68.75	oui	oui	6	rond plat
<b>Dilatrend® 6,25mg</b>	Carvédilol	Roche	oui (2)	oui	oui	non	non (99.05-102.65)	non* (80.90-117.15)	oui (61.43-136.86)	7.50	55.00	oui	oui	7	rond plat
<b>Dilzem® 60mg</b>	Diltiazem chlorhydrate	Warner Lambert	oui (2)	oui	oui	non	non (98.83-101.12)	non (91.68-108.69)	oui (64.31-137.79)	7.50	56.25	oui	oui	10	rond plat
<b>Diovan cpr 80mg</b>	Valsartan	Novartis	oui (2)	oui	oui	non	non (95.73-103.48)	non (92.01-106.59)	oui (58.34-134.94)	2.50	53.75	oui*	oui	8	rond plat
<b>Epril® submite 5mg</b>	Enalapril maléate	Sandoz	oui (2)	oui	oui	non	non (97.16-103.38)	non (95.11-104.11)	non (82.16-114.43)	0.00	17.50	oui	non	11	ovale
<b>Esidrex® 25mg</b>	Hydrochlorothiazide	Novartis	oui (2)	oui	non	non	non (98.54-105.06)	oui (72.45-126.54)	oui (59.64-140.78)	30.00	58.75	oui	oui	7	rond plat
<b>Haldol® 1mg</b>	Halopéridol	Janssen-cilag	oui (4)	oui	oui*	non	non (98.24-101.99)	non (84.65-115.52)	oui (50.84-131.00)	10.00	53.75	oui	oui	7	rond plat
<b>Hygroton® 25mg</b>	Chlortalidone	Novartis	oui (2)	oui	non	non	non (99.21-100.71)	oui (70.80-116.16)	oui (60.60-130.53)	52.50	60.00	non	non	7	rond plat
<b>Irfen® 200mg</b>	ibuprofene	Mepha	non	oui	non	non	non (97.42-105.11)	oui (73.22-124.95)	oui (63.32-132.70)	50.00	56.25	non	non	9	rond bombé
<b>Isoptin® 80mg</b>	Vérapamil chlorhydrate	Abbott	oui(2)	oui	non*	non	non (98.38-101.51)	non (91.58-109.07)	oui (78.81-118.05)	12.50	33.75	non	non	9	rond bombé
<b>Lasix® 40mg</b>	Furosémide	Sanofi aventis	oui (2)	oui	non	non	non (95.77-101.47)	oui (69.71-130.75)	oui (58.70-149.07)	17.50	48.75	oui	oui	8	rond plat
<b>Lexotanil® 1,5mg</b>	Bromazépam	Roche	oui (2)	oui	oui	non	non (97.60-102.06)	non (90.81-107.38)	oui (68.67-129.84)	7.50	45.00	oui	oui	9	rond plat
<b>Lisinopril® 5mg</b>	Lisinopril	Mepha	oui (2)	oui	non	non	non (98.04-102.83)	non (82.97-117.96)	oui (63.10-141.04)	22.50	48.75	oui	oui	8	rond plat
<b>Lithiofor® retard 660mg</b>	lithium	Vifor SA	oui (2)	oui	non	non	non (96.87-101.64)	non (86.45-109.55)	oui (15.48-142.15)	32.50	78.75	non	non	16	ovale
<b>Lopresor® 100mg</b>	Métoprolol tartrate	Daiichi- Sankyo	oui (2)	oui	oui	non	non (99.08-100.97)	non (94.31-105.88)	oui (72.80-125.43)	0.00	50.00	non	non	10	rond plat
<b>Madopar® 125mg</b>	Lévodopa, Bensérazide	Roche	oui (4)	oui	oui	oui	non (96.09-103.18)	non (90.94-107.15)	non (89.94-109.68)	5.00	1.25	oui	oui	10	rond bombé
<b>Metolazone® 5mg</b>	Métolazone	Galepharm	oui (2)	oui	non*	non	non (92.79-103.23)	non (87.66-115.92)	oui (58.46-130.98)	12.50	48.75	oui	oui	7	rond plat

*Université de Genève, Faculté des sciences, Section des sciences pharmaceutiques*  
*Travail de recherche en pharmacie hospitalière - Hôpitaux Universitaires de Genève - juin 2013*

Médicaments	DCI	Fabricant	Sécable (en combien)	conforme			conséquences clinique négatif potentielle			conformité		outil de coupe		diamètre [mm]	forme
				entier	en 2	en 4	entier (%)	en 2 (%)	en 4 (%)	en2 Hors norme [%]	en4 Hors norme [%]	coupé en 2 à la main	coupé en 4 à la main		
Nozinan® 25mg	Lévomépromazine	Sanofi aventis	oui (2)	oui	oui	non	non (98.65-100.94)	non (89.05-111.72)	oui (68.26-125.67)	5.00	35.00	non	non	9	rond bombé
Paroxetine® 20mg	Paroxétine	Mepha	oui (2)	oui	oui	non	non (98.87-101.59)	non (94.69-104.11)	oui (71.16-130.04)	0.00	27.50	oui	non	12	ovale
Phenhydantol® 100mg	Phénytoïne	Desitin	oui (4)	oui	oui	oui	non (94.98-102.52)	non (92.05-104.44)	non (86.41-107.78)	5.00	2.50	oui	oui	10	rond bombé
Pravastatine® 20mg	Pravastatine sodique	Sandoz	oui (2)	oui	non	non	non (99.12-101.34)	non (85.54-113.42)	oui (53.60-142.41)	25.00	58.75	oui	oui	11	oblong
Prednisone® 1mg	Prednisone	Streuli	non	oui	oui*	non	non (99.12-101.28)	non (85.86-111.25)	oui (75.79-121.90)	10.00	30.00	non	non	6	rond plat
Primpéran® 10mg	métoclopramide	Sanofi aventis	oui (2)	oui	oui	non	non (98.98-100.80)	non (91.31-108.72)	oui (71.93-136.13)	0.00	52.50	oui*	oui	7	rond plat
Quetiapine® 25mg	Quétiapine	Sandoz	non	oui	non	non	non (98.26-101.60)	oui (76.71-119.97)	oui (42.11-152.54)	47.50	57.50	non	non	6	rond bombé
Remeron® solTab 30mg	Mirtazapine	MSD	non	oui	non	non	non (97.86-102.64)	oui (45.49-152.10)	oui (39.56-191.17)	62.50	77.50	oui	oui	13	rond plat
Remeron® 30mg	Mirtazapine	MSD	oui (2)	oui	non	non	non (98.42-103.12)	non (86.52-113.24)	oui (61.59-126.27)	27.50	51.25	oui	non	10	ovale
Risperdal® 0,5mg	Rispéridone	Janssen-cilag	oui (2)	oui	oui	non	non (97.82-101.88)	non (91.70-106.30)	oui (79.60-123.13)	0.00	25.00	oui	non	9	oblong
Rivotril® 0,5mg	Clonazépam	Roche	oui(2)	oui	non	non	non (97.74-102.37)	oui (67.80-134.94)	oui (47.90-155.47)	30.00	55.00	oui	oui	8	rond plat
Sertraline® 50mg	Sertraline	Sandoz	oui (2)	oui	non*	non	non (97.38-102.01)	non (83.77-115.26)	oui (54.82-136.28)	12.50	56.25	oui	non	10	oblong
Simvastin® 20mg	Simvastatina	Mepha	oui (2)	oui	non*	non	non (96.98-102.60)	non (91.23-109.75)	oui (78.44-120.28)	12.50	22.50	oui	non	11	rond plat
Sintrom® mitis 1mg	Acénocoumarol	Novartis	non	oui	non	non	non (96.18-103.95)	oui (74.88-125.40)	oui (44.88-159.73)	47.50	78.75	oui	oui	5	rond plat
Tegretol CR® 400mg	Carbamazépine	Novartis	oui (2)	oui	oui	non	non (99.00-101.29)	non (95.28-103.31)	oui (31.87-173.01)	0.00	80.00	oui	non	17	oval
Tegretol® 200mg	Carbamazépine	Novartis	oui (2)	oui	oui*	non	non (97.72-101.20)	non (89.63-108.47)	oui (47.73-156.94)	10.00	55.00	oui	oui	9	rond plat
Tegretol® CR 200mg	Carbamazépine	Novartis	oui (2)	oui	oui	non	non (97.35-101.03)	non (95.51-105.00)	oui (23.68-178.66)	0.00	65.00	oui	non	12	ovale
Temesta® expidet orodispersible 1mg	Lorazépam	Pfister	oui (2)	oui	oui	non	non (99.42-100.56)	non (90.05-107.06)	oui (62.20-126.56)	0.00	47.50	oui	oui	11	rond plat

Médicaments	DCI	Fabricant	Sécable (en combien)	conforme			conséquences clinique négatif potentielle			conformité		outil de coupe		diamètre [mm]	forme
				entier	en 2	en 4	entier (%)	en 2 (%)	en 4 (%)	en2 Hors norme [%]	en4 Hors norme [%]	coupé en 2 à la main	coupé en 4 à la main		
<b>Torasemide® 200mg</b>	Torasémide	Sandoz	oui (4)	oui	oui	oui	non (99.42-100.44)	non (95.12-105.28)	non (89.31-109.49)	0.00	7.50	oui	oui	12	rond plat
<b>Tranxilium® Tabs 20mg</b>	Clorazépate dipotassique	Sanofi aventis	oui (4)	oui	oui	non	non (96.94-102.26)	non (95.35-106.11)	oui (69.33-122.39)	0.00	40.00	oui	non	16	ovale
<b>Trittico® 50mg</b>	Trazodone chlorhydrate	Vifor SA	oui (2)	oui	non	non	non (98.97-101.11)	non (85.79-113.04)	oui (69.63-119.35)	30.00	43.75	non	non	9	rond bombé
<b>Valium® 2mg</b>	Diazépam	Roche	oui (2)	oui	non	non	non (98.13-101.64)	non* (80.54-118.91)	oui (55.62-152.76)	25.00	58.75	oui	oui	7	rond plat
<b>Venlafaxine® 37,5mg</b>	Venlafaxine	Sandoz	non	oui	non	non	non (98.74-101.02)	non (84.65-117.04)	oui (65.32-125.87)	32.50	50.00	oui	oui	10	oblong
<b>Voltarene® 50mg</b>	Diclofenac	Novartis	non	oui	non	non	non (98.10-102.85)	non (83.10-113.84)	oui (75.67-133.45)	27.50	28.75	non	non	8	rond bombé
<b>Xanax® 0,25mg</b>	Alprazolam	Pfister	oui (2)	oui	non*	non	non (98.60-101.72)	non (88.22-112.11)	oui (80.41-127.44)	12.50	36.25	oui	non	9	ovale
<b>Zolpidem 10mg</b>	Zolpidem tartrate	Sanofi aventis	oui (2)	oui	oui*	non	non (97.96-102.66)	non (88.23-110.46)	oui (61.58-131.93)	10.00	53.75	oui	non	9	oblong

\*Résultats à la limite de l'acceptabilité

**Annexe 4: Tableau récapitulatif des principaux éléments**
**Tableau 10: Résumé des principaux résultats**

Médicaments	Fabricant	Conforme		Risque potentiel sur la santé		Outils de coupe		sécabilité
		En 2	En 4	En2	En 4	En 2	En 4	
Actos® 30mg	Takeda	-	-	-	-	M	M	0
Aldactone® 25mg	pfister	-	-	-	-	CC	CC	0
Amaryl® 2mg	Sanofi aventis	Ok	-	Ok	-	M	CC	2
Amlodipine® 5mg	Mepha	-	-	-	-	CC	CC	0
Bactrim® forte	Roche	-	-	Ok	-	M	CC	2
Beloc zok® 25mg	AstraZeneca	Ok	-	Ok	-	M	CC	2
Cetirizine® 10mg	Helvepharm	Ok	-	Ok	-	M	CC	2
Ciprallex® 10mg	Lundbeck	Ok	-	Ok	-	CC	CC	2
Citalopram® 20mg	Mepha	Ok	-	Ok	-	M	CC	2
Colchicine® 1mg	Laboratoires Galéniques Vernin	-	-	-	-	M	M	2
Corvaton® forte 4mg	Sanofi aventis	-	-	Ok	-	M	CC	2
Cosaar® 50mg	MSD	Ok	-	Ok	-	M	CC	2
Coversum® N 5mg	Servier	Ok	-	Ok	-	M	CC	2
Daonil® 5mg	Sanofi aventis	Ok	-	Ok	-	M	M	2
Depakine® Chrono 500mg	Sanofi aventis	Ok	-	Ok	-	M	CC	2
Dexamethasone® 1mg	Galepharm	Ok	-	Ok	-	M	M	2
Diamcron® MR 60mg	Servier	Ok	-	Ok	-	M	CC	2
Digoxine® 0,125mg	Sandoz	-	-	-	-	M	M	0
Dilatrend® 6,25mg	Roche	Ok	-	Ok	-	M	M	2
Dilzem® 60mg	Warner Lambert	Ok	-	Ok	-	M	M	2
Diovan® 80mg	Novartis	Ok	-	Ok	-	M	M	2
Epril® submit 5mg	Sandoz	Ok	-	Ok	Ok	M	CC	2
Esidrex® 25mg	novartis	-	-	-	-	M	M	2
Haldol® 1mg	Janssen-cilag	Ok	-	Ok	-	M	M	4
Hygroton® 25mg	Novartis	-	-	-	-	CC	CC	2
Irfen® 200mg	Mepha	-	-	-	-	CC	CC	0
Isoptin® 80mg	Abbott	-	-	Ok	-	CC	CC	2
Lasix® 40mg	Sanofi aventis	-	-	-	-	M	M	2
Lexotanil® 1,5mg	Roche	Ok	-	Ok	-	M	M	2
Lisinopril® 5mg	Mepha	-	-	Ok	-	M	M	2
Lithiofor® 660mg	Vifor SA	-	-	Ok	-	CC	CC	2
Lopresor® 100mg	Daiichi-Sankyo	Ok	-	Ok	-	CC	CC	2
Madopar® 125mg	Roche	Ok	Ok	Ok	Ok	M	M	4
Metolazone® 5mg	Galepharm	-	-	Ok	-	M	M	2
Nozinan® 25mg	Sanofi aventis	Ok	-	Ok	-	CC	CC	2
Paroxetine® 20mg	Mepha	Ok	-	Ok	-	M	CC	2
Phenhydantol® 100mg	Desitin	Ok	Ok	Ok	Ok	M	M	4
Pravastatine® 20mg	Sandoz	-	-	Ok	-	M	M	2
Prednisone® 1mg	Streuli	Ok	-	Ok	-	CC	CC	0
Primpéran® 10mg	Sanofi aventis	Ok	-	Ok	-	M	M	2
Quetiapine® 25mg	Sandoz	-	-	-	-	CC	CC	0
Remeron® solTab30mg	MSD	-	-	-	-	M	M	0
Remeron® 30mg	MSD	-	-	Ok	-	M	CC	2
Risperdal® 0,5mg	Janssen-cilag	Ok	-	Ok	-	M	CC	2
Rivotril® 0,5mg	Roche	-	-	-	-	M	M	2
Sertraline® 50mg	Sandoz	-	-	Ok	-	M	CC	2
Simvastatin® 20mg	Mepha	-	-	Ok	-	M	CC	2
Sintrom® mitis 1mg	Novartis	-	-	-	-	M	M	0
Tegretol® CR 400mg	Novartis	Ok	-	Ok	-	M	CC	2
Tegretol® 200mg	Novartis	Ok	-	Ok	-	M	M	2
Tegretol® CR 200mg	Novartis	Ok	-	Ok	-	M	CC	2
Temesta® expidet 1mg	Pfister	Ok	-	Ok	-	M	M	2
Torasemide® 200mg	Sandoz	Ok	Ok	Ok	Ok	M	M	4
Tranxilium® Tabs 20mg	Sanofi aventis	Ok	-	Ok	-	M	CC	4
Trittico® 50mg	Vifor SA	-	-	Ok	-	CC	CC	2
Valium® 2mg	Roche	-	-	Ok	-	M	M	2
Venlafaxine® 37,5mg	Sandoz	-	-	Ok	-	M	M	0
Voltarene® 50mg	Novartis	-	-	Ok	-	CC	CC	0
Xanax® 0,25mg	Pfister	-	-	Ok	-	M	CC	2
Zolpidem® 10mg	Sanofi aventis	Ok	-	Ok	-	M	CC	2

M : Main, CC : Coupe-Comprimé, Ok : C'est bon, - : Ce n'est pas bon.

### **Annexe 5 : Uniformité de masse et diamètre des comprimés et analyse supplémentaire**

Le tableau ci-dessous donne les résultats obtenus sur l'uniformité de masse selon la taille des comprimés.

**Tableau 11: Conformité au test d'uniformité de masse en fonction du diamètre**

taille [mm]	conforme			Non conforme			Conforme [%]			Non conforme [%]		
	entiers	moitiés	quarts	entiers	moitiés	quarts	entiers	moitiés	quarts	entiers	moitiés	quarts
5	1	0	0	0	1	1	100.00	33.33	0.00	0.00	66.67	100.00
6	3	1	0	0	2	3	100.00	40.00	0.00	0.00	60.00	100.00
7	10	4	0	0	6	10	100.00	44.44	0.00	0.00	55.56	100.00
8	9	4	0	0	5	9	100.00	54.55	0.00	0.00	45.45	100.00
9	11	6	0	0	5	11	100.00	70.00	20.00	0.00	30.00	80.00
10	10	7	2	0	3	8	100.00	60.00	0.00	0.00	40.00	100.00
11	5	3	0	0	2	5	100.00	100.00	33.33	0.00	0.00	66.67
12	3	3	1	0	0	2	100.00	33.33	0.00	0.00	66.67	100.00
13	2	0	0	0	2	2	100.00	40.00	0.00	0.00	60.00	100.00
15	1	1	0	0	0	1	100.00	44.44	0.00	0.00	55.56	100.00
16	2	1	0	0	1	2	100.00	54.55	0.00	0.00	45.45	100.00
17	1	1	0	0	0	1	100.00	70.00	20.00	0.00	30.00	80.00
18	1	1	0	0	0	1	100.00	60.00	0.00	0.00	40.00	100.00
19	1	0	0	0	1	1	100.00	100.00	33.33	0.00	0.00	66.67

## Annexe 6: Comparaisons mains-coupe-comprimés

**Tableau 12: Résumés des résultats de 4 médicaments sélectionnés pour comparer l'outil de coupe**

	comprimé	Coupé à la main			Coupé au coupe-comprimé		
		entier	en2	en4	entier	en2	en4
Venlafaxine®	hors normes [%]	0.00	32.50	50.00	0.00	12.50	41.25
	conforme	ok	x	x	ok	x	x
	Limite supérieure [%]	101.02	117.04	125.87	101.43	116.41	127.71
	Limite inférieure [%]	98.74	84.65	65.32	98.77	84.17	66.76
	effet clinique	ok	ok	x	ok	ok	x
Digoxine®	hors normes [%]	0.00	45.00	68.75	0.00	25.00	46.25
	conforme	ok	x	x	ok	x	x
	Limite supérieure [%]	102.54	143.62	188.14	102.51	112.15	141.41
	Limite inférieure [%]	98.18	57.99	43.29	97.49	81.73	51.90
	effet clinique	ok	x	x	ok	ok	x
Sintram®	hors normes [%]	0.00	47.50	78.75	0.00	55.00	61.25
	conforme	ok	x	x	ok	x	x
	Limite supérieure [%]	103.95	125.40	159.73	104.89	121.86	145.32
	Limite inférieure [%]	96.18	74.88	44.88	96.24	66.05	41.53
	effet clinique	ok	x	x	ok	x	x
Actos®	hors normes [%]	0.00	50.00	76.25	0.00	67.50	63.75
	conforme	ok	x	x	ok	x	x
	Limite supérieure [%]	101.53	124.00	161.81	101.64	120.35	141.35
	Limite inférieure [%]	98.26	78.41	32.89	97.75	62.41	44.89
	effet clinique	ok	x	x	ok	x	x

### Annexe 7: Comparaison entre les outils de coupe

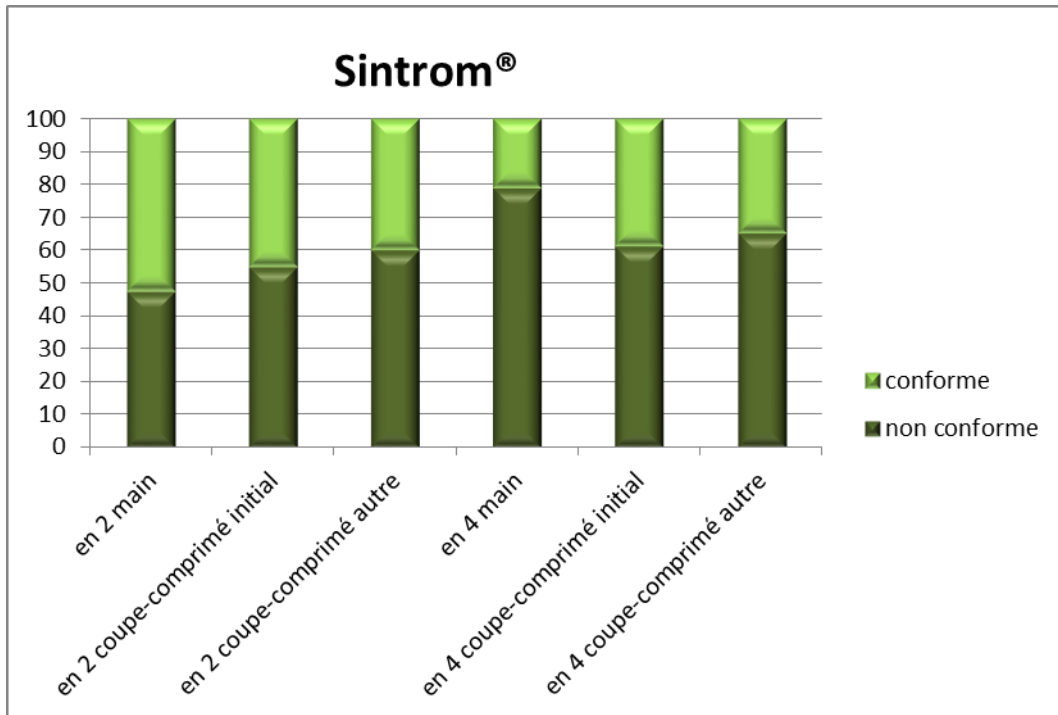


Figure 19: comparaison de la coupe du Sintrom® par la main, et deux coupe-comprimés différents