

L'acénocoumarol, spécialité quadrisécable en conditions réelles d'utilisation: qu'en est-il vraiment ?

Abbassi A. ^{1,2}, Ben Jeddou K. ^{1,2}, Fradi I. ², Hasni N. ^{1,2}, Soussi M.A. ², Ouahchi Z. ^{1,2}

¹ : Service de pharmacie EPS Charles Nicolle ; ² : Faculté de Pharmacie de Monastir

Introduction:

Le fractionnement des comprimés est une pratique largement répandue en thérapeutique afin d'adapter les posologies des médicaments. Cette pratique n'est pas dénuée de risque iatrogène du à un sous dosage ou un surdosage thérapeutique (1,2). Néanmoins, ce risque demeure très redouté lorsqu'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite tel le cas de l'acénocoumarol. Dans ce cadre de problématique, nous avons examiné de plus près la sécabilité de la spécialité correspondante incluse dans la nomenclature hospitalière tunisienne en condition réelle d'utilisation afin d'estimer le risque thérapeutique lié.

Résultats et discussion:

Etude de l'échantillon:

Les paramètres de la distribution sont résumés dans le tableau 1. En comparant les moyennes d'âge entre sous-groupes (hommes-femmes) et (patient-infirmier), nous avons trouvé que:

- Il n'y a pas de différence significative entre les moyennes d'âge des hommes et des femmes ($p=0,274 > 0,05$);
- Il y a une différence significative entre les moyennes d'âge des deux sous-groupes Patient et Infirmier ($p=0,000 < 0,05$) : le sous-groupe Patient est plus âgé. Ceci peut être expliqué par le fait que:
 - Les sujets touchés par des maladies thrombo-emboliques sont plutôt des sujets âgés ;
 - La limite d'âge de retraite qui intéresse les infirmiers (âge de retraite = 60 ans).

Tableau 1: Caractéristiques de l'échantillon et des sous-groupes

	n	Âge moyen (ans)
Echantillon général	60	43,92 ± 16,74
♂	24	46,83 ± 19,61
♀	36	41,97 ± 14,48
Sous-groupe Patient	30	54,23 ± 15,57
Sous-groupe Infirmier	30	33,60 ± 10,36

Etude de la sécabilité au 1/2 :

- La masse moyenne des fractions demies de l'échantillon est de $279,412 \pm 28,306$ mg;
- Il n'y a pas de différence significative entre la masse moyenne de l'échantillon et la valeur théorique de la fraction demie ($p = 0,982 > 0,05$);
- Il n'y a pas de différence significative entre les masses moyennes des fractions demies des deux sous-groupes Patient et Infirmier ($p= 0,795 > 0,05$);

Essai d'uniformité de masse des fractions demies :

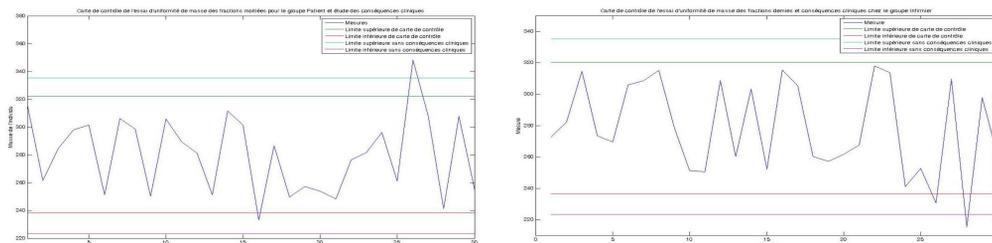


Figure 2: Cartes de contrôle de l'essai d'uniformité de masse des fractions demies (Patient à gauche, Infirmier à droite)

L'essai d'uniformité de masse des fractions quarts est non conforme pour les deux sous groupes. L'estimation du risque clinique est donnée dans le tableau 3.

Tableau 3: Nombre de fractions hors limites pour la sécabilité au 1/2

Groupe	Nombre fractions hors limites d'essai	Nombre de fractions hors limites cliniques
Patient	2	1 (en surdosage)
Infirmier	2	1 (en sous-dosage)

Conclusion:

Les résultats trouvés mettent l'accent sur la nécessité de bien former l'infirmier vis-à-vis de la technique de sécabilité. Dans la même vision, il s'avère indispensable d'adopter des techniques plus précises telles que le fractionnement à la coupe-comprimé. Concernant le patient, dans le but de garantir sa sécurité surtout en ambulatoire, une éducation bien conduite peut s'avérer assez utile. Une solution radicale assez efficace sera d'introduire une spécialité ayant un dosage plus adapté.

Matériel et méthodes:

L'étude s'est déroulée à l'Hôpital Charles Nicolle de Tunis en Juin 2014. Pour étudier la sécabilité, nous avons appliqué l'essai d'uniformité des fractions (demies et quarts). L'étude comporte un effectif de 60 individus, 30 patients et 30 infirmiers, provenant de quatre services médicales. Après fractionnement des comprimés, nous avons procédé à la pesée des fractions à l'aide d'une balance de précision Mettler Toledo XP26 Excellence Plus et à l'estimation du risque clinique potentiel encouru. Une étude statistique est ainsi réalisée en utilisant le logiciel PSPP® permettant de comparer la moyenne de masse à la valeur de référence ainsi que les moyennes des deux groupes (test T de Student).

Détermination de la masse théorique:

La masse moyenne théorique est de $558,656 \pm 6,811$ mg. Les masses moyennes des fractions fixées ainsi que les limites considérées de l'essai d'uniformité de masse des fractions sont résumées dans le tableau 2. Un risque thérapeutique est considéré comme potentiel si la masse de la fraction dépasse $\pm 20\%$ de la masse théorique.

Tableau 2: Les masses moyennes des différentes fractions et les limites tolérées correspondantes

Fraction	n	Masse moyenne (mg)	Limite tolérée (%)
Comprimé entier	20	558,656	5
Fraction demie	30	279,328	15
Fraction quarte	30	139,664	15

Essai d'uniformité de masse des comprimés entiers:

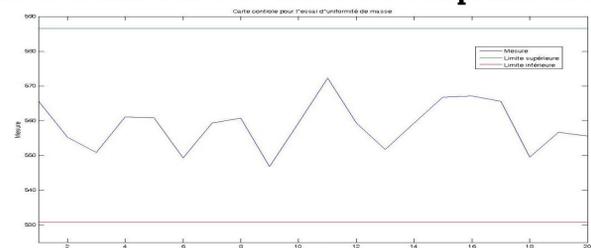


Figure 1: Carte de contrôle de l'essai d'uniformité de masse des comprimés entiers

Conclusion : Aucune mesure n'est hors les limites spécifiées et pas d'aspect de tendance : l'essai d'uniformité de masse sur les comprimés entiers est conforme.

Etude de la sécabilité au 1/4 :

- La masse moyenne des fractions demies de l'échantillon est de $137,073 \pm 18,569$ mg;
- Il n'y a pas de différence significative entre la masse moyenne de l'échantillon et la valeur théorique de la fraction demie ($p = 0,284 > 0,05$);
- Il n'y a pas de différence significative entre les masses moyennes des fractions demies des deux sous-groupes Patient et Infirmier ($p= 0,921 > 0,05$);

Essai d'uniformité de masse des fractions quarts :

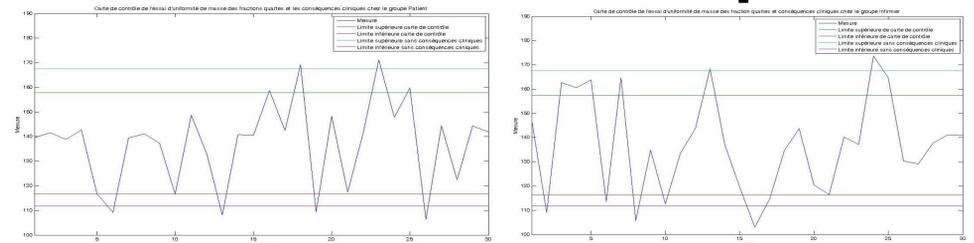


Figure 3: Cartes de contrôle de l'essai d'uniformité de masse des fractions quarts (Patient à gauche, Infirmier à droite)

L'essai d'uniformité de masse des fractions quarts est non conforme pour les deux sous groupes.

L'estimation du risque clinique est donnée dans le tableau 4.

Tableau 4: Nombre de fractions hors limites pour la sécabilité au 1/4

Groupe	Nombre fractions hors limites d'essai	Nombre de fractions hors limites cliniques
Patient	8	6 (2 en surdosage et 4 en sous-dosage)
Infirmier	13	4 (2 en surdosage et 2 en sous-dosage)

Références bibliographiques:

- R. Quinzler et al. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. Eur J Clin Pharmacol. 2006; 62(1065–1073).
- E. van Santena et al. Breaking of scored tablets : a review. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2002; 53(139–145).