

Date de péremption et stabilité des médicaments

L'emploi des médicaments au-delà de leur date de péremption est un problème important, rarement abordé dans la littérature médicale. Certains journaux indépendants se sont penchés sur la réticence des compagnies pharmaceutiques à se préoccuper de la question (1,2).

Des études montrent en effet que certaines formes galéniques demeurent stables après de nombreuses années de stockage et cet article revoit le problème de la fixation d'une date de péremption et de sa pertinence.

Quelles sont les exigences relatives aux essais de stabilité, les lois permettant d'établir la date de péremption? Pourrait-on prolonger le temps d'utilisation d'un médicament? Que signifierait cette prolongation auprès du patient et qui en prendrait la responsabilité? Quels avantages en tireraient un hôpital et la communauté dans son ensemble?

Date de péremption et (in)stabilité des produits

La date de péremption indique qu'un médicament est utilisable jusque-là, non qu'il soit forcément instable au-delà. Il est à noter qu'elle n'est plus applicable une fois l'emballage ouvert. Elle est fixée pour les nouveaux médicaments à 2 ou 3 ans après la date de fabrication.

Le seul rapport de toxicité humaine attribuée à un médicament ayant dépassé la date de péremption concerne l'atteinte tubulaire rénale associée à l'ingestion de

tétracyclines dégradées (3). Par contre, des données provenant de la Food and Drug Administration (FDA) et du Département de la défense des Etats-Unis montrent que pour 96 spécialités, 84% de 1'122 lots stockés, dans leur emballage original intact, étaient stables sur une durée moyenne de 57 mois au-delà de leur date d'expiration (4). De même, une étude chimique et physique de comprimés de captopril, de capsules de flucloxacilline, de lyophilisats de céfoxitine et de comprimés de théophylline stockés dans des conditions normales ou de stress (40 °C, 75% d'humidité relative) a montré que la stabilité perdurait de 1,5 à 9 ans au-delà de leur date de péremption (5). L'amantadine a également été testée sous diverses conditions de stockage et a montré une stabilité d'au moins 25 ans à température ambiante (6). Regenthal rapporte le cas d'une octogénaire qui, voulant mettre fin à ses jours, avait avalé une vingtaine de comprimés d'Asthmo-Kranit® (théophylline, aminopyrine) périmés depuis 35 ans (7). L'analyse quantitative toxicologique sanguine révéla la présence des 2 composés, et celle des comprimés une perte en principe actif avoisinant 10% de la teneur déclarée seulement.

Les préparations liquides sont beaucoup plus instables que les formes solides et tout changement d'aspect doit en interdire l'emploi. Une dégradation du principe actif peut néanmoins se produire même en l'absence de signes visibles, comme le montre l'étude sur les EpiPen® échus (stylets d'adrénaline) (8). Cinq sur sept auto-injec-

teurs d'adrénaline contenaient moins de 90% de la quantité annoncée 10 mois après la date d'expiration, sans présenter ni décoloration ni signe de précipitation. Il y a quelques années, une très faible stabilité rendait déconseillée l'utilisation des comprimés sublinguaux de nitroglycérine après un délai de 6 mois (9). En 1973, la forme galénique a été stabilisée par l'adjonction de polyéthylène glycol et de povidone, ce qui a ralenti la volatilisation de la nitroglycérine et prolongé de 5 ans la durée d'utilisation.

Les préparations ophtalmiques doivent rester stériles et le critère de stabilité relève davantage de la capacité de l'agent conservateur à inhiber la croissance bactérienne que de la dégradation du principe actif lui-même.

Aspects médico-légaux

Dans la législation suisse, l'Ordonnance sur la Pharmacopée traite de la définition et du contenu de la Pharmacopée (10). Cet ouvrage contient les prescriptions relatives à la définition, la fabrication, la préparation, l'examen, la conservation, l'étiquetage et l'utilisation des médicaments, des excipients et des dispositifs médicaux (11). Un chapitre traite spécifiquement de la stabilité et de la stabilisation des médicaments.

Selon la Pharmacopée, la définition de la **stabilité** stipule qu'« un médicament est considéré comme pratiquement stable lorsque, sur un laps de temps déterminé, ses propriétés essentielles ne changent pas ou le font dans des proportions to-

Tableau 1 : définition des types de stabilité selon L'United States of Pharmacopea (USP) (12).

Type de stabilité	Définition
Stabilité chimique	Chaque principe actif conserve son intégrité chimique et sa teneur déclarée.
Stabilité physique	Maintien des propriétés physiques initiales, telles qu'aspect, goût, uniformité, dissolution et pouvoir de remise en suspension.
Stabilité microbiologique	La stérilité ou la résistance au développement microbien est maintenue et les agents antimicrobiens éventuellement présents conservent leur efficacité dans les limites prescrites.
Stabilité thérapeutique	L'effet thérapeutique demeure inchangé.
Stabilité toxicologique	Aucune hausse notable de la toxicité n'est tolérée.

lérables». De plus, il est entendu que le médicament doit être conservé dans des conditions appropriées (température, humidité, exposition à la lumière et récipient de conservation). Pour une substance médicamenteuse dont la teneur ou l'activité passent avec le temps en dessous de la valeur déclarée, cette perte n'est admise que dans la mesure où elle n'affecte pratiquement pas l'effet biologique ou thérapeutique recherché et ne s'accompagne d'aucune variation notable de la toxicité. L'United States of Pharmacopea (USP) définit 5 types de stabilité et les critères correspondants (tableau 1) (12).

Le **délai de péremption** est une date limite jusqu'à l'expiration de laquelle le médicament, conservé dans les conditions prescrites, *garde l'activité biologique et thérapeutique* correspondant à la déclaration de sa teneur en principe actif. Par convention, le dernier jour du mois fixe la date limite (13). Dans le cas où cette date est précédée de la mention « à utiliser avant », on retient le premier jour du mois indiqué. Un médicament est déclaré

périmé lorsque le titre initial en principe actif a diminué de 10%, 5%, voire moins pour des médicaments à faible marge thérapeutique, ou lorsque les produits de dégradation sont toxiques.

Le fabricant établit cette date de péremption à partir d'**études de stabilité en temps réel** ou par extrapolation du résultat d'**études de dégradation accélérée**. La date ainsi déterminée doit toujours être confirmée par les données obtenues dans des conditions normales puisque ces prédictions demeurent grevées de certaines limitations, telles que la survenue d'un mécanisme de dégradation supplémentaire au-delà d'un seuil de température (oxydation) ou en présence d'un adjuvant (transformation polymorphique), un changement de la nature physique de la préparation (liquéfaction), un départ ou une redistribution de l'humidité au sein de la forme galénique (perte d'eau de cristallisation). Les essais accélérés sont toutefois utiles pour apporter une première indication de stabilité pour une préparation pharmaceutique.

Directives internationales, dispositions suisses

L'International Conference on Harmonisation (ICH) s'attache au niveau mondial aux aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments (14). Elle réunit les autorités européennes, dont l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments,¹ étasuniennes et japonaises. Parmi ses directives, l'**ICH Q1** traite des **tests de stabilité** (tableau 2).

Selon **Swissmedic**, le requérant est tenu de proposer une durée de conservation et de la justifier sur la

¹ L'EMEA a été créée par le Conseil de la CEE en 1993. Sa mission principale est la protection de la santé humaine et animale. L'EMEA fonctionne en réseau et coordonne les ressources scientifiques mises à disposition par les autorités nationales des Etats membres de l'UE et des pays de l'EEE-AELE, afin d'assurer une évaluation et supervision des médicaments du plus haut niveau en Europe. L'Agence travaille en étroite collaboration avec des partenaires internationaux, renforçant la contribution de l'UE aux efforts d'harmonisation mondiale.

Tableau 2 : directive ICH-Q1 de L'USP. (14).

Directive	Description des différents tests de stabilité
ICH Q1 A	« Essais de stabilité des nouveaux principes actifs et de leur forme médicamenteuse ». Le déroulement des tests de vieillissement accéléré à effectuer pour le principe actif seul et pour le médicament dans son emballage est expliqué. Des détails concernant la sélection des lots, la fréquence du test, les conditions de stockage, l'évaluation sont stipulés. Ainsi, il est exigé lors de l'enregistrement au minimum 12 mois à 25°C, plus des tests de stress de 6 mois à 30°C et à 40 °C.
ICH Q1 B	« Tests de photosensibilité ».
ICH Q1 C	« Essais de stabilité des nouvelles formes galéniques ».
ICH Q1 E	« Evaluation de la date de péremption ». Elle décrit les critères et les conditions pour l'établir, sans mentionner le nombre d'années que doit durer un essai de stabilité puisque ces directives doivent être applicables à tous les médicaments.

base d'études menées sur une durée équivalente à celle revendiquée. Sur présentation de données complémentaires relatives à la stabilité, le titulaire de l'autorisation peut également demander une prolongation de la durée d'utilisation. Une telle demande est traitée par Swissmedic comme une modification soumise à autorisation, conformément à l'art. 10 de l'O-Med (17.10.01). La remise de données relatives à la stabilité après la délivrance de l'autorisation peut en outre être exigée pour différentes raisons (modification de la formulation, changement de site de fabrication, adaptation des spécifications et des prescriptions d'analyse, etc.). Indépendamment de cela, nombre de fabricants réalisent des études de suivi de la stabilité, en faisant subir à un lot de leurs spécialités une série d'essais à long terme. Il faut préciser que Swissmedic ne vérifie pas ces essais dans le cadre de la procédure d'autorisation. En cas de révision périodique des documents relatifs à la qualité, le titulaire de l'autorisation doit être en mesure de produire pour chaque préparation des documents sur la stabilité probants et conformes à l'état des connaissances scientifiques et techniques en vigueur. Enfin, Swissmedic considère que la survenue d'effets indésirables ou d'intoxications dus à l'utilisation de médicaments périmés reste hypothétique, si bien qu'aucune instruction concrète en la matière n'a été définie. Une recherche de littérature par MedLine montre que le nombre d'accidents dus à la toxicité de médicaments périmés est très faible chez l'homme (3). En résumé, la date de péremption figurant sur les emballages ne reflète la

plupart du temps pas la durée réelle de stabilité mais celle des tests de stabilité conduits par le fabricant.

Problèmes actuels et recommandations pratiques

La date limite d'utilisation doit impérativement figurer sur l'emballage et sur le récipient. Comme signalé ci-dessus, elle ne s'applique qu'à un emballage non ouvert et conservé en conformité avec les conditions spécifiées par le fabricant. Il est donc difficile de prédire la durée d'efficacité des médicaments sans connaître les **conditions de stockage**. Une enquête menée par l'équipe du SAMU de Lille a montré que les températures extrêmes atteintes dans les ambulances, en été comme en hiver, peuvent avoir un effet néfaste sur les médicaments (tableau 3) (15). L'utilisation de valises isothermes protégeant les médicaments des variations de température y est donc recommandée.

Les conditions de stockage sont encore plus aléatoires dans les armoires à pharmacie personnelles, situées pour la plupart dans la salle de bain où le taux d'humidité est important.

À l'hôpital se pose la question de la stabilité de certains curares, qui devraient être conservés au réfrigérateur mais se trouvent néanmoins sur les chariots d'anesthésie. Des études de stabilité à température ambiante précisent le risque réel de dégradation du principe actif (16). L'apposition sur chaque ampoule de ces produits d'une étiquette autocollante mentionnant la date de sortie du réfrigérateur serait souhaitable. De même, une indication doit être notée pour tout mé-

dicament ouvert et risquant une contamination, tels les collyres ou les produits semi-solides à multi-usages. Aucune règle générale ne définit cependant la durée d'utilisation d'un flacon injectable multi-dose après une première ponction et les délais habituels de 24 heures, une ou 2 semaines devraient idéalement être déterminés par des tests microbiologiques. Dans la pratique, on fait la part des coûts et des risques de contamination en tenant compte des mesures de contrôle des infections hospitalières et communautaires.

Il serait donc souhaitable que les fabricants révèlent les résultats des tests de stabilité prolongés pour les médicaments ayant démontré une plus grande stabilité dans le temps, notamment les formes solides, afin que la date de péremption puisse être adaptée. Cela implique bien entendu des démarches administratives que les fabricants ne souhaitent pas assumer, pour des raisons de coûts principalement. Une trop courte durée d'utilisation n'est pourtant pas dans leur intérêt de part les problèmes logistiques (production, stockage, retours des produits échus) qu'elle engendre.

Eviter la stagnation des médicaments : bonnes pratiques cliniques

La plupart des médicaments qui stagnent dans nos armoires à pharmacie ne sont que rarement utilisés ou, s'ils le sont, souvent à mauvais escient. Une étude lausannoise a analysé les coûts des médicaments qui « dorment » dans les maisons de personnes âgées, arrivant à une moyenne de CHF 480.- par pa-

Tableau 3 : exemples de modifications dues à la température.

T °C	Médicament	Effet néfaste observé
0 °C	Soludécadron® dexaméthasone solution injectable.	Précipitation.
> 25 °C	Solumédrol® méthylprednisone en solution injectable.	Baisse de la concentration en principe actif.
> 30 °C	Aspégic® acide acétylsalicylique en poudre.	Injection iv ou im douloureuse de part la dégradation de l'acétylsalicylate de lysine et acide acétylsalicylique.
40 °C	Bicarbonate de sodium.	Dégazage du CO ₂ avec altération du produit.

tient (17). Il faut donc insister pour que soient prescrits les plus petits emballages disponibles, comprenant idéalement le nombre exact d'unités thérapeutiques nécessaires au traitement. Par ailleurs, il est nécessaire d'avertir les patients des dangers inhérents au réemploi de médicaments en automédication.

Un médicament échu l'est pour tous. Dans l'aide médicamenteuse humanitaire, l'envoi de médicaments non utilisés (MNU) en petites quantités pose de nombreux problèmes logistiques, relatifs au tri, à la destruction, la langue dans laquelle est rédigée la notice et l'adéquation avec le besoin réel. Depuis le 1^{er} avril 2000, « Pharmaciens sans Frontières » a adopté une nouvelle politique qui prône d'abandonner l'envoi de médicaments récupérés et privilégie l'utilisation prioritaire des médicaments essentiels génériques. Il est toutefois possible de ramener ses médicaments non utilisés aux pharmacies de ville, notamment à Genève, qui les relayent à « Pharmaciens du Cœur », où ils sont triés et mis à disposition des personnes vivant dans la précarité. Ces dernières peuvent ainsi en profiter par le biais de leur pharmacie, sur présentation d'une ordonnance provenant du Département de médecine communautaire des HUG.

La pharmacie de l'hôpital ne peut prendre la responsabilité d'apporter de nouvelles dates de péremption. Une gestion rigoureuse des stocks au sein des unités de soins permet par contre de recycler les médicaments au sein de toute l'institution. Il s'agit par là de mettre en adéquation le stock avec la consommation réelle des unités de soins et de mieux gérer les dates de péremption. On peut de la sorte réaliser des économies certaines avec les médicaments non ouverts et peu utilisés, la recirculation des emballages entamés ainsi que ceux arrivant à échéance.

Que retenir ?



En l'état actuel de la législation et des connaissances, la date de péremption officiellement reconnue doit être respectée et un médicament échu ne doit pas être utilisé. Il est par contre nécessaire d'inciter les autorités d'enregistrement à modifier les exigences médico-légales en la matière. Prescrire des emballages de médicaments adéquats, comprenant idéalement le bon nombre d'unités thérapeutiques, et imposer aux fabricants

l'adaptation des dates de péremption permettrait d'optimiser l'utilisation des médicaments et de lutter plus efficacement contre le gaspillage.

Références:

1. Medical Letter, 2002, 24 (24).
2. Medical Letter, 1996, 18 (17).
3. Frimpter, JAMA, 1963, 184 : 111.
4. Taylor, DFA Science Forum Poster Abstract, 2002.
5. Stark, Pharm J, 1997, 258 : 637.
6. Scholtissek, Antiviral Res, 1998, 38 : 213.
7. Regenthal, Hum Exp Toxicol, 2002, 21 : 343.
8. Simons, J Allergy Clin Immunol, 2000, 105 : 1025.
9. Kutsop, Am J Hosp Pharm, 1986, 43 : 2144.
10. Ordonnance sur la Pharmacopée (Opha).
11. Conseil de l'Europe, Pharmacopée Européenne 4, 2002.
12. United States Pharmacopeial Convention, United States of Pharmacopea 26, 2002.
13. <http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo/cappinfo07.pdf>
14. www.ich.org
15. Nicolle, Bulletin CRIM, 1998, 80.
16. Trissel, Handbook on Injectable Drugs, 12 ed, 2003.
17. Wasserfallen, Ann Pharmacother, 2003, 37 : 731.

La rédaction remercie Mme I. de Giorgi de sa contribution à ce numéro.

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules.

Rédacteur responsable : Dr. J. DESMEULES – E-mail : Jules.Desmeules@hcuge.ch

Comité de rédaction : Prof. J. BIOLLAZ, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'Evaluation et de Coordination des Soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de Pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. C. LUTHY, Clinique de Médecine interne de Réhabilitation, Genève. Dr. M. NENDAZ, Clinique de Médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Unité de Psychopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de Gérontopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève.

Secrétariat de rédaction : Mme F. Morel, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. 022 382 99 32 - Fax 022) 382 99 40 - Email : Florence.Morel@hcuge.ch.

Administration et abonnements : Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4. Tél. 022 702 93 22 - Fax 022 702 93 55 - E-mail : Abonnements@medhyg.ch.
CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel : Suisse FS 35.-, étranger FS 70.- (étudiants et assistants : FS 25.-).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2003 -Genève