

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b>	<b>2</b>
<b>1 Généralités</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Date de péremption</b>	<b>3</b>
1.1.1 Définition	3
1.1.2 Etudes de stabilité	4
<b>1.2 Dégradation d'un médicament et contamination microbienne</b>	<b>6</b>
1.2.1 Rôles des excipients	6
1.2.1.1 Les conservateurs	7
1.2.2 Rôles du conditionnement	9
1.2.3 Cas particulier des préparations parentérales	12
1.2.3.1 Définition	12
1.2.3.2 Propriétés	12
<b>1.3 Conditions de stockage et de conservation des médicaments</b>	<b>14</b>
1.3.1 Mise au point sur la conservation des médicaments en cas de vague de chaleur [4]	14
1.3.2 Médicaments et froid	16
<b>2 Etude menée au SAMU 34 sur la stabilité des médicaments</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Conditions de conservation des médicaments du SAMU 34</b>	<b>17</b>
2.1.1 Méthode	17
2.1.2 Résultats	17
<b>2.2 Données sur la stabilité des médicaments en cas d'exposition à des conditions extrêmes de température</b>	<b>20</b>
2.2.1 Méthode	20
2.2.2 Résultats	21
2.2.3 Discussions	23
<b>2.3 Températures de stockage des médicaments dans les véhicules d'intervention du SAMU 34</b>	<b>24</b>
2.3.1 Méthode	24
2.3.2 Résultats	26
2.3.3 Discussions	33
<b>CONCLUSION</b>	<b>38</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>39</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>41</b>
Annexe 1 : protocole PHA/990526 sur les « médicaments et le froid »	
Annexe 2 : exemple de courrier envoyé aux laboratoires	
Annexe 3 : caractéristiques techniques des appareils de mesure	
Annexe 4 : Variations de température enregistrées dans la VL et l'hélicoptère durant la première période de mesure	

## **INTRODUCTION**

**T**out médicament, en vue de l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché, doit répondre à trois critères essentiels : efficacité, sécurité et aussi qualité. Les laboratoires-fabricants définissent des recommandations de conservation pour chacun de leur produit afin de garantir cette qualité. Dans les services d'aide médicale urgente qui travaillent en secteur pré-hospitalier, les médicaments, principalement sous forme injectables, sont exposés, été comme hiver, à des conditions thermiques qui excèdent ces recommandations et le SAMU 34, comme la majorité des SAMU de France, ne peut pas contrôler, faute de moyens, la température des sacs et casiers contenant ces produits.

Le second stage de cette cinquième année hospitalo-universitaire a été effectué d'avril 2004 à septembre 2004 dans le service SAMU-urgences dirigé par le docteur BENATIA Pierre, au CHU Lapeyronie à Montpellier et plus précisément dans l'unité fonctionnelle du SMUR dont le chef est le docteur DUMOND Richard.

Dans une première partie, nous aborderons quelques généralités sur la stabilité et la conservation des médicaments, puis, dans une seconde partie, nous allons voir l'étude qui a été menée au SAMU 34.

# 1 Généralités

## 1.1 Date de péremption

### 1.1.1 Définition

La détermination de la date de péremption d'un médicament s'effectue à partir d'études de dégradation accélérée et d'études de stabilité en temps réel (*cf paragraphe 1.1.2*). En règle générale, un médicament est déclaré périmé lorsque le titre initial en principe actif a diminué de 10% [1]. Ce chiffre, défini par un consensus international, peut être abaissé à 5%, et parfois moins, lorsque les produits de dégradation sont très toxiques (cas des tétracyclines) ou lorsque la marge thérapeutique est étroite (anticancéreux, théophylline, digoxine ...). Les médicaments nouvellement commercialisés ont une date de péremption généralement limitée à 2 ans, même si les études de dégradation suggèrent une stabilité plus longue. Au-delà de cette période, ce sont les études effectuées en temps réel qui peuvent permettre une extension de la durée d'utilisation. Cette durée ne peut excéder 5 ans pour des raisons réglementaires [2]. Ainsi définie, la date de péremption n'indique pas nécessairement que le médicament n'est plus stable après cette période, mais que le médicament est encore utilisable à la date indiquée.

La date limite d'utilisation des spécialités pharmaceutiques doit obligatoirement figurer sur l'emballage extérieur et/ou sur le produit (article R5266-14 CSP<sup>1</sup>). Généralement, cette date n'est formulée qu'en termes de mois et d'années ; par convention, c'est le dernier jour du mois de l'année indiquée qui fait office de date butoir. Dans le cas où cette date est précédée de la mention « à utiliser avant », il faut alors évidemment retenir le premier jour du mois indiqué.

La date de péremption permet de garantir que le médicament est encore stable à la date indiquée, pour autant que les conditions de conservation aient été respectées. Après la date de péremption, il ne peut plus être utilisé et doit être retourné à la pharmacie pour destruction.

---

<sup>1</sup> Code de la Santé Publique

### 1.1.2 Etudes de stabilité

La stabilité d'un médicament peut être définie comme son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiées pendant toute sa durée de validité [3]. La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend de paramètres extrinsèques (température, humidité et lumière) et intrinsèques. Parmi ces derniers, il faut différencier les facteurs liés aux matières premières, à la forme pharmaceutique et au conditionnement.

Il existe deux types d'études de stabilité [3] :

- les études de dégradation accélérées, destinées à augmenter la vitesse de dégradation chimique ou physique d'un médicament en le soumettant à des conditions de stockage extrêmes dans le cas du programme officiel des études de stabilité,
- les études de stabilité en temps réel : étude expérimentale des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un médicament pendant sa durée de validité et d'utilisation prévue et au-delà, dans des conditions de stockage prévues pour le marché auquel il est destiné.

L'OMS a défini quatre grandes zones climatiques, les fabricants devant adapter leurs études au marché visé. Ces régions sont :

- ↪ Zone I : climat tempéré
- ↪ Zone II : climat sub tropical avec possibilité de forte humidité
- ↪ Zone III : climat chaud et sec
- ↪ Zone IV : climat chaud et humide

Les conditions climatiques moyennes rencontrées dans ces zones ainsi que les conditions de stockage dérivées pour les études de stabilité en temps réel sont présentées dans le tableau suivant tiré de la référence [3].

Zone climatique	Mesures à l'air libre		Mesures en entrepôt		Conditions dérivées	
	°C	% HR	°C	% HR	°C	% HR
I	10,9	75	18,7	45	21	45
II	17,0	70	21,1	52	25	60
III	24,4	39	26,0	54	30	35
IV	26,5	77	28,4	70	30	70

La zone I ne comporte que quelques pays, il est donc conseillé aux fabricants désirant commercialiser un produit sous les climats tempérés de concevoir leurs études de stabilité en fonction des conditions dérivées de la zone climatique II, qui correspondent également aux températures et humidités spécifiées dans les recommandations ICH (International Conference of Harmonization).

On entend par modification importante de la stabilité :

- baisse de 5% de la teneur en principe actif par rapport à la valeur initiale, avec pour conséquence un sous-dosage entraînant par exemple des résistances en cas de traitement antibiotique,
- présence de tout produit de dégradation spécifié en quantité supérieure par rapport aux spécifications (risque toxique ou d'inactivation),
- pH en dehors des valeurs spécifiées,
- vitesse de dissolution de 12 comprimés ou capsules inférieure aux limites spécifiées avec pour conséquence une éventuelle diminution de la biodisponibilité,
- spécifications relatives à l'apparence et aux propriétés physiques non respectées.

Les essais en conditions d'humidité relative élevée sont très intéressants pour les emballages semi-perméables car le risque de dégradation est beaucoup plus élevé. Les études de stabilité sont donc un paramètre capital à prendre en compte lors des approvisionnements en médicaments et cela pour deux raisons principales :

- les conséquences d'une mauvaise stabilité sont graves en termes d'inactivité ou de toxicité,
- la stabilité ne peut pas être évaluée par un contrôle qualité du produit fini à réception.

## **1.2 Dégradation d'un médicament et contamination microbienne**

La dégradation d'un médicament au cours du temps correspond à une perte de stabilité du principe actif et/ou des excipients ; elle est fonction des caractéristiques physico-chimiques de ces constituants et des conditions de conservation.

Les principaux processus de dégradation sont l'hydrolyse, l'oxydation et la photodégradation. Par conséquent, les facteurs responsables de la dégradation des médicaments sont l'oxygène, l'eau, la lumière et la température : une augmentation de la température entraîne une augmentation de la vitesse d'hydrolyse et une accélération des phénomènes d'oxydation.

La dégradation d'un médicament peut conduire à une diminution de l'efficacité thérapeutique et, parfois, à la formation de produits à l'origine d'effets indésirables ou toxiques. Cependant, rares sont les observations de toxicité liée à l'utilisation d'un médicament au-delà de sa date de péremption. Il a été rapporté par exemple dans la littérature une lésion du tubule rénal provoquée par l'emploi de tétracycline dégradée [1].

Pour protéger certains médicaments très sensibles, les fabricants utilisent divers procédés ou adjuvants (conservateurs, dessiccateurs, flacons colorés ou opaques, ...).

### **1.2.1 Rôles des excipients**

Selon la pharmacopée européenne 4<sup>ème</sup> édition, un excipient répond à la définition suivante : « tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la

composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients.».

Les excipients utilisés en pharmacie sont extrêmement nombreux, ce qui s'explique, d'une part, par la diversité des caractéristiques physiques et chimiques des principes actifs, dont ils doivent être les auxiliaires, et, d'autre part, par la variété des rôles qu'ils ont à jouer.

Ceux-ci sont de trois sortes. Il leur est demandé par exemple d'améliorer l'efficacité du principe actif mais aussi, et c'est ce qui nous intéresse, d'assurer la stabilité et par conséquent la conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée : c'est le cas des conservateurs : antiseptiques, antifongiques, antioxygènes, chélatants, etc. et aussi des acides, bases et tampons qui permettent l'ajustement du pH.

Une seule propriété est commune à tous les excipients : **l'inertie**.

- Inertie vis-à-vis du principe actif.
- Inertie vis-à-vis du matériau de conditionnement.
- Inertie vis-à-vis de l'organisme (sauf les excipients à effet notoire).

### 1.2.1.1 Les conservateurs

La réglementation de l'utilisation des conservateurs dans la fabrication des médicaments est actuellement en pleine évolution ; elle va dans le même sens que celle des autres excipients : leur introduction dans la composition d'un médicament doit être justifiée cas par cas.

Cela est actuellement précisé pour les antioxydants et pour les conservateurs antimicrobiens qui sont utilisés pour augmenter la durée de vie des médicaments, en retardant l'oxydation des principes actifs et des excipients pour les premiers et en réduisant la prolifération microbienne pour les seconds. Ces substances, par certaines de leurs fonctions chimiques, ont des propriétés agressives vis-à-vis des cellules vivantes et ne sont donc pas sans risques. C'est pourquoi leur addition doit :

- Etre justifiée quant à leur utilité et leur efficacité ;
- Etre contrôlable dans le produit fini ;
- Etre indiquée sur l'étiquetage ;

- Etre d'une innocuité démontrée.

Au cours du développement pharmaceutique, le fabricant doit prouver la compatibilité physique et chimique du conservateur avec les autres constituants du médicament et surtout la nécessité de son introduction dans la formule. La prévention d'un changement de couleur au cours de la conservation, par exemple, ne peut être un motif suffisant. La concentration, elle aussi, doit être justifiée du double point de vue de l'efficacité et de la sécurité. Tout choix doit être orienté par des données bibliographiques résultant d'études scientifiques ou de l'expérience. Le nom du conservateur et sa concentration doivent figurer sur l'étiquette.

#### **1.2.1.1.1**     *Les antioxydants*

On ne doit pas avoir recours à des antioxydants sans avoir prouvé que leur emploi ne peut être évité, même en améliorant les conditions de fabrication, en conservant le produit à l'abri de la lumière ou en évitant certaines impuretés qui accélèrent l'oxydation.

L'efficacité d'un antioxydant varie avec son mécanisme d'action, la nature des autres constituants du médicament, sa concentration et le moment de son addition en cours de fabrication. Elle doit être démontrée en mesurant l'extension de la dégradation dans des conditions normales, avec et sans antioxydant. De plus, il est important de contrôler que l'antioxydant ajouté remplit son rôle protecteur pendant toute la durée de vie prévue pour le médicament.

#### **1.2.1.1.2**     *Les conservateurs antimicrobiens*

On peut ajouter des conservateurs antimicrobiens ( exemple du chlorure de benzalkonium ) dans le cas des préparations pharmaceutiques qui n'ont pas, elles mêmes, des propriétés antimicrobiennes suffisantes pour se protéger de la prolifération de microorganismes qui, dans des conditions normales de conservation et d'emploi, pourraient conduire à un danger pour le patient ou à un risque d'altération de la préparation.

Les préparations à plus grand risque de contamination sont celles qui comportent une phase aqueuse.

L'efficacité d'un conservateur antimicrobien peut être accru ou diminué par les autres constituants d'un médicament ainsi que par le récipient et son mode de fermeture. Son contrôle doit donc être effectué sur le produit fini et, si possible, dans son récipient définitif. Les conditions de conservation (emballage et température) qui ont une influence sur la prolifération microbienne, doivent être précisées.

Cas des médicaments stériles multidoses : la stabilité du conservateur dans des conditions simulées d'emploi doit être démontrée. Au besoin, il faut vérifier son efficacité après conservation en récipient entamé et ceci à différents stades de la durée de vie du médicament. Ceci concerne en particulier les préparations injectables et les collyres multidoses.

Lorsqu'il y a incompatibilité entre les conservateurs antimicrobiens et le produit, et que celui-ci n'a pas lui-même un pouvoir antimicrobien suffisant, il faut renoncer au récipient multidose.

## 1.2.2 Rôles du conditionnement

Le conditionnement ou emballage d'un médicament se compose de différents éléments dont les principaux rôles sont les suivants :

- ☞ **Rôle de protection.** Le conditionnement doit assurer la conservation du médicament jusqu'au moment de l'utilisation. L'élément essentiel de cette protection est évidemment le récipient qui se trouve en contact direct avec le médicament, mais l'emballage extérieur et les éléments de bouchage et de calage interviennent aussi.
- ☞ **Rôle fonctionnel.**
- ☞ **Rôle d'identification et d'information (étiquetage, notice, précautions à prendre, ...)** .

Le verre est le matériau de conditionnement le plus utilisé du fait de ses propriétés particulières (dureté, transparence, stabilité, inertie chimique, ...), mais il n'est pas sans inconvénients (fragilité, densité, encombrement, ...). La transparence aux rayons visibles est, en général, un avantage dans le conditionnement

pharmaceutique : elle permet d'apprécier la limpidité des solutions, c'est pourquoi on recommande très vivement l'emploi du verre incolore pour les ampoules de préparation injectable. Elle permet aussi d'observer les changements d'aspect du médicament, changements qui sont des preuves d'altérations. En revanche, dans certains cas, on a intérêt à protéger le contenant contre les effets de la lumière qui favorise certains processus chimiques de dégradation.

D'une manière générale, les propriétés essentielles demandées à un matériau de conditionnement sont les suivantes :

- ☞ Posséder une résistance physique suffisante tout en étant aussi léger et aussi peu encombrant que possible ;
- ☞ Être imperméable aux constituants du médicament ;
- ☞ Isoler le médicament des facteurs extérieurs qui pourraient nuire à sa conservation (air, humidité, lumière) ;
- ☞ Être inerte vis-à-vis du contenu : les échanges (dissolution ou réactions chimiques) entre contenant et contenu doivent être aussi faibles que possible ;
- ☞ Être, qualité primordiale, d'une innocuité absolue.

Le conditionnement, comme le médicament, subit un grand nombre d'essais permettant de garantir sa qualité. A titre d'exemple, on peut en citer deux :

- ☞ **Essais de transparence** : dans certains cas, une transparence suffisante est recherchée pour pouvoir contrôler la limpidité et la bonne conservation du contenu. Dans d'autres cas, le conditionnement doit protéger le médicament contre les rayonnements néfastes. La perméabilité aux divers rayonnements est donnée par le spectre d'absorption d'un échantillon du matériau étudié.
- ☞ **Essais de conservation (essais climatiques et essais de vieillissement accéléré)** : pour ces essais, on fait subir aux matériaux de conditionnement des variations de température, de pression, d'éclairage et d'humidité pendant des temps plus ou moins longs. Après ces différents traitements, on vérifiera que les qualités d'origine se sont bien conservées, par les essais physiques et chimiques. Les articles de conditionnement pour produits stériles

doivent évidemment conserver leurs propriétés d'origine après le traitement stérilisant : chaleur, rayonnement ou gaz.

Lors d'une mise au point de médicament nouveau, il y a évidemment un essai qui s'impose, c'est celui de la *bonne conservation des principes actifs dans le conditionnement choisi*. C'est d'après les résultats de cet essai que sera fixée la date limite d'utilisation du médicament.

### **Cas particulier des récipients :**

Le récipient pour usage pharmaceutique est un dispositif qui contient ou qui est destiné à contenir un produit et qui est, ou peut être, en contact direct avec celui-ci. La fermeture fait partie du récipient.

Il est conçu pour permettre le prélèvement du contenu de façon appropriée à l'emploi auquel il est destiné. Il protège le contenu de l'environnement à des degrés variables selon la nature du produit et les risques auxquels il est exposé, tout en limitant la perte des composants.

Le récipient n'exerce sur le contenu aucune action physique ou chimique susceptible d'altérer sa qualité au-delà des limites tolérées par les prescriptions officielles.

Au SAMU, les récipients utilisés sont pour la grande majorité en verre, la voie d'administration parentérale étant prédominante. La stabilité chimique des récipients de verre pour usage pharmaceutique est exprimée par la résistance hydrolytique. On entend par résistance hydrolytique celle offerte par le verre à la cession de substances minérales solubles dans l'eau. Cette résistance est évaluée par le titrage de l'alcalinité de la solution. Selon leur résistance hydrolytique, les récipients de verre sont classés en différents types ( I pour un verre à résistance hydrolytique élevée jusqu'à IV pour un verre de faible résistance hydrolytique.).

Les récipients de verre, coloré ou non, peuvent être utilisés pour des préparations pour usage non parentéral. Les récipients de verre incolore sont habituellement utilisés pour les préparations pour usage parentéral, sauf dans le cas des préparations sensibles à la lumière où ils peuvent être de verre coloré. Il est recommandé que tous les récipients en verre pour les préparations liquides et pour les poudres pour usage parentéral permettent l'examen visuel du contenu.

Les récipients de verre peuvent être soumis à divers traitements de leur surface interne pour améliorer la résistance hydrolytique, conférer des propriétés d'hydrophobie, etc.

### **1.2.3 Cas particulier des préparations parentérales**

Dans un service comme le SAMU, le stock de médicaments se compose en grande partie de préparations injectables. Il est donc nécessaire de rappeler quelques notions importantes au sujet de ce type de préparation.

#### **1.2.3.1 Définition**

Les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain ou animal. Elles sont préparées par des méthodes visant à assurer leur stérilité et à empêcher l'introduction de contaminants, la présence de pyrogènes et la croissance de microorganismes. Elles peuvent nécessiter l'emploi d'excipients, par exemple pour assurer l'isotonie au sang, ajuster le pH, augmenter la solubilité, permettre la conservation d'un principe actif, assurer une action antimicrobienne. Les récipients doivent être constitués, dans la mesure du possible, d'un matériau suffisamment transparent pour permettre la vérification visuelle de l'aspect du contenu et doivent répondre aux exigences de la pharmacopée.

#### **1.2.3.2 Propriétés**

Les préparations injectables doivent répondre à un certain nombre d'exigences. Les principaux contrôles concernent la *limpidité* pour les solutions, la *pression osmotique*, la recherche des substances pyrogènes essentiellement dans les solutions pour perfusion et enfin la stérilité qui concerne toutes les préparations injectables.

##### **1.2.3.2.1 *Limpidité et contrôle optique***

Le contrôle optique d'une préparation injectable comprend d'une part le contrôle de son aspect, de sa coloration en particulier, et d'autre part le contrôle de sa limpidité.

Une modification de l'*aspect* initial est un signe d'altération d'une préparation. Très souvent dans les solutions injectables, l'apparition d'une coloration anormale est facile à détecter par un examen visuel du récipient sur fond blanc. Pour les solutions colorées, les changements de couleurs sont détectés par comparaison avec un témoin et éventuellement avec une gamme étalon appropriée ou même à l'aide d'un électrophomètre. Dans le cas des récipients en verre, l'emploi du verre incolore rend plus facile ce contrôle.

Le *contrôle de la limpidité* ne concerne évidemment que les solutions injectables. D'après la pharmacopée, les solutions pour usage parentéral, *examinées dans des conditions appropriées de visibilité, sont limpides et pratiquement exemptes de particules.*

#### 1.2.3.2.2 *Origines et inconvénients des particules*

Les substances étrangères qui risquent de se trouver en suspension dans des solutions injectables si des précautions suffisantes ne sont pas prises, sont très diverses. Les unes sont apportées par les récipients, d'autres sont introduites pendant le remplissage, d'autres apparaissent au cours de la conservation et d'autres enfin ne viennent souiller la préparation qu'au moment de l'injection. Le fait étant admis qu'il n'y a pas de solution totalement dépourvue de particules, le problème est de savoir si celles-ci peuvent être nocives par voie parentérale (micro-organismes vivants mis à part). Des chocs graves et même mortels ont été signalés après des injections de substances qui avaient précipité sous forme de cristaux aux arêtes acérés mais cela est tout à fait exceptionnel et des essais sur l'animal n'ont pas permis d'expliquer le phénomène produit.

On peut dire actuellement que les accidents dus aux particules dans les solutions injectables sont extrêmement rares mais on ne peut pas dire qu'elles sont sans inconvénients. Le fabricant de solutions injectables doit donc sans cesse améliorer ses méthodes de fabrication afin d'en réduire le nombre au minimum, qu'il s'agisse de particules visibles ou invisibles.

### **1.3 Conditions de stockage et de conservation des médicaments**

#### **1.3.1 Mise au point sur la conservation des médicaments en cas de vague de chaleur [4]**

Avant toute autorisation de mise sur le marché (AMM), tous les médicaments sont soumis à des essais de stabilité dans des conditions standardisées et internationalement reconnues. La durée et les conditions de conservation des médicaments sont fixées en fonction des résultats de ces essais de stabilité. Les conditions particulières de conservation figurent sur le conditionnement des médicaments : médicaments à conserver entre +2 et 8°C ou médicaments à conserver à une température inférieure à 25 ou à 30°C. Certains médicaments peuvent ne pas avoir de mentions particulières de conservation. En absence de mentions spécifiques, c'est la conservation à température ambiante qui prévaut (la température ambiante s'entend pour un climat continental).

En cas d'exposition à la chaleur, soit lors d'une période de canicule, soit lors de transport dans des conditions où la température n'est pas contrôlée ou maîtrisée, des recommandations, émises par l'AFSSAPS le 29 avril dernier [4], ont été faites :

- **Médicaments à conserver entre +2 et +8°C**

La conservation de ces médicaments s'effectue généralement dans des réfrigérateurs ou dans des chambres froides. La canicule sera donc sans conséquence sur leur stabilité si les conditions de conservation sont bien respectées et que le médicament est sorti du réfrigérateur quelques minutes avant son utilisation.

En cas de température extérieure élevée, il est recommandé de les utiliser assez rapidement une fois sortis du réfrigérateur.

- **Médicaments à conserver à une température inférieure à 25 ou à 30°C**

Ces conditions de conservation imposent une limite supérieure de tolérance pour la température à laquelle les médicaments peuvent être exposés. Toutefois, le dépassement ponctuel (quelques jours à quelques semaines) de ces températures n'a pas de conséquence sur

la stabilité ou la qualité de ces médicaments. En effet, pour pouvoir bénéficier de ces conditions de conservation, il aura été démontré qu'après exposition de plusieurs semaines à une température constante régulée et contrôlée de 40°C, les médicaments ne se dégradent pas. Ainsi, quelques jours d'exposition du médicament à des températures supérieures à 30°C seront sans effet sur la qualité du médicament. En effet, lors d'une canicule, les températures ambiantes ne se situent pas constamment à 40°C, et par ailleurs la température atteinte au cœur du médicament reste inférieure dans la majorité des cas à la température ambiante grâce à la limitation des échanges thermiques qu'apportent l'emballage et le lieu de stockage qui sont généralement clos.

- ***Médicaments à conserver à température ambiante (ne comportant aucune mention particulière de conservation)***

Ces médicaments ne craignent pas une exposition aux températures élevées, telles qu'observées pendant les périodes de canicule. En effet, pour ces médicaments, il a pu être démontré dans les essais de stabilité, qu'ils ne se dégradent pas lorsqu'ils sont exposés à des températures de 40°C pendant 6 mois. Ainsi, et pour les mêmes raisons qu'exposées ci-dessus, ces médicaments ne craignent pas les températures qui peuvent être atteintes dans les sites de stockage en cas de canicule. Ces recommandations sont valides pour des conditions de conservation habituelles des médicaments (armoire à pharmacie, entrepôt normalement ventilé).

- **Cas particuliers : utilisation dans les véhicules sanitaires d'urgence**

Lors de stockage/conservation/transport et utilisation dans des véhicules sanitaires, **la température peut dépasser les 40°C**. Ce dépassement est particulièrement à risque pour les médicaments en solution (les échanges thermiques avec l'air ambiant et la montée en température sont beaucoup plus rapides pour une solution que pour une forme solide) et les médicaments pour lesquels les conditions de

conservation imposent une température ne devant pas dépasser 25°C. Compte tenu de la relative fragilité de ces produits, il est à craindre qu'une exposition non contrôlée à une température élevée et pour un temps d'exposition plus ou moins variable, entraîne une dégradation potentielle conduisant à une perte probable d'activité, voire à la formation de produits de dégradation qui pourraient être potentiellement toxiques. Aussi, **à titre de précaution**, il est recommandé, lors des **périodes de fortes chaleurs**, d'*adopter des conditions optimisées de conservation* de ces produits (par exemple disposer d'emballages isothermes qui réduiraient les échanges thermiques) et/ou, lorsque il n'est pas possible de garantir leur conservation dans les conditions optimales, de *procéder de façon régulière au remplacement des produits* ainsi exposés.

### 1.3.2 Médicaments et froid

Le stockage au réfrigérateur est une réponse à une faible stabilité de certains médicaments. Afin de garantir une qualité optimale jusqu'au moment de l'administration au patient, un certain nombre de règles doivent être respectées.

Pour éviter une dégradation des médicaments, un maintien de la chaîne du froid doit être assuré tout au long du flux allant du fabricant au patient, en passant par la pharmacie des hôpitaux et la pharmacie d'unité. Arrivés dans l'unité de soin, les médicaments doivent être rapidement stockés à l'intérieur du réfrigérateur.

La stabilité des produits hors du réfrigérateur est variable et, en cas de problème, elle doit être étudiée au cas par cas (exemple : la Célocurine® peut être conservée six semaines en cas de retour à température ambiante.).

Finalement, afin de garantir une chaîne du froid effective, la température des réfrigérateurs d'unités de soins devrait être vérifiée régulièrement, si possible à l'aide d'un thermomètre indiquant les températures minimales et maximales, qui ne devraient jamais sortir de l'intervalle +2-8°C. Un protocole rigoureux a été établi à ce sujet par deux centres hospitaliers [Annexe 1].

## **2 Etude menée au SAMU 34 sur la stabilité des médicaments**

Suite à la canicule de l'été 2003, de nombreuses demandes ont été faites aux pharmaciens hospitaliers, notamment par le SAMU, sur les conditions de stockage des médicaments et la conduite à tenir en cas de non-respect des recommandations des laboratoires.

Le travail qui m'a été confié s'est déroulé en trois étapes. Dans un premier temps, une recherche des conditions de stockage exactes des médicaments détenus au SAMU a été effectuée grâce au site Internet Thériaque (<http://www.theriaque.org>). Dans un deuxième temps, pour connaître les conditions précises de conservation en cas de fortes chaleurs, un courrier a été envoyé à chaque laboratoire fabricant. Enfin, pour déterminer avec exactitude les conditions de stress thermique auxquelles les médicaments du SAMU ont été confrontés, un relevé de température a été réalisé dans les véhicules d'intervention.

### **2.1 Conditions de conservation des médicaments du SAMU 34**

#### **2.1.1 Méthode**

Cette recherche s'est donc faite sur Thériaque qui est une banque de données renfermant toutes les renseignements nécessaires sur les médicaments. Les informations recueillies sont issues des RCP<sup>2</sup> de l'AFSSAPS, ou des EPAR<sup>3</sup> de l'EMA<sup>4</sup>. Pour chaque médicament, cette banque de données a été interrogée en allant dans la rubrique « Infos médicaments » puis « Recherche multicritère 1 » et enfin « Conditions de stockage ».

#### **2.1.2 Résultats**

---

<sup>2</sup> Résumés des Caractéristiques du Produit

<sup>3</sup> Rapport Européen Public d'Évaluation

<sup>4</sup> Agence Européenne d'Évaluation du Médicament

Les conditions de conservation de 84 spécialités figurent dans le *tableau 1* suivant dans lequel on trouve également la DCI des médicaments.

**Tableau 1 : Conditions de stockage des médicaments au SAMU.**

<b>Libellé</b>	<b>DCI*</b>	<b>Conditions de conservation</b>
Adrenaline 1mg amp 1ml	Epinephrine bitartrate	A t°ambiante, ne pas dépasser 25°C
Adrenaline 5mg amp 1ml	Epinephrine bitartrate	A t°ambiante, ne pas dépasser 25°C
Airomir® 100mcg aer.buc.	Salbutamol (sulfate)	A t°ambiante, ne pas exposer aux rayons du soleil, ne pas exposer à une chaleur excessive, ne pas jeter au feu même vide, ne pas percer
Alcool éthyl.modifié 70% 500ml	Alcool	A t°ambiante, ne pas dépasser 30°C
Anexate® inj 0,5mg	Flumazenil	A t°ambiante, ne pas dépasser 30°C
Aspégic® inj 500mg	Acetylsalicylate de DL-lysine	A t°ambiante, à l'abri de la chaleur, à l'abri de l'humidité
Atropine inj 0,50mg	Atropine (sulfate)	A t°ambiante, ne pas dépasser 25°C
Atrovent® sol.aeros. 0,50mg dose adulte	Ipratropium (bromure)	A t°ambiante, ne pas dépasser 25°C
Betadine® dermique 10% 125ml	Povidone iodée	A t°ambiante, ne pas dépasser 30°C
Brevibloc® inj 100mg	Esmolol (chlorhydrate)	A t°ambiante, à l'abri de la chaleur
Bricanyl® sol.aerosol 5mg dose 2ml	Terbutaline (sulfate)	A t°ambiante, ne pas dépasser 25°C, à l'abri de la lumière
Burinex® inj 2mg	Bumétanide	A t°ambiante, ne pas dépasser 25°C, à l'abri de la lumière
Calcium chlorure 10% inj amp 10ml	Calcium chlorure	Pas de précautions particulières
Calcium gluconate 10% inj amp 10ml	Calcium gluconate	Pas de précautions particulières
Celestene® buv. 0,5mg/ml	Bétaméthasone	A t°ambiante, ne pas dépasser 25°C, à l'abri de la lumière, dans l'emballage d'origine
Celocurine® 50mg/ml	Suxaméthonium (chlorure)	Au réfrigérateur (2 à 8 °C)
Chlorhexidine incol.sol.loc.0,05% 20ml	Chlorhexidine	A t°ambiante, ne pas dépasser 25°C
Contrathion® inj 200mg	Pralidoxime (méthylsulfate)	A t°ambiante, ne pas dépasser 25°C, à l'abri de la lumière
Cordarone® inj 150mg	Amiodarone (chlorhydrate)	A t°ambiante, ne pas dépasser 25°C
Diprivan® inj 200mg 20ml	Propofol	A t°ambiante, ne pas dépasser 25°C, ne pas congeler, dans l'emballage d'origine
Dobutamine 250mg/20ml	Dobutamine (chlorhydrate)	A t°ambiante, ne pas dépasser 30°C. Ne pas congeler.
Doliprane® gélule 500mg	Paracétamol	A t°ambiante, pas de précautions particulières
Doliprane® suppo.enfant	Paracétamol	A t°ambiante, ne pas dépasser 30°C
Dopamine pf 50mg	Dopamine (chlorhydrate)	A t°ambiante, pas de précautions particulières
Dropleptan® inj 5mg amp 2ml	Droperidol	A t°ambiante, à l'abri de la lumière
Eau oxygénée 10 vol 250ml	Eau oxygénée	A t°ambiante
Etomidate Lipuro 20mg amp 10ml	Etomidate	A l'abri de la lumière, à l'abri de la chaleur, à t°ambiante
Eupressyl® inj 50mg	Urapidil	A t°ambiante, ne pas dépasser 25°C
Flammazine® pmde 1% 50gr	Sulfadiazine argentique	Au frais (8 à 15 degrés), à t°ambiante, à l'abri de la lumière
Furosemide 20mg inj amp 2ml	Furosemide	A t°ambiante, à l'abri de la lumière

Gamma-OH® inj 2gr	Hydroxybutyrate de Na	A t° ambiante
Gardenal® inj 40 mg	Phenobarbital	A t° ambiante
Glucagen® inj 1mg	Glucagon humain biogénétique	Au réfrigérateur (2 à 8°C), à l'abri de la lumière, ne pas congeler, dans l'emballage d'origine
Glucose 10% inj amp 10ml	Glucose	A t° ambiante
Glucose inj 50% 20ml	Glucose	A t° ambiante
Haldol® inj 5mg	Haloperidol	A l'abri de la lumière, à l'abri de la chaleur, à t° ambiante
Heparine sodique 5ml 25000UI	Heparine sodique	A t° ambiante
Hydrocortis.hemi-succin.inj 500mg	Hydrocortisone hemisuccinate	Pas de précautions particulières
Hypnovel® inj 5mg 1ml	Midazolam	A t° ambiante, pas de précautions particulières
Isocard® subl. 1,25mg/dose 20	Isosorbide dinitrate	A t° ambiante
Isuprel® inj 0,2mg	Isoprenaline (chlorhydrate)	Au réfrigérateur (2 à 8 °C), dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur.
Kayexalate® oral/rectal 454gr	Polystyrene sulfonate de Na	A t° ambiante
Ketalar® inj 250mg 5ml	Ketamine (chlorhydrate)	A l'abri de la lumière, à t° ambiante
Lepticur® inj 10mg	Tropatepine (chlorhydrate)	A t° ambiante
Lexomil® cp 6mg	Bromazepam	A t° ambiante
Lidocaïne® inj 1% 20ml ss conservat.	Lidocaïne	A t° ambiante, pas de précautions particulières
Loxapac® inj 2,5% 50mg	Loxapine (base)	A t° ambiante, ne pas dépasser 25°C, à l'abri de la lumière
Loxen® inj 10mg	Nicardipine (chlorhydrate)	A t° ambiante, ne pas dépasser 25°C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière
Magnesium sulfate 15% inj amp 10ml	Magnesium sulfate	A t° ambiante
Methylpred 500 mg inj lyophilisat	Methylprednisolone	A t° ambiante
NaCl 0,9% amp.plastique 20ml	NaCl	A t° ambiante
Narcan® 0,4mg inj amp 1ml	Naloxone (chlorhydrate)	A t° ambiante, à l'abri de la lumière
Noradrenaline bitartrate inj 8mg	Noradrenaline	A t° ambiante, ne pas dépasser 25°C
Norcuron® inj 4mg	Vecuronium bromure	A t° ambiante, ne pas dépasser 25°C, à l'abri de la lumière
Pentothal® inj 0,5gr Nesdonal	Thiopental sodique	A t° ambiante, ne pas dépasser 25°C
Pentothal® inj 1gr Nesdonal	Thiopental sodique	A t° ambiante, ne pas dépasser 25°C
Perfalgan® inj 2gr	Paracetamol	A t° ambiante, ne pas dépasser 30°C
Perfane® inj 100mg	Enoximone	Au frais (8 à 15 degrés)
Polaramine® inj 5mg	Dexchlorpheniramine (maléate)	A t° ambiante
Primperan® inj 10mg	Metoclopramide	A t° ambiante, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière, ne pas dépasser 30°C
Profenid® pf 100mg	Ketoprofene	A t° ambiante, ne pas dépasser 25°C, à l'abri de la lumière, dans l'emballage d'origine. La solution à perfuser doit être protégée de la lumière. Effectuer un contrôle visuel de la solution à perfuser avant toute administration. Ne pas administrer si la solution est trouble.
Propionate sodium 5% ophta-ORL	Propionate sodium	A t° ambiante
Prostine® 0,5mg/ml	Alprostadine	Au réfrigérateur (2 à 8 °C), ne pas congeler

Protamine® inj 10000UAH	Aprotinine	A t°ambiante
Risordan® inj 10mg	Isosorbide dinitrate	A t°ambiante
Rivotril® inj 1mg	Clonazepam	A t°ambiante
Salbumol fort® pf 5mg	Salbutamol (sulfate)	A t°ambiante, ne pas dépasser 25°C, à l'abri de la lumière
Sandostatine® inj 100mcg	Octreotide (acétate)	Au réfrigérateur (2 à 8°C), à l'abri de la lumière
Sodium bicar.4,2% inj amp 10ml	Sodium bicarbonate	A t°ambiante
Solumedrol® 120mg inj flacon	Methylprednisolone	A t°ambiante
Solumedrol® 40mg inj flacon	Methylprednisolone	A t°ambiante
Spasfon® inj 40mg	Phloroglucinol	A t°ambiante, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière
Sterillium® 100ml		A t°ambiante, ne pas dépasser 25°C, à l'abri de la chaleur
Syntocinon® inj 5UI	Oxytocine	Au réfrigérateur (2 à 8 °C)
Tercian® inj 50mg	Cyamemazine (base)	A t°ambiante, à l'abri de la lumière
Tildiem® inj 25mg	Diltiazem	A t°ambiante
Trandate® inj 100mg	Labetalol (chlorhydrate)	A t°ambiante, à l'abri de la lumière
Tranxene® inj 50mg	Clorazepate dipotassique	A t°ambiante, à l'abri de la lumière
Umuline rapide® fl10ml 1000UI/ml	Insuline humaine recombinante	Au réfrigérateur (2 à 8 °C), ne pas congeler, ne pas exposer à une chaleur excessive, ne pas exposer aux rayons du soleil, dans l'emballage d'origine
Valium® inj 10mg	Diazepam	A t°ambiante, ne pas dépasser 30°C, à l'abri de la lumière, dans l'emballage d'origine
Vaseline huile sterile 10ml	Vaseline	A t°ambiante
Ventoline® inj 0,5mg	Salbutamol	A t°ambiante, à l'abri de la lumière, à l'abri de la chaleur
Vialebex® 20% 200mg/ml	Albumine	A t°ambiante, ne pas dépasser 25°C, ne pas congeler, dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière
Xylocaïne® 5% nebu.c.longue lidocaïne	Lidocaïne	A t°ambiante, à l'abri de la lumière
Xylocaïne® gel loc.15gr dose sterile	Lidocaïne	A t°ambiante, ne pas dépasser 25°C

\* DCI = Dénomination  
Commune Internationale

## **2.2 Données sur la stabilité des médicaments en cas d'exposition à des conditions extrêmes de température**

### **2.2.1 Méthode**

Un courrier [ANNEXE 2] a été envoyé à 35 laboratoires concernant les 79 spécialités. Pour chaque médicament, il était demandé les conditions exactes de conservation, les éventuels effets indésirables observés si ces produits sont utilisés en dehors des recommandations ( températures extrêmes ), ainsi que la conduite à tenir en cas de non-respect de ces recommandations.

## 2.2.2 Résultats

60 spécialités ont fait l'objet d'une réponse, soit 26 laboratoires. 9 laboratoires n'ont pas répondu ( 19 spécialités ).

Les résultats figurent dans le *tableau 2* ci-dessous, et sont de différentes sortes : parmi les 60 spécialités ayant fait l'objet d'une réponse par écrit, 12 laboratoires ( 34 spécialités ) nous ont renvoyé vers les recommandations faites par l'AFSSAPS en avril dernier ( cf paragraphe 1.3.1 ) et/ou les RCP. D'autres ( 19 soit 29 spécialités ) disposent d'informations sur le comportement de leur(s) produit(s) face aux températures extrêmes et nous l'ont notifié. Enfin, certains laboratoires ( 5 soit 10 spécialités ) ne disposent pas de données concernant la conservation de leur(s) produit(s) en dehors des spécifications.

**Tableau 2 :** *Données des laboratoires sur la conservation des médicaments en conditions extrêmes de température.*

Libellé	Nom du laboratoire	Réponse		
		AFSSAPS et/ou RCP	Aucune donnée	Produits dégradation, diminution titre en PA, modification solution (précipité, ...)
Isuprel® inj 0,2mg	Abbott France			
Pentothal® inj 0,5gr Nesdonal	Abbott France			
Pentothal® inj 1gr Nesdonal	Abbott France			
Dopamine pf 50mg	Aguettant	X		Produits dégradation + perte titre solution
Noradrenaline bitartrate inj 8mg	Aguettant	X		Produits dégradation + perte titre solution (coloration brune)
Lidocaïne® inj 1% 20ml ss conservat.	Aguettant	X		Produits dégradation + perte titre solution
Atropine inj 0,50mg	Aguettant	X		Produits dégradation + perte titre solution
Eupressyl® inj 50mg	Altana Pharma			Stable 6 mois à 30°C
Bricanyl® sol.aerosol 5mg dose 2ml	AstraZeneca	X		Stable 12 mois si dans son sachet. Stable 3 mois hors de son sachet.
Diprivan® inj 200mg 20ml	AstraZeneca	X		Plus utilisable si exposé longtemps à 38°C. Diminution durée stabilité à partir de 25°C.
Xylocaïne® gel loc.15gr dose sterile	AstraZeneca	X		Plus utilisable si exposé longtemps à 38°C. Diminution durée stabilité à partir de 25°C.
Xylocaïne® 5% nebu.c.longue lidocaïne	AstraZeneca			Aucun risque
Doliprane® gelule 500mg	Aventis			
Doliprane® suppo.enfant	Aventis			
Gardenal® inj 40 mg	Aventis			
Furosemide 20mg inj amp 2ml	Aventis			
Lepticur® inj 10mg	Aventis			

Perfalgan® inj 2gr	Aventis			
Profenid® pf 100mg	Aventis			
Risordan® inj 10mg	Aventis			
Tercian® inj 50mg	Aventis			
Brevibloc® inj 100mg	Baxter			
Etomidate Lipuro 20mg amp 10ml	B-Braun Médical			
Atrovent® sol.aeros. 0,50mg dose adulte	Boeringer ingelheim France	X	Conditionnement primaire dégradé si exposé aux rayons lumineux.	
Spasfon® inj 40mg	Cephalon France			
Magnesium sulfate 15% inj amp 10ml	Chaix et du Marais	Aucun problème à haute température		
Calcium chlorure 10% inj amp 10ml	Cooper	X		
Calcium gluconate 10% inj amp 10ml	Cooper	X		
Loxapac® inj 2,5% 50mg	EISAI		X	
Eau oxygenee 10 vol 250ml	Gifrer Barbezat			
Chlorhexidine incol.sol.loc.0,05% 20ml	Gilbert	Augmentation progressive taux d'impuretés en conditions de stress (t° $\geq$ 45°C + lumière).		
Salbumol fort® pf 5mg	GSK	X		
Trandate® inj 100mg	GSK		X	
Ventoline® inj 0,5mg	GSK		X	
Airomir® 100mcg aer.buc.	Ivax	Aucun problème à haute température (<50°C)		
Haldol® inj 5mg	Jansen Cilag			
Burinex® inj 2mg	Leo Pharma		diminution pH, coloration, diminution activité	
Vialebex® 20% 200mg/ml	LFB	Utilisable 8 jours maximum si exposé à une t° comprise entre +25°C et +35°C.		
Umuline rapide® fl10ml 1000UI/ml	Lilly France	Stable 4 semaines à l'abri de la lumière à une t° max. de +30°C.		
Propionate sodium 5% ophta-ORL	MSD	X		
Sandostatine® inj 100mcg	Novartis Pharma	X	Stabilité physico-chimique sol.diluée 24h à t° ambiante sans protection vis-à-vis de la lumière.	
Loxen® inj 10mg	Novartis Pharma	X	Stabilité physico-chimique sol.diluée 12h à t° ambiante sans protection vis-à-vis de la lumière.	
Syntocinon® inj 5UI	Novartis Pharma	X		
Glucagen® inj 1mg	NovoNordisk		X (produits de dégradation)	
Norcuron® inj 4mg	Organon		X (dégradé à 30°C)	
Perfane® inj 100mg	OTL Pharma		X (stable à 25°C pendant un temps limité)	
Droleptan® inj 5mg amp 2ml	OTL Pharma		X	
Dobutamine 250mg/20ml	PanPharma	Aucun problème à haute température		
Ketalar® inj 250mg 5ml	PanPharma	Aucun problème à haute température		
Methylpred 500 mg inj lyophilisat	Pfizer		X	
Solumedrol® 120mg inj flacon	Pfizer		X	
Solumedrol® 40mg inj flacon	Pfizer		X	
Celocurine® 50mg/ml	Pfizer	Aucun problème à t° ambiante pendant 6 semaines (études internes)		
Prostine® 0,5mg/ml	Pfizer	Solution diluée conservée 24 heures maximum		
Hydrocortis.hemi-succin.inj 500mg	Pfizer	Solution diluée utilisée immédiatement		

Adrenaline 1mg amp 1ml	Renaudin	X		X (diminution de 20% teneur en PA si exposé 6 mois à 40°C)
Adrenaline 5mg amp 1ml	Renaudin	X		X (diminution de 20% teneur en PA si exposé 6 mois à 40°C)
Sodium bicar.4,2% inj amp 10ml	Renaudin	X		
Anexate® inj 0,5mg	Roche	X		
Hypnovel® inj 5mg 1ml	Roche	X		
Lexomil® cp 6mg	Roche	X		
Rivotril® inj 1mg	Roche	X		
Valium® inj 10mg	Roche	X		
Heparine sodique 5ml 25000UI	Sanofi-Synthelabo	X		
Aspégic® inj 500mg	Sanofi-Synthelabo	X		
Cordarone® inj 150mg	Sanofi-Synthelabo	X		
Kayexalate® oral/rectal 454gr	Sanofi-Synthelabo	X		
Primperan® inj 10mg	Sanofi-Synthelabo	X		
Protamine® inj 10000UAH	Sanofi-Synthelabo	X		
Tildiem® inj 25mg	Sanofi-Synthelabo	X		
Tranxene® inj 50mg	Sanofi-Synthelabo	X		
Isocard® subl. 1,25mg/dose 20	Schwarz Pharma			
Narcan® 0,4mg inj amp 1ml	Serb		X	
Contrathion® inj 200mg	Serb		X	
Gamma-OH® inj 2gr	Serb		X	
Celestene® buv. 0,5mg/ml	Shering Plough	X		
Polaramine® inj 5mg	Shering Plough	X		
Flammazine® pmde 1% 50gr	Solvay Pharma	X		Ne pas utiliser un tube ouvert depuis plus de 15 jours.
Betadine® dermique 10% 125ml	Viatrix			

### 2.2.3 Discussions

L'investissement des laboratoires dans cette enquête a été bonne ( taux de réponse de 74,3% ). Ces derniers sont en général bien sensibilisés au problème de la conservation des médicaments en cas de forte chaleur surtout depuis la canicule de l'été 2003. Cependant, le nombre important de réponses renvoyant vers les recommandations de l'AFSSAPS témoignent d'une certaine réticence des laboratoires à aborder ce sujet délicat. Beaucoup d'entre eux se limitent ainsi aux études de stabilité en conditions ICH ( zones I et II ), se déchargeant par la même de toute responsabilité en cas de non-respect des conditions de stockage qu'ils ont émises. Mais certains auteurs ne se satisfont pas de ces directives et réalisent des études de stabilité en temps réel à l'endroit même où les médicaments sont stockés.

Sur le terrain, le médicament subit les aléas du climat local, car on sait qu'il n'est pas équivalent, sur le plan de la dégradation éventuelle, de stocker un produit 5 jours à 30°C puis 5 jours à 40°C ou de le soumettre 10 jours à 35°C.

### **2.3 Températures de stockage des médicaments dans les véhicules d'intervention du SAMU 34**

Les médicaments utilisés dans un service médical d'urgence en secteur pré-hospitalier sont en principe sujet aux mêmes restrictions de stockage que les médicaments conservés en milieu hospitalier. L'environnement pré-hospitalier, cependant, dépasse souvent ces recommandations. Les facteurs de stress les plus fréquents sont la lumière et les températures extrêmes [5,6]. Des études ont montré [6] des conditions extrêmes de stockage dans les véhicules sanitaires d'urgence avec des températures pouvant aller jusqu'à +70°C. De telles températures peuvent entraîner une instabilité physico-chimique des médicaments [5,7,8]. De plus, des altérations du conditionnement causées par ces hautes températures peuvent engendrer ensuite une dégradation du médicament lui-même, avec par exemple une possible contamination bactérienne ou encore une modification de la concentration en principe actif. La majorité des études précédentes sur les conditions de stockage des médicaments dans les véhicules médicalisés d'urgence consistait principalement en une *simulation* de conditions extrêmes pour acquérir des données et, ainsi, déterminer l'effet de la chaleur sur ces produits [5,6]. En outre, il existe très peu de données aussi bien sur les variations de température que sur le temps cumulé d'exposition en dehors des tranches de température recommandées par les fabricants.

Le but de cette étude était de déterminer les températures de stockage des médicaments dans les différents véhicules d'intervention du SAMU 34 dans des conditions réelles de mission dans une zone climatique tempérée.

#### **2.3.1 Méthode**

L'étude a été conduite au Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, plus précisément à l'hôpital Lapeyronie, localisé dans le Sud de la France sous un climat

tempéré ( température moyenne Juin 2004 = **27.7°C** / température moyenne Juillet 2004 = **28.6°C** )<sup>5</sup>. Deux périodes de mesures, l'une de huit jours et l'autre de quinze jours, ont été réalisées.

Les mesures ont été entreprises en conditions réelles dans un hélicoptère sanitaire, dans une Unité Mobile Hospitalière (UMH) et dans un Véhicule Léger Médicalisé (VLM). Quatre appareils de mesure différents ont été utilisés. Tous les quatre se présentaient sous la forme d'un appareil électronique enregistreur de température à long terme avec des intervalles de mesure allant de 5 à 15 minutes selon le type d'appareil. Les caractéristiques techniques des appareils sont quasiment toutes identiques [ANNEXE 3].

Dans l'hélicoptère du SAMU 34, les sondes enregistreuses de température étaient placées sur la colonne centrale de la machine, entre les sièges du pilote et du copilote, à proximité immédiate des casiers contenant les médicaments ( *figure 1* ). Pour ne pas biaiser les résultats, cet emplacement a été choisi de telle sorte que la sonde soit à l'ombre. L'hélicoptère lui-même était localisé, de l'aube à la tombée de la nuit, sur l'héliport de l'hôpital, exposé en continu aux rayons du soleil.



Figure 1 : position de la sonde enregistreuse de température dans l'hélicoptère du SAMU 34

<sup>5</sup> données Météo France Montpellier

Dans l'UMH, l'équipement de mesure était placé, d'une part dans le sac d'intervention ( UMH sac ) à côté des médicaments ( figure 2 ), et, d'autre part, près du compartiment fixe contenant les produits à l'intérieur de la cabine de l'ambulance ( UMH cab ). L'UMH elle-même était localisée dans une aire de stationnement couverte mais non fermée.



Figure 2 : position de la sonde thermique dans le sac d'intervention

Dans le VLM, les enregistreurs électroniques de température étaient placés dans le sac d'intervention, lui-même situé dans le coffre à l'arrière du véhicule. La voiture était quant à elle localisée près des UMH sur une aire de stationnement non couverte et donc en plein soleil une grande partie de la journée.

Enfin, parallèlement à ces mesures, les températures maximales sous abri enregistrées durant les deux périodes de mesure nous ont été données par le centre de Météo France situé à Mauguio ( Hérault ).

### 2.3.2 Résultats

Les températures moyennes minimale et maximale journalières (  $T^{\circ}\text{min}$  moyenne ;  $T^{\circ}\text{max}$ . moyenne ), les températures minimale et maximale absolues (  $T^{\circ}\text{min}$  absolue ;  $T^{\circ}\text{max}$ . absolue ) ainsi que les variations de température journalières moyenne et maximale (  $\Delta T^{\circ}\text{moyenne.24h}^{-1}$  ;  $\Delta T^{\circ}\text{max.24h}^{-1}$  ) enregistrées dans les différents véhicules de secours durant les deux périodes de mesure sont détaillées dans les tableaux 1 à 5.

Durant la première période de mesure ( la  $T^{\circ}\text{max.}$  sous abri a été de  $32.5^{\circ}\text{C}$  ) s'étalant du 22 juin 2004 au 29 juin 2004, la plus haute température maximale a été trouvée dans la cabine de la VLM (  $49^{\circ}\text{C}$  ). La variation de température maximale sur 24 heures a été enregistrée dans ce même véhicule avec  $23^{\circ}\text{C}$  ( *tableau 1* ). La température maximale recommandée de stockage des médicaments (  $25^{\circ}\text{C}$  ) a été atteinte et dépassée 8 jours sur 8, pendant 99 heures pour la VLM et 100.5 heures pour l'hélicoptère sur les 168 heures de mesure. Les graphiques correspondant aux tableaux suivants sont situés en annexes [ANNEXE 4].

**Tableau 1** : Températures journalières minimales ( $T^{\circ}\text{min}$  absolue ;  $T^{\circ}\text{min}$  moyenne) et maximales ( $T^{\circ}\text{max.}$  absolue ;  $T^{\circ}\text{max.}$  moyenne), et les variations de température ( $\Delta T^{\circ}\text{max.}$   $24\text{h}^{-1}$  ;  $\Delta T^{\circ}\text{moyenne}$   $24\text{h}^{-1}$ ) enregistrées du 22/06/04 au 29/06/04 dans différents véhicules de secours.

Appareillage : Testostor 175 (hélico) et Ebro (VLM)  
Période : **22/06/04 au 29/06/04**

	Température ( $^{\circ}\text{C}$ )	
	Hélico	VLM <i>ambiance</i>
$T^{\circ}\text{max}$ absolue	38,2	49,0
$T^{\circ}\text{max}$ moyenne*	32,2 (3,5)	40,9 (5,7)
$T^{\circ}\text{min}$ absolue	20,5	20,8
$T^{\circ}\text{min}$ moyenne*	22,4 (1,5)	22,7 (2,2)
$\Delta T^{\circ}\text{max}$ $24\text{h}^{-1}$	14	23,0
$\Delta T^{\circ}\text{moyenne}$ $24\text{h}^{-1}$ *	10,4 (2,3)	19,9 (2,4)

\*Moyenne (écart-type)

$T^{\circ}\text{max.}$  recommandée dépassée 8j/8 pour les deux véhicules.  
temps cumulé  $T^{\circ}\text{max.}$  dépassée : 29h en continu au maximum pour le VLM et 20h30min pour l'hélico, au total 99h (VLM) et 100,5h (hélico) sur 168h soit 58,9% (VLM) et 59,8% (hélico).

Durant la deuxième période de mesure ( la  $T^{\circ}\text{max.}$  sous abri a été de  $35.7^{\circ}\text{C}$  ) qui s'étalait du 13 juillet 2004 au 27 juillet 2004, la température maximale la plus élevée a été notée dans le sac d'intervention d'une VLM avec  $44^{\circ}\text{C}$  ( *tableau 2* ). La plus haute variation de température sur une journée a été enregistrée dans le sac d'intervention d'une UMH avec  $19^{\circ}\text{C}$  ( *tableau 5* ). Dans tous les véhicules d'intervention durant cette seconde période de mesure, la température maximale de stockage des médicaments a été atteinte et dépassée tous les jours durant lesquels

ont été effectués les relevés et pour plus de la moitié du temps ( écart allant de 59.4% du temps d'exposition dans la cabine d'une UMH ( *tableau 4* ) à 87.2% à l'intérieur du sac d'intervention de l'UMH ( *tableau 5*.) ) ( figure 3 ).

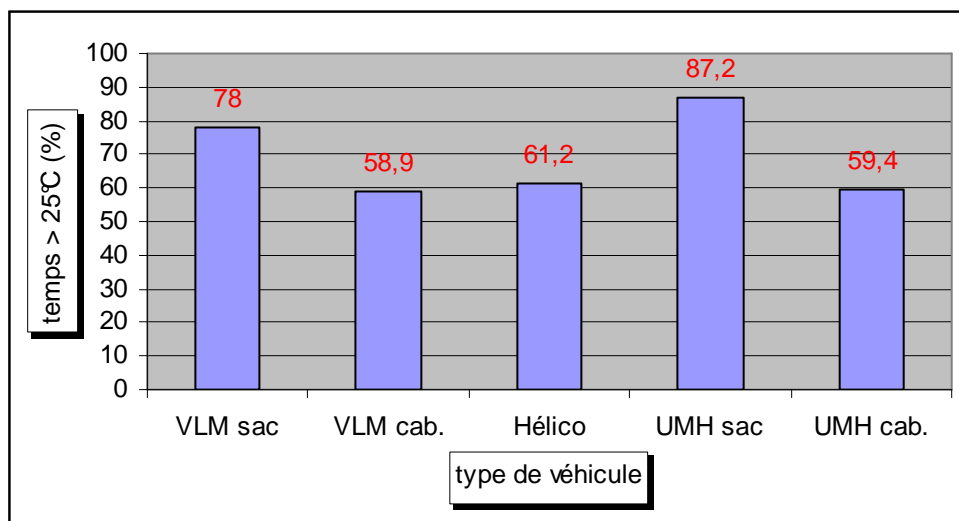


Figure 3 : temps d'exposition ( exprimé en % du temps total d'exposition ) au-dessus de la  $t^{\circ}$  maximale recommandée de stockage

En outre, les médicaments situés dans le sac d'une VLM ( *tableau 2* ) ont été exposés en continu à une température supérieure à 25°C pendant près de 96 heures soit 4 jours.

**Tableau 2** : Températures journalières minimales ( $T^{\circ}$ min absol ue ;  $T^{\circ}$ min moyenne) et maximales ( $T^{\circ}$ max. absolue ;  $T^{\circ}$ max. moyenne), et les variations de température ( $\Delta T^{\circ}$ max.  $24h^{-1}$  ;  $\Delta T^{\circ}$ moyenne  $24h^{-1}$ ) enregistrées du 13/07/04 au 27/07/04 dans le sac d'intervention d'une VLM.

Appareillage : SPY  
Période : 13/07/04 au 27/07/04

	Température (°C)
	VLM (sac)
$T^{\circ}$ max absolue	44
$T^{\circ}$ max moyenne*	35,7 (4,9)
$T^{\circ}$ min absolue	20
$T^{\circ}$ min moyenne*	23,9 (1,7)
$\Delta T^{\circ}$ max $24h^{-1}$	18,5
$\Delta T^{\circ}$ moyenne $24h^{-1}$ *	12,3 (4,0)

\*Moyenne (écart-type)

T<sup>max</sup>. recommandée dépassée 15j/15.

temps cumulé T<sup>max</sup>. dépassée : 95h50min en continu au maximum, au total 261h10min sur 334h45min (78,0%).

**Tableau 3** : Températures journalières minimales (T<sup>min</sup> absolue ; T<sup>min</sup> moyenne) et maximales (T<sup>max</sup>. absolue ; T<sup>max</sup>. moyenne), et les variations de température ( $\Delta T^{\text{max}} 24h^{-1}$  ;  $\Delta T^{\text{moyenne}} 24h^{-1}$ ) enregistrées du 13/07/04 au 27/07/04 dans l'hélicoptère.

Appareillage :SPY et testostor 171

Période : **13/07/04 au 19/07/04** (SPY) et **19/07/04 au 27/07/04** (testostor 171)

	Température (°C)
	Hélico
T <sup>max</sup> absolue	40,3
T <sup>max</sup> moyenne*	34,2 (3,2)
T <sup>min</sup> absolue	17
T <sup>min</sup> moyenne*	20,9 (2,2)
$\Delta T^{\text{max}} 24h^{-1}$	19
$\Delta T^{\text{moyenne}} 24h^{-1*}$	13,6 (3,4)

\*Moyenne (écart-type)

T<sup>max</sup>. recommandée dépassée 15j/15..

temps cumulé T<sup>max</sup>. dépassée : 43h en continu au maximum, au total 204h15min sur 333,5h (61,2%).

**Tableau 4** : Températures journalières minimales (T<sup>min</sup> absolue ; T<sup>min</sup> moyenne) et maximales (T<sup>max</sup>. absolue ; T<sup>max</sup>. moyenne), et les variations de température ( $\Delta T^{\text{max}} 24h^{-1}$  ;  $\Delta T^{\text{moyenne}} 24h^{-1}$ ) enregistrées du 13/07/04 au 19/07/04 dans la cabine d'une UMH.

Appareillage : testostor 171

Période : **13/07/04 au 19/07/04**

	Température (°C)
	UMH (ambiance)
T <sup>max</sup> absolue	34,7
T <sup>max</sup> moyenne*	31,2 (3,1)
T <sup>min</sup> absolue	19,7
T <sup>min</sup> moyenne*	21,6 (1,8)
$\Delta T^{\text{max}} 24h^{-1}$	14,9
$\Delta T^{\text{moyenne}} 24h^{-1*}$	11,6 (3,0)

\*Moyenne (écart-type)

T<sub>max</sub>. recommandée dépassée 7j/7.

temps cumulé T<sub>max</sub>. dépassée : 18h en continu au maximum, au total 82h sur 138h (59,4%).

**Tableau 5** : Températures journalières minimales (T<sub>min</sub> absolue ; T<sub>min</sub> moyenne) et maximales (T<sub>max</sub>. absolue ; T<sub>max</sub>. moyenne), et les variations de température ( $\Delta T_{max} 24h^{-1}$  ;  $\Delta T_{moyenne} 24h^{-1}$ ) enregistrées du 19/07/04 au 27/07/04 dans le sac d'intervention d'une UMH.

Appareillage :SPY

Période : 19/07/04 au 27/07/04

	Température (°C)
	UMH (sac)
T <sub>max</sub> absolue	42
T <sub>max</sub> moyenne*	35,6 (4,6)
T <sub>min</sub> absolue	22,5
T <sub>min</sub> moyenne*	24,4(1,2)
$\Delta T_{max} 24h^{-1}$	19
$\Delta T_{moyenne} 24h^{-1}$ *	11,1 (4,9)

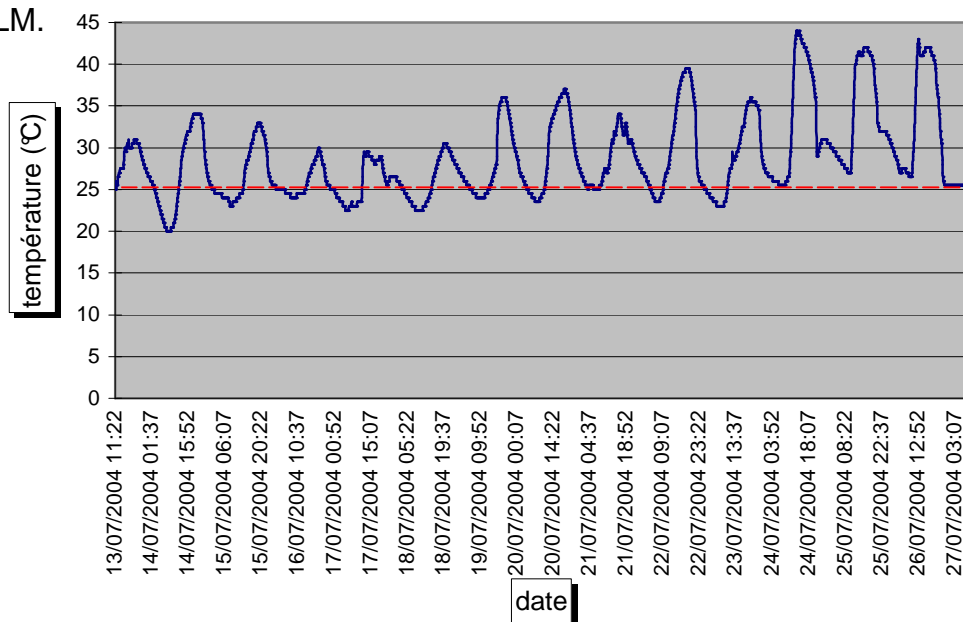
\*Moyenne (écart-type)

T<sub>max</sub>. recommandée dépassée 9j/9.

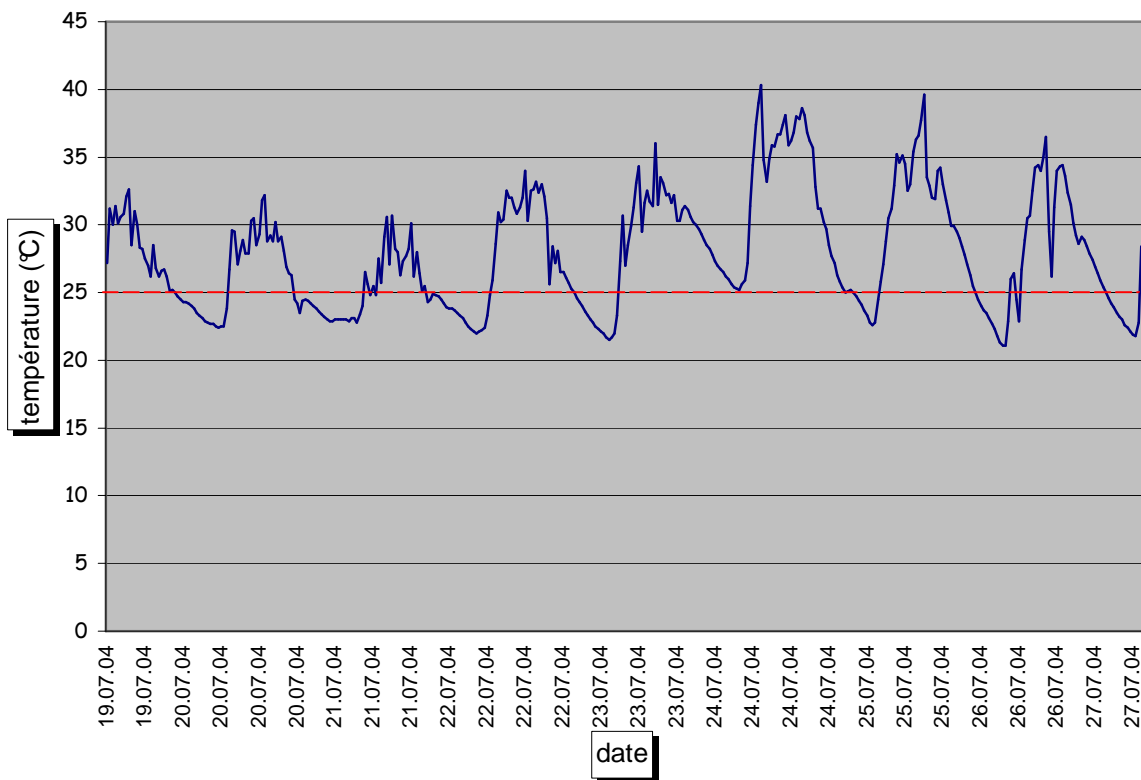
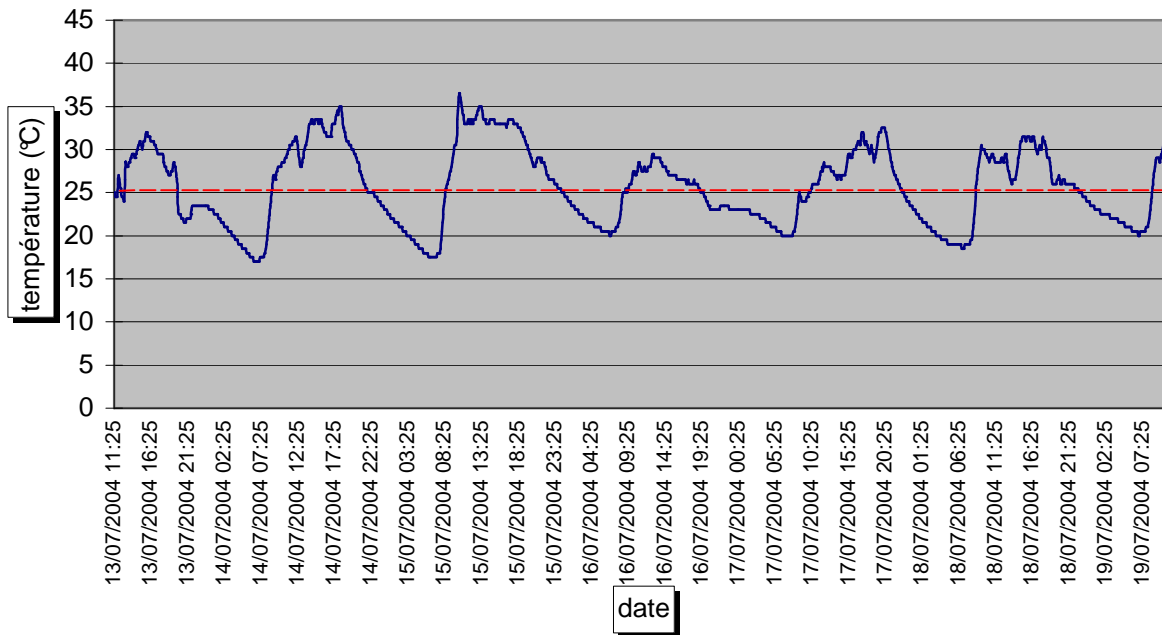
temps cumulé T<sub>max</sub>. dépassée : 67h en continu au maximum, au total 167h30min sur 192h (87,2%).

Tous ces résultats ( pour la deuxième période de mesure ) sont résumés ci-dessous sous forme de graphiques ( *graphiques 1 à 5* ) avec en plus deux tracés comparant les températures maximales enregistrées dans l'air ambiant et celles enregistrées dans les différents véhicules ( *graphiques 6 et 7* ).

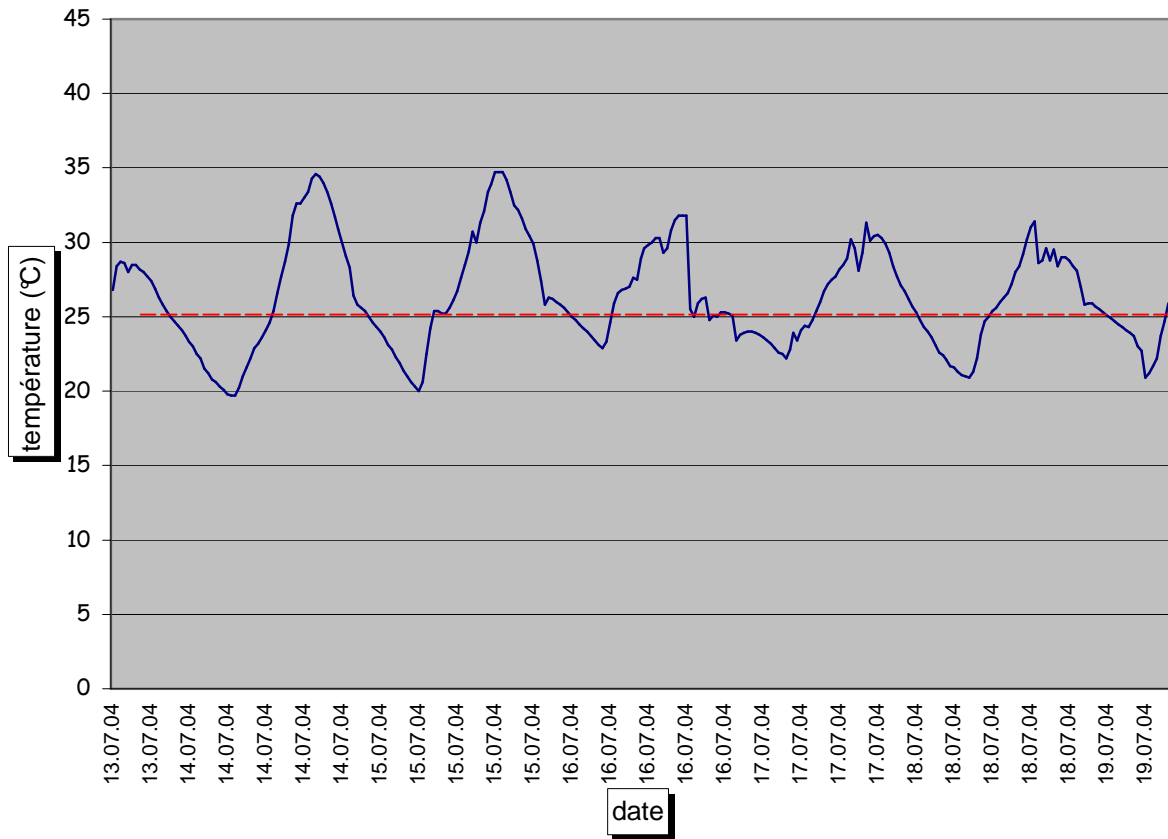
**Graphique 1** : Variations de température enregistrées dans le sac d'intervention d'une VLM.



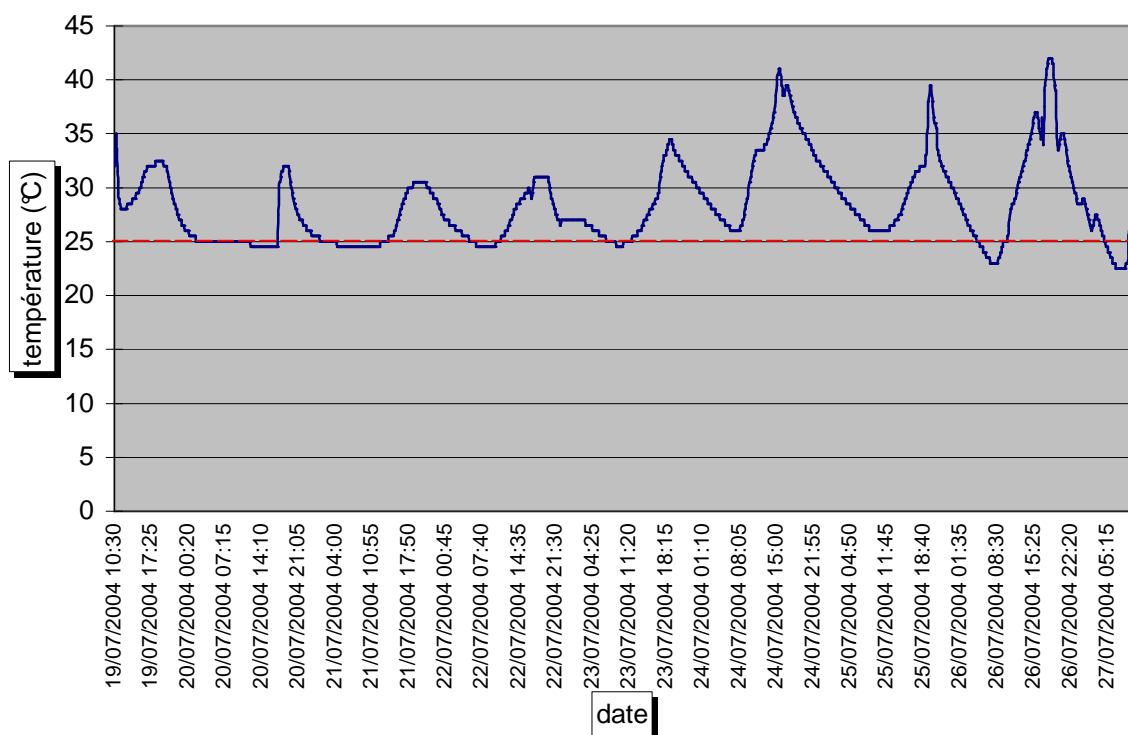
**Graphiques 2 et 3:** Variations de température enregistrées dans l'hélicoptère.



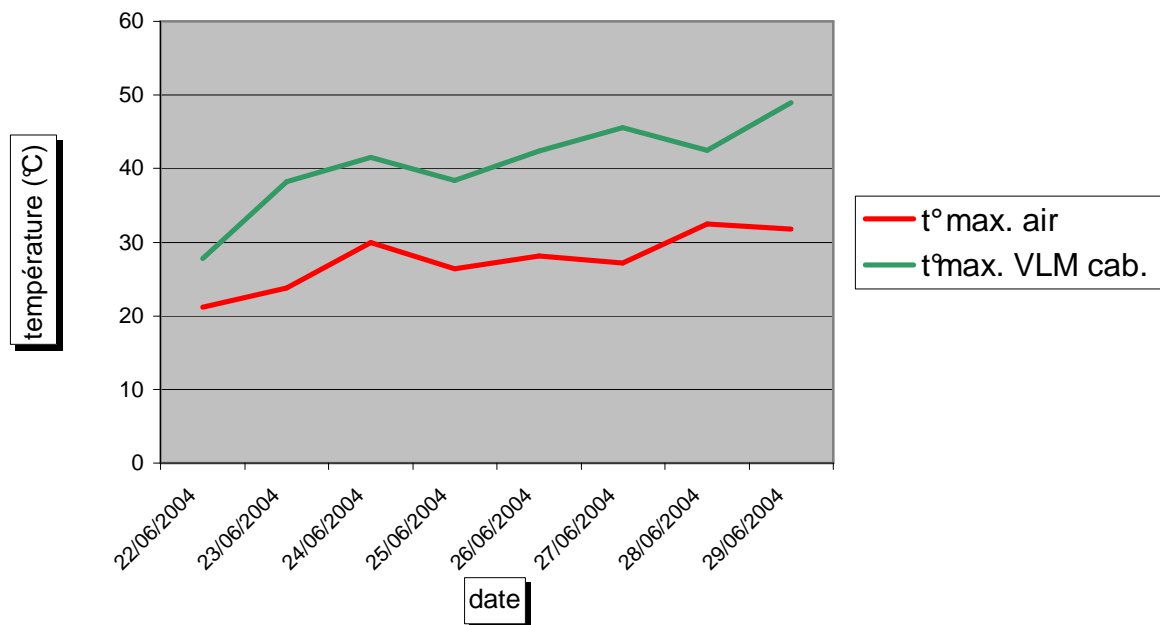
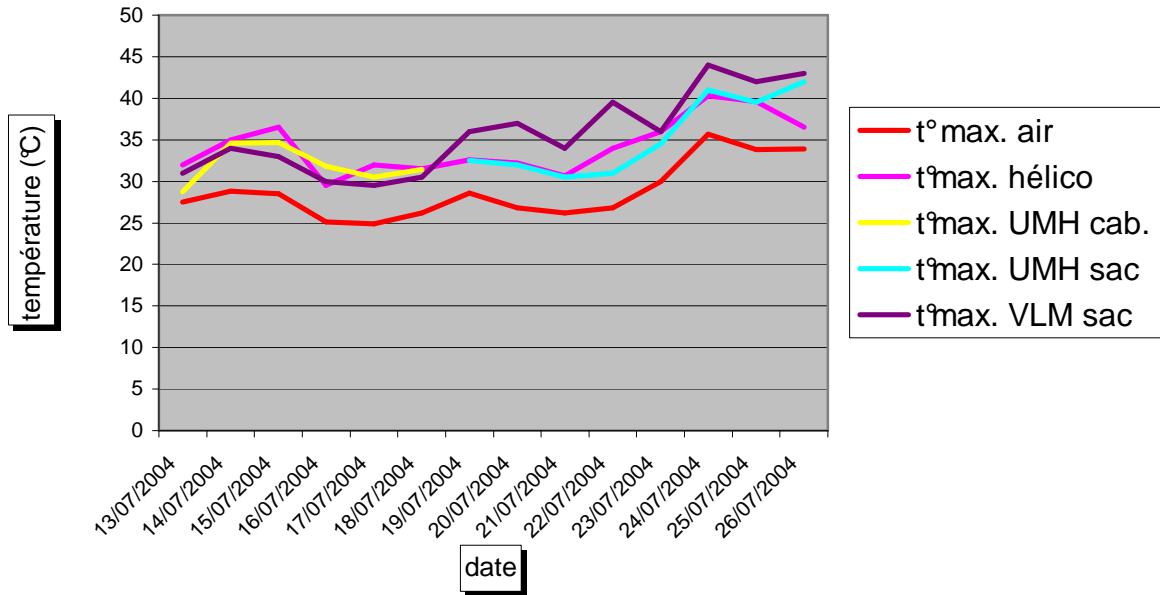
**Graphique 4 :** Variations de température enregistrées dans la cabine d'une UMH.



**Graphique 5 :** Variations de température enregistrées dans le sac d'intervention d'une UMH.



**Graphique 6 et 7 :** Variations de températures maximales enregistrées dans l'air ambiant et les différents véhicules de secours.



### 2.3.3 Discussion

Les médicaments doivent être stockés dans de bonnes conditions afin que leurs qualités ne soient pas modifiées et que leur stabilité soit garantie pendant toute la durée de conservation [5,6,9]. En dépit de ces recommandations, les médicaments utilisés dans les SAMU en secteur pré-hospitalier, sont conservés sans aucune protection ni aucun contrôle thermique.

Avant tout, signalons que nous avons été limités dans notre étude par le temps qui nous était impartis mais aussi par le nombre d'appareils qui étaient à notre disposition. C'est pour cela que certains de nos résultats ne sont pas comparables entre eux puisque les mesures ont été faites à des moments différents de l'étude.

Durant les deux périodes de mesures, la température maximale recommandée de stockage des médicaments (25°C) a été non seulement atteinte mais dépassée dans les trois types de véhicules d'intervention et cela pour plus de la moitié du temps total d'exposition ( de 59.4% dans la cabine d'une UMH jusqu'à 87.2% dans le sac de l'UMH.) et ceci malgré la climatisation qui équipe les VL et UMH. Palmer et al. [10] ont enregistré des températures allant de 26.6°C à 40.5°C à l'intérieur du sac d'intervention d'une UMH durant la période estivale ( Salt Lake City ; Etats-Unis) ; des résultats similaires ont été trouvés par Valenzuela et al. [7] : ils ont relevé des températures variant de 26°C à 38°C ( Tucson ; Etat s-Unis). Les résultats sont comparables à nos enregistrements dans l'UMH.

Avec 44°C comme température maximale enregistrée durant les deux périodes d'étude, les médicaments situés dans les VLM sont exposés aux mêmes températures extrêmes que celles que l'on retrouve en pays tropicaux [11]. Les conditions de stockage des médicaments de l'urgence dans les VLM sont comparables à celles des médicaments contenus dans les sacs de visite des médecins généralistes placées dans le coffre de leur véhicule [12].

Valenzuela et al. [7] ont enregistré dans leur étude sur la stabilité des médicaments en secteur pré-hospitalier dans une UMH, une variation de température maximale sur une journée de 12°C et ces résultats sont légèrement inférieurs aux nôtres ( UMH ambiance :  $\Delta T^{\text{max. 24h}^{-1}} = 14.9^{\circ}\text{C}$  ; UMH sac :  $\Delta T^{\text{max. 24h}^{-1}} = 19^{\circ}\text{C}$  ). Dans une étude sur les conditions de stress thermique à bord d'un hélicoptère de secours, les températures recommandées de stockage des médicaments ont été dépassées durant 56% des jours d'été et 27% des nuits estivales [13] ; ces résultats sont insensiblement moindres à ce que nous avons enregistrés puisque le temps cumulé où l'on a eu des températures supérieures à 25°C s'élève à 61.2% du temps total de l'étude ( somme des deux périodes de mesures soit 501.5h.).

Selon les résultats de notre étude, nous pouvons affirmer que, même dans une zone climatique tempérée, les températures que subissent les médicaments dans les services d'urgences pré-hospitalières sont telles qu'elles peuvent engendrer des modifications importantes de la stabilité des principes actifs, des médicaments (

principe actif + excipients ) et/ou du conditionnement [8]. Ainsi, Valenzuela et al. [7] ont simulé un véhicule d'intervention en plaçant 23 médicaments dans une caisse métallique équipée d'une sonde thermique enregistrant en continu. Ces médicaments étaient exposés à des températures allant de 25°C à 38°C pendant plus de quatre semaines. L'adrénaline a montré un changement en état ionisé, et l'isoprénaline s'est dégradé à 11%. Johansen et al. [5] ont simulé des conditions extérieures en exposant plusieurs médicaments, par périodes de quatre heures, à des températures allant de -21°C à 66°C. L'étude ne montre aucune dégradation de l'atropine, la lidocaïne, l'adrénaline et la naloxone. Mark A. Gill et al. [14] ont étudié trois médicaments de l'urgence ( atropine, adrénaline et lidocaïne ) en conditions réelles ( 14 casernes de pompiers du comté de Los Angeles, Etats-Unis ) et en conditions de laboratoire durant l'été 1999. Ces trois médicaments peuvent être stockés, selon cette étude, à des températures de +28.9°C pendant 45 jours et tolèrent même des pics de plus de 51.7°C pendant un temps cumulé de 13.25 heures et cela sans aucune dégradation. Cependant, des temps d'exposition plus importants peuvent engendrer l'apparition de produits de dégradation. Aussi, seuls quelques principes actifs bien spécifiques ont été étudiés. Il se peut que d'autres médicaments communément utilisés dans les services d'urgence pré-hospitalière puissent se dégrader dans les mêmes conditions expérimentales. En outre, nous concluons que les pratiques communes utilisées pour stocker les médicaments dans les véhicules d'intervention sans aucune protection thermique doivent être remises en question. Rudland et al. [12] insistent bien sur le fait que les tests de stabilité effectués avant l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché ne semblent pas prendre en compte les conditions dans lesquelles sont confrontés les médicaments en milieu pré-hospitalier. L'ICH [9] recommande deux types de test ( cf paragraphe 1.1.2 ), l'un en conditions normales à 25°C et 60% d'humidité relative durant toute la durée de conservation revendiquée, l'autre dans des conditions accélérées ou de stress à 40°C et 75% d'humidité relative pendant au moins 6 mois, températures qui ont été dépassées ponctuellement dans notre étude.

Pour minimiser le risque de dégradation des médicaments stockés dans les véhicules d'intervention des services médicaux d'urgence, plusieurs propositions peuvent être faites :

- ✓ Choix des médicaments de l'urgence pour l'usage en milieu pré-hospitalier en fonction de leur stabilité thermique ( éviter l'emploi de principes actifs thermolabiles.).
- ✓ Effectuer une rotation régulière du stock des médicaments thermostables chaque 12 mois après la période estivale où les plus hautes températures sont enregistrées ( le faire en automne.).
- ✓ Stocker les médicaments thermolabiles comme l'adrénaline [7] seulement dans des casiers de rangement à température régulée et contrôlée en permanence.
- ✓ Garder les sacs d'intervention en période estivale dans un local climatisé ( au lieu de les laisser dans les véhicules d'intervention où la température n'est pas contrôlée ), et les sortir seulement lors des interventions.
- ✓ Equiper les véhicules ( VLM, UMH, hélicoptère ) de compartiments réfrigérés pour les médicaments à conserver au frais, et d'une climatisation pour les médicaments à conserver à température ambiante de manière à se conformer aux recommandations des laboratoires. Cette solution, selon l'étude de William C. Dubois [15], est techniquement et financièrement possible.

Comme alternative à l'air conditionné, certains auteurs proposent l'utilisation de packs réfrigérés, similaires à ceux utilisés lors de pique-nique, à placer le long des médicaments. Cependant, en considérant le nombre et/ou le poids des sacs que les ambulanciers doivent transporter sur le lieu d'intervention, cela diminue l'efficacité de l'équipe.

Chaque service d'urgence médicale pré-hospitalière doit évaluer avec précision les conditions de stress thermique par l'utilisation de sondes et ajuster, en conséquence, ses méthodes de stockage de manière appropriée.

Enfin, le simple fait de stationner les différents véhicules d'intervention dans des hangars fermés, comme cela se fait dans d'autres SAMU de France, pourrait contribuer à diminuer de manière significative les températures maximales enregistrées dans ces véhicules. Ainsi, les médicaments seraient un peu mieux conservés mais aussi, et il faut le souligner, tout le matériel électronique d'urgence (

exemple : Lifepack® ) ne serait plus directement exposé directement aux rayons lumineux.

## **CONCLUSION**

Ce stage effectué au sein du SAMU 34 aura été pour moi très bénéfique et ceci pour diverses raisons. Il m'aura permis de manipuler des médicaments que l'on ne retrouve pas en officine, mais aussi de travailler en collaboration étroite avec tous les acteurs de ce service ( médecins, internes, externes, IADE, infirmiers, ... ). L'étude qui m'a été confiée, et qui fait suite à la canicule de l'été 2003, m'aura encore plus sensibilisé sur l'importance de la conservation des médicaments en général et plus précisément en milieu pré-hospitalier, et sur les conséquences qu'il peut y avoir sur leur qualité en cas d'exposition à des températures extrêmes. L'application rigoureuse des différentes mesures développées précédemment ( cf. paragraphe 2.3.3 ) et surtout le contrôle permanent de la température de stockage des produits, permettront de se conformer aux recommandations des laboratoires pour le maintien de la qualité du médicament de sa fabrication à son administration au patient.

Le maître de stage :

Le stagiaire :

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Nicolle I. Dates limites d'utilisation des médicaments. *Bulletin CRIM 1998* ; 80.
- [2] MICROMEDEX Inc 1998 ; DRUGDEX Drug Consults
- [3] Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, 34<sup>ème</sup> rapport, Organisation Mondiale de la Santé, Genève.
- [4] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, mise au point sur la conservation des médicaments en cas de vague de chaleur. 29/04/2004.  
<http://www.agmed.sante.gouv.fr/htm/10/canicule/indcanic.htm>
- [5] Johansen RB, Schafen NC, Brown PI. Effect of extreme temperatures on drugs for prehospital ACLS. *Am J Emerg Med 1993* ; 11 : 450-2.
- [6] Grant TA, Carroll RG, Church WH. Environmental temperature variations cause degradations in epinephrine concentration and biological activity. *Am J Emerg Med 1994* ; 12 : 319-22.
- [7] Valenzuela TD, Crisis EA, Hammargren WM et al. Thermal stability of prehospital medications. *Ann Emerg Med 1989* ; 18 : 173-6.
- [8] Church WH, Hu SS, Henry AJ. Thermal degradation of injectable epinephrine. *Ann Emerg Med 1994* ; 12 : 306-9.
- [9] Grimm W. International harmonization of stability tests for pharmaceuticals. The ICH tripartite guideline for stability testing of new drug substances and products. *Eur J Pharm Biopharm 1995* ; 1 : 194-6.
- [10] Palmer RG, Zimmermann J, Brown PC et al. Altered states : the influence of temperature on prehospital drugs. *J Emerg Med Serv 1985* ; 10 : 29-31.
- [11] Hogerzeil HV, Battersby A, Srdanovic V et al. WHO/UNICEF study on stability of drugs during international transport. WHO/DAP/91.1. Geneva : World Health Organisation, 1991.
- [12] Rudland SV, Jacobs AG. Visiting bags : a labile thermal environment. *BMJ 1994* ; 308 : 954-6.
- [13] Madden JF, O'Connor RE, Evans J. The range of medication storage temperatures in aeromedical emergency medical service. *Prehosp Emerg Care 1999* ; 3 : 27-30.

[14] Mark A. Gill, Alice Z. Kislik, Lana Gore, and Angela Chandra. Stability of advanced life support drugs in the field. Am J Health-Syst Pharm 2004 ; 61 : 597-602.

[15] William C. Dubois. Drug storage temperatures in rescue vehicles. The Journal of Emergency Medicine 2000 ; 18 : 345-48.

**ANNEXES****Annexe 1 : protocole PHA/990526 sur les « médicaments et le froid »**

C.H. BOURGANEUF  
23400 BOURGANEUF  
☎ : 05-55-54-50-00

C.H. La Valette  
23320 SAINT-VAURY  
☎ : 05-55-51-77-00

**PROTOCOLE PHA/990526**

date création :26-V-99	date :16-II-01	édition n°:3
------------------------	----------------	--------------

V/Réf : C:\m-doc\W99\protocol\990526FroidMédic.doc	validation : Pharmacien	signature :
diffusion : direction, pharmaciens, IG, surveillants, prescripteurs	durée validité : ∞	
document annexe : Fiche d'Enregistrement PHA/990526 -1 et PHA/990526 -2		

**Objet : MEDICAMENTS et FROID (page 1/2)**

- Certains médicaments et tous les vaccins (cf. page 2/2) doivent être conservés au réfrigérateur à une **TEMPERATURE comprise entre +2°C et +8°C**.
- Le respect rigoureux de la chaîne du froid conditionne la qualité de l'effet thérapeutique et de la protection vaccinale.
- Chaque réfrigérateur du C.H. doit être équipé d'un thermomètre à maxima et minima. La T° interne doit être vérifiée tous les matins. Il est recommandé de consigner chaque jour les résultats de la lecture sur la fiche d'enregistrement **PHA/990526 -1** ci-jointe avec la signature de la personne effectuant le relevé.
- Il faut entretenir une fois par an, de façon préventive, le réfrigérateur (nettoyage de l'intérieur, des serpentins extérieurs, ..) en veillant notamment à la fermeture efficace de la porte (remplacement de la garniture d'étanchéité) et remplir la fiche d'enregistrement **PHA/990526 -2** ci-jointe à chaque opération.
- Ne pas laisser s'accumuler plus de 1 cm de givre dans le compartiment congélateur du réfrigérateur, sinon procéder au dégivrage tout en respectant la chaîne du froid et remplir la fiche **PHA/990526 -2**.
- Les réfrigérateurs stockant les médicaments et vaccins doivent être réservés exclusivement à cet usage (pas de bière, ni sandwich, yaourt, pizza...).
- Remplir de bouteilles d'eau les parties inutilisées du réfrigérateur (clayettes du haut et du bas, bac à légumes, porte) et remplir de contenants réfrigérants (*ice packs*) la partie congélateur afin de disposer d'une "réserve de froid" et de maintenir une température aussi constante que possible en cas de panne.
- Disposer les médicaments et vaccins sur le milieu des clayettes (et non dans la porte du réfrigérateur où la T° est plus élevée) et éviter tout contact direct avec la glace ou le fond du réfrigérateur (élément réfrigérant).
- Ouvrir la porte le moins souvent et le moins longtemps possible et veiller à sa bonne fermeture.
- Lorsque les services techniques prévoient une panne de courant de courte durée (< à 2 h), il est préférable de ne pas ouvrir le réfrigérateur. Lorsque qu'on prévoit une coupure plus longue, il faut envisager avec les services techniques une solution alternative (glacière, boîte isotherme, transfert dans un autre réfrigérateur).
- **Cas de l'insuline** : Avant son utilisation, elle doit être stockée dans le réfrigérateur. Après la 1<sup>ère</sup> utilisation : il faut noter la date sur le flacon. Le flacon d'insuline entamé peut être conservée à l'abri de la poussière à T° ambiante (< 30°C) pendant 28 jours (*l'insuline est un excellent antiseptique*), l'injection en sous-cutanée est alors moins douloureuse pour le patient que si elle sortait du réfrigérateur.

**1) EN CAS d'ANOMALIES CONSTATEES** : il faut prévenir rapidement les services techniques puis l'équipe pharmaceutique qui vous donneront les conduites à tenir et remplir ou faire remplir par le service technique la fiche d'enregistrement **PHA/990526 -2**.

**Il faut savoir :**

**A) les écarts de température ont des effets cumulatifs** (l'efficacité d'un vaccin ou d'un médicament sera d'autant plus altérée par de mauvaises conditions de conservation qu'il aura été soumis auparavant à des ruptures de la chaîne du froid, lors du transport, par exemple).

C.H. BOURGANEUF  
23400 BOURGANEUF  
☎ : 05-55-54-50-00

C.H. La Valette  
23320 SAINT-VAURY  
☎ : 05-55-51-77-00

## PROTOCOLE PHA/990526

date création :26-V-99      date :16-II-01      édition n°:3

V/Réf : C:\m-doc\W99\protocol\990526FroidMédic.doc	validation : Pharmacien	signature :
diffusion : direction, pharmaciens, IG, surveillants, prescripteurs	durée validité : ∞	
texte en réf.:		

### Objet : MEDICAMENTS et FROID (page 2/2)

**B) à une température dite ambiante (< à 25-28° C) :** la stabilité des médicaments devant être conservés entre +2° et +8°C est variable (cf. tableau ci-dessous).

Médicaments	stabilité	Médicaments	stabilité
Célocurine inj	à JETER	L Thyroxine gtes	stable 21 j.
Vitamine K1 sol, Synacthène inj	stable 24 h.	ROR, Hépatite B, vacc. lyophilisés	stable 1 mois
Gammatétanos, DT Polio, vaccin TP	stable 48 h.	Tracrium inj	stable 3 mois
Tétracoq, Pneumo23, Débridat inj	stable 14 j.		

**C) à une température < -1°C = en cas de gel et de congélation :**

Pour la plupart des médicaments ci-après, il y a une perte significative d'efficacité et/ou une cristallisation irréversible et/ou une dénaturation protéique → **DONC, ON JETTE**

Albumine	Fazol crème	Liorésal inj	Synacthène inj	Trivé 1000
Celocurine	Insulines	Médialipide	tous Vaccins non lyophilisés	Vibraveineuse
Diprivan inj	Intralipide	Pneumo23	Tracrium	Vitamine K1
Equanil inj	Kytril	PPSB	Tracrium	

- Si les vaccins lyophilisés supportent la congélation, par contre l'ampoule de solvant jointe peut éclater.
- L'utilisation du Débridat inj est possible après avoir vérifié la limpidité et après une décongélation lente.

### 2) MEDICAMENTS à GARDER IMPERATIVEMENT entre +2°C et +8°C

Albumine inj	Debridat inj	Hormone croissance inj	Pavulon inj	L Thyroxine solut.
Cadens inj	Epivir	insuline non entamée (toute)	PPSB inj	Throphires suppo
Calcitonine inj	Fungizone inj	suprel inj	Prepidil gel	Tracrium inj
Cartes prétransfusion.	Gamma Globuline	Miacalcic inj	Sandostatine inj	Urokinase inj
Celocurine inj	Gamma TS	Minirin	Streptase inj	Vaccins (tous)
Chloramphenicol coll.	Glucagon inj	Norvir	Synacthène inj	Vitamine K1 inj
		Noxyflex inj		

N.B.: Lorsque la forme (inj, cp, sol) n'est pas précisée, toutes les formes existantes sont concernées.

### 3) MEDICAMENTS à NE SURTOUT PAS METTRE au REFRIGERATEUR et à tenir à l'ABRI du FROID (contrairement à des idées reçues)

Duphalac	Importal	Micropaque	Soludecadron
Hydrocortisone	Lactulose	Oracilline cp et inj	Tuberculine lyophilisée

N.B.: Lorsque la forme (inj, cp, sol) n'est pas précisée, toutes les formes existantes sont concernées.





**Annexe 2 : exemple de courrier envoyé aux laboratoires****AstraZeneca****1, place Renault****92844 Rueil-Malmaison cdx**

Montpellier, le 07 Juin 2004

Cher madame, cher monsieur,

Suite à de nombreuses demandes qui nous sont faites de la part du SAMU et en prévision d'une prochaine canicule, nous voulions vous demander de nous transmettre les conditions exactes de conservation des médicaments cités ci-dessous. En outre, nous vous serions reconnaissants de nous envoyer également les éventuels effets néfastes observés selon vos études ( précipitation, baisse ou perte d'activité, formation de produits de dégradation, ... ) si ces produits sont utilisés accidentellement en dehors de vos spécifications ( températures extrêmes ) ainsi que la conduite à tenir dans ce cas-là.

En attendant une réponse de votre part, veuillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

**Liste des médicaments :**

Bricanyl® sol.aerosol 5mg dose 2ml
Diprivan® inj 200mg 20ml
Xylocaïne® gel loc.15gr dose sterile
Xylocaïne® 5% nebu.c.longue lidocaïne

**Annexe 3 : caractéristiques techniques des appareils de mesure****Ebro :****II Caractéristiques techniques**

Capteur .....	Pt 1000, interne ou externe
Température de stockage	
EBI-85 A .....	de -40°C à +85 °C
EBI-125 A .....	de -40°C à +125°C
Etendue de mesure avec capteur interne:	
EBI-85 A .....	de -40 °C à +85 °C
EBI-125 A .....	de -40°C à +125°C
Utilisation permanente ... de -40°C à +125°C	
3 heures max. ....	à +130 °C
1 heure max. ....	de -40°C à +140°C
Etendue de mesure avec sonde externe:	
EBI-85 A/125A .....	de -50°C à +150°C
	ou
	de -50°C à +400°C
Température de fonctionnement:	
EBI-85 A .....	de -40°C à +85°C
EBI-125 A .....	de -40°C à +125°C
Cadence de mesure .... de 1 s à 8 h	
Résolution .....	0,1 °C
Exactitude .....	± 0,3 °C
Canaux .....	1
Mémoire .....	env. 18.000 mes.
Sortie des données .....	M-BUS
Pile .....	3,6 V lithium
Durée de vie de la pile .. de 5 à 8 ans	
Boîtier .....	Acier inox avec peek ring
Dimensions .....	
	hauteur 28 mm, diamètre 48 mm
Masse .....	100 g env.
Indice de protection ..... IP 68	
Pression maximale abs. .20 mbar à 20 bars	

**✂ Testostor 175-3:**

Type de testostor	175-0	175-3	175-1	175-2
<b>Enregistreur de données</b>				
Capteur interne CTN	X			
Capteur interne CTN, connexion externe pour sonde		X		
Capteur d'humidité interne, capteur interne CTN				X
<b>Etendue de mesures</b>				
-35...+70 °C interne	X	X		
-35...+120 °C avec capteur externe		X		
-10...+50 °C				X
0...99,9 %HR				X
<b>Précision</b>				
Température : ± 0,5 °C (jusqu'à 50°C)	X	X		X
Température: ± 1,2% de la v.m. (au-dessus de +50°C)	X	X		
Température: ± 2% de la v.m. (de +70 à 120°C)		X		
Humidité : ± 3 %HR (jusqu'à 100% HR)				X
<b>Résolution</b>				
0,1 °C	X	X		X
0,1 %HR				X
<b>Canaux</b>				
1 canal (interne)	X			
2 canaux (1 x int./ 1 x ext.)		X		
2 canaux (2 x int.)				X
<b>Cadence de mesures</b>				
30 sec...12 h	X	X		X
<b>Capacité mémoire</b>				
2000 valeurs mesurées	X			
4000 valeurs mesurées			X	X
<b>Indice de protection</b>				
IP 65	X	X		
<b>Autonomie - Pile lithium</b>				
dans l'ambiance: jusqu'à 2 ans/ en chambre froide: 6 mois	X	X		X
<b>Boîtier</b>				
ABS blanc	X	X		X
<b>Dimensions</b>				
65 x 45 x 23 mm	X	X		X
<b>Poids</b>				
env. 60 g (avec pile)	X	X		X
<b>Température de stockage</b>				
-40...+70 °C	X	X		X
<b>Logiciel</b>				
à partir de Windows version 3.1	X	X		X
<b>Garantie enregistreur</b>				
24 mois	X	X		X

 **Spy:**

## 9 Spécifications des SPY<sup>T</sup>

Mesure de température :	Par senseur intégré
Gamme de température :	-35 à + 70 °C
Résolution :	0.5 °C
Mémorisation des mesures :	8000 échantillons de mesure, avec enregistrement de la date et de l'heure de chaque mesure de température
Intervalle de mesure :	Programmable de 5 minutes à 6 heures
Départ retardé des mesures :	Jusqu'à 30 jours
Durée en continu d'enregistrement :	1 année
Transfert de données :	Au moyen de la tête de lecture MouSPY reliée au port RS232 (COM1 ou COM2) de votre ordinateur
Inviolabilité :	Liaison magnétique (aimant) entre le SPY <sup>T</sup> et son support fixe
Lecture des résultats :	Code de protection programmable par l'utilisateur Visuellement sur le SPY <sup>T</sup> au moyen d'un système de LED à 3 couleurs : LED verte : zone de température normale LED orange : zone de température critique LED rouge : zone de température anormale (hors normes) Clignotement de LED enclenchable par un aimant Visualisation et impression des courbes de température au moyen d'un ordinateur
Paramètres du logiciel :	Intervalles de mesure Seuils critiques de température minimum et maximum (LED orange) Seuils d'alarmes (LED rouge) Utilisation ou non d'un aimant de lecture Liaison ou non par un aimant externe Code d'identification interne alphanumérique (maximum 10 caractères) Code de protection Pics de décongélation Programmation du clignotement des LED durant l'utilisation Effacement des données dans le SPY <sup>T</sup>
Certification :	Marquage CE
Spécifications environnementales :	Étanche à l'eau (indice d'étanchéité : IP68) Résistant à l'alcool Résistant aux chocs (hauteur de chute : 1.5 m) Lavable en machine à laver
Alimentation :	Pile lithium, durée de vie typique : 1 année
Changement de batterie, calibration :	Service après-vente assuré par le fabricant
Garantie :	1 année
Dimensions :	46 x 41 x 12 mm
Poids :	24 g

**Testostor 171-2:**

		<b>Caractéristiques techniques</b>					
		<b>testostor Data logger 171</b>					
		<b>testostor Type:</b>					
		<b>171-0</b>	<b>171-1</b>	<b>171-2</b>	<b>171-3</b>	<b>171-4</b>	<b>171-6</b>
<b>Température:</b>							
<i>Capteur utilisé:</i>							
CTN		X	X	X	X	X	X
<i>Plage de mesures</i>							
-35...+70 °C		X					
-----							
-20...+70 °C			X	X			
			<small>(interne)</small>				
-10...+50 °C				X			
-----							
-50...+120 °C			X		X	X	
			<small>externe</small>				
<i>Résolution</i>							
0,1 °C		X	X	X	X	X	X
<i>Précision de mesures</i>							
<i>en température ambiante admissible</i>							
<i>Enregistreur</i>							
± 0,4 °C (< -35 °C)			X			X	X
-----							
± 0,2 °C (-35...+60 °C)			X			X	X
-----							
± 0,4 °C (> +60 °C)			X			X	X
<i>Précision du système</i>							
± 0,5 °C (≤ +40 °C)		X	X	X	X	X	X
-----							
± 0,6 °C (> +40 °C)		X	X	X	X	X	X
<b>Humidité relative:</b>							
<i>Capteur</i>							
Capteur capacitif			X	X	X		X
<i>Plage de mesures</i>							
0...100 % HR			X	X	X		X
<i>Résolution</i>							
0,1 %HR			X	X	X		X
<i>Précision (±1 digit):</i>							
± 2 %HR de 2.à.98 % HR)			**	X			**
-----							
± 3 %HR de 2.à.98 % HR)				X			
<i>Dépendance de la température à +22 °C</i>							
± 0,03 %HR/°C			X	X	X		X
-----							

\* voir précisions des sondes page 10

**Annexe 4** : Variations de température enregistrées dans la VL et l'hélicoptère durant la première période de mesure

❖ VL :

❖ **hélico** :