



La conservation des médicaments

Patrick Herné

Chargé de cours

Université de Liège

Une des principales responsabilités du pharmacien d'officine est de garantir la qualité des produits qu'il délivre. Cette qualité dépend fortement des conditions dans lesquelles ces produits sont conservés, et elle n'est assurée que pendant une période déterminée, la durée de validité. Le pharmacien d'officine doit bien maîtriser ces deux paramètres (durée de validité et conditions de conservation) et pouvoir, le cas échéant, en expliquer toute l'importance à ses patients.

1. La stabilité des médicaments

Les études de stabilité font partie intégrante du dossier que les firmes pharmaceutiques doivent introduire pour obtenir l'autorisation de mettre un médicament sur le marché. Ces études recouvrent deux domaines

- La stabilité du principe actif
- La stabilité du médicament dans lequel ce principe actif est incorporé

1.1. La stabilité du principe actif

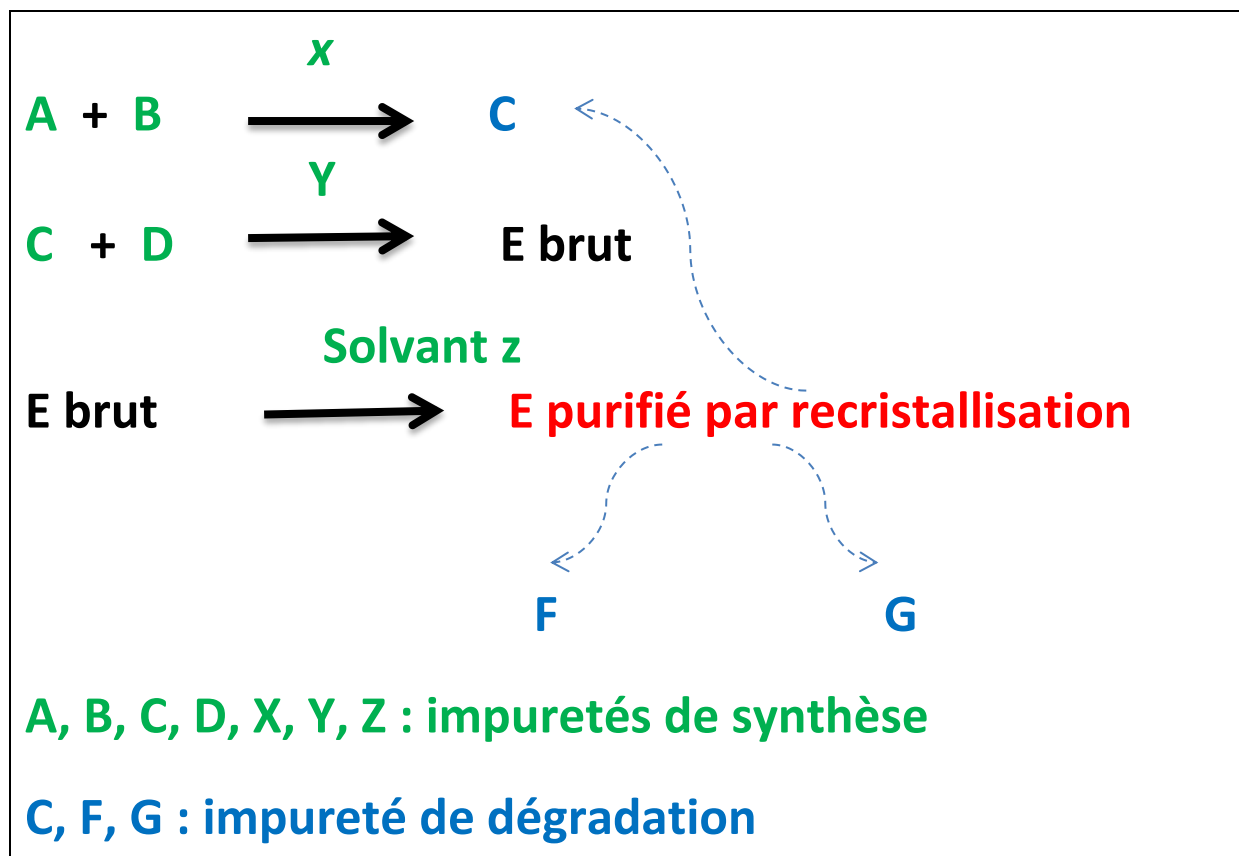
Les études de stabilité auxquelles le (ou les) principe(s) actif(s) d'un médicament doit être soumis seront évidemment fondamentalement différentes dans le cas où ce principe actif est complètement nouveau, ou s'il est déjà bien connu.

Prenons l'exemple d'un principe actif décrit dans la Pharmacopée européenne (ou dans une pharmacopée de qualité équivalente). Chaque monographie de cet ouvrage prévoit, pour la substance qu'elle considère, la recherche d'impuretés apparentées, pour lesquelles elle fixe des tolérances maximales, basées sur leur toxicité potentielle et sur les résultats du contrôle d'un très grand nombre de lots, émanant de nombreux fabricants différents.

Ces impuretés apparentées sont *grosso modo* de 3 ordres

- les impuretés **découlant de la synthèse** de la substance (précurseurs, intermédiaires, réactifs, solvants, produits secondaires...)
- les impuretés **résultant de la dégradation** de la substance
- les impuretés ubiquistes (métaux lourds, **contaminants microbiens ou fongiques...**)

Exemple : voir page suivante



Si le fabricant du médicament peut établir *qu'au moment où la fabrication d'un lot de produit fini commence*, le principe actif mis en œuvre est conforme aux exigences de la monographie de la Pharmacopée Européenne, il est dispensé d'étudier sa stabilité. Il lui suffira donc de vérifier cette conformité juste avant de lancer le processus de fabrication du produit fini.

Lorsque le principe actif est connu, mais n'est pas décrit dans la Pharmacopée européenne ou dans une pharmacopée de qualité équivalente, une monographie doit être établie et, en ce qui concerne la stabilité, deux options s'offrent à celui qui veut incorporer ce principe actif à un médicament

- ou la littérature scientifique renferme suffisamment de données à son sujet, et ces données peuvent être utilisées telles quelles

- ou ce n'est pas le cas, et l'utilisateur doit procéder lui-même à une étude de stabilité complète, comme il le ferait pour un principe actif nouveau.

Les lignes de conduite édictées par l'Agence européenne d'évaluation des Médicaments prévoient que la stabilité d'un nouveau principe actif, ou d'un principe actif insuffisamment connu, doit être étudiée sur trois lots de production au moins, conservés dans leur conditionnement commercial, dans différentes conditions et pendant une période suffisamment longue, à savoir

- au moins 12 mois à 25°C et 40 % HR ou à 30°C et 35 % H.R.
- au moins 6 mois à 30°C et 65 % H.R. (= influence d'un taux d'humidité élevée)
- au moins 6 mois à 40°C et 25 % H.R. (= influence d'une température anormalement élevée)

ainsi que dans des conditions particulièrement stressantes, pendant de courtes périodes (3 mois au moins)

- 50 et/ou 60 °C
- 65 % H.R. ou davantage
- exposition à une lumière vive
- dissolution ou mise en suspension dans des milieux de pH différents
- variations de températures importantes

A intervalles réguliers (tous les 3 mois au moins), le produit doit être réanalysé, en mettant particulièrement l'accent sur les paramètres jugés critiques pour sa stabilité.

Si la molécule se révèle particulièrement instable dans des conditions de conservation normales, une étude de stabilité à basse température (4°C, ou même parfois – 20 °C) est également requise.

D'une façon générale, sept grands facteurs peuvent influencer la stabilité d'une molécule, seuls ou en combinaison. Il s'agit de

- **L'humidité** qui peut provoquer l'hydrolyse de certains principes actifs, ou favoriser la contamination microbienne
- La **température**, et surtout la chaleur, qui accélère tous les processus de dégradation. D'une façon générale (avec beaucoup d'exceptions), la stabilité d'un principe actif (ou d'un médicament) suit la loi d'Arrhénius : lorsque sa température de conservation augmente de 10°C, sa durée de validité est réduite d'un facteur 2 ou 3.
- La **lumière**, susceptible de provoquer la formation de radicaux libres très réactionnels
- **L'oxygène**, responsable de l'oxydation de certains principes actifs, avec souvent apparition d'une coloration suspecte
- **L'acidité** ou **l'alcalinité** qui, selon les cas, se conjuguent avec l'humidité pour accélérer l'hydrolyse ou l'oxydation de certaines fonctions chimiques
- la présence de **catalyseurs**, comme certains ions minéraux (métaux lourds), qui accélèrent les phénomènes photolytiques et oxydatifs
- La **contamination microbienne** : les bactéries, levures et moisissures prolifèrent aux dépens du substrat qu'elles colonisent, et la dégradation de ce

substrat peut encore être accélérée par les enzymes synthétisés par ces microorganismes (exemple des pénicillinases).

Les deux principales voies de dégradation sont l'hydrolyse et l'oxydation.

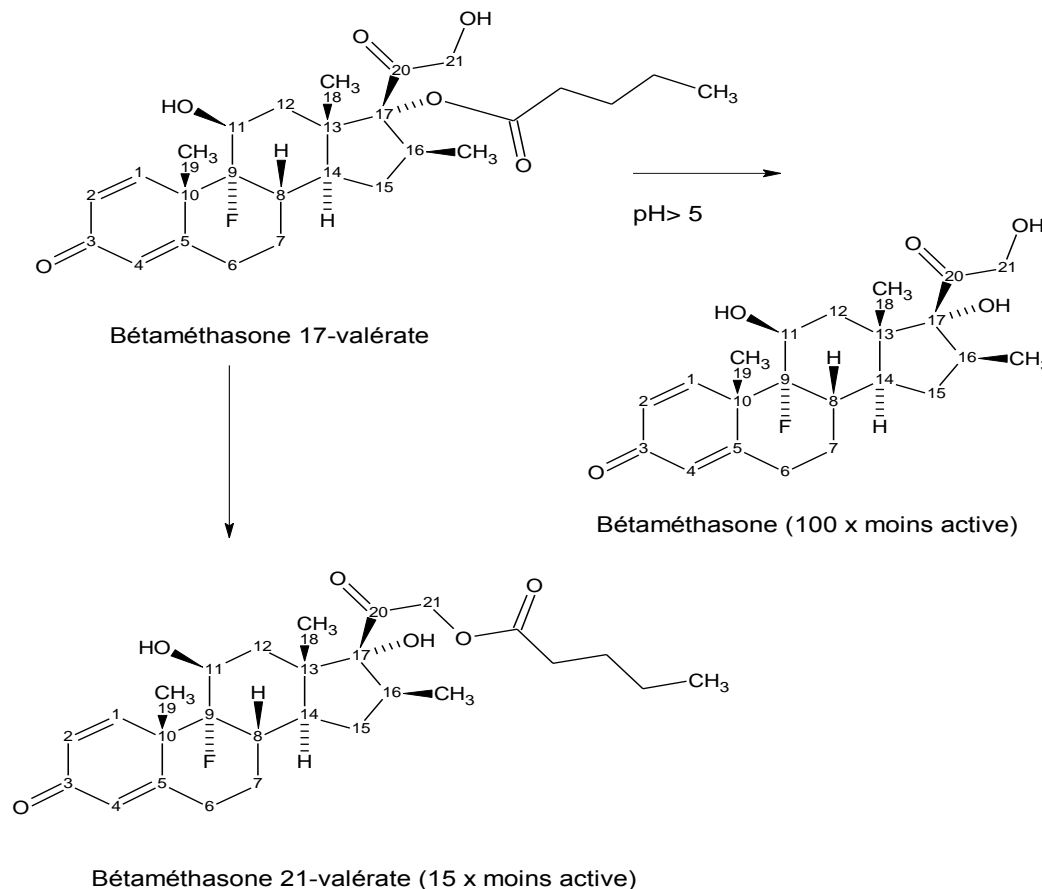
- **L'hydrolyse**

L'hydrolyse est la voie de dégradation préférentielle de toute une série de fonctions chimiques, comme les esters, les amides, les lactones, les lactames... On l'observe surtout en milieu alcalin, mais certaines molécules s'hydrolysent déjà en milieu neutre (c'est-à-dire en solution dans l'eau ou si l'humidité ambiante est élevée) ou acide.

Exemples de molécules sensibles à l'hydrolyse

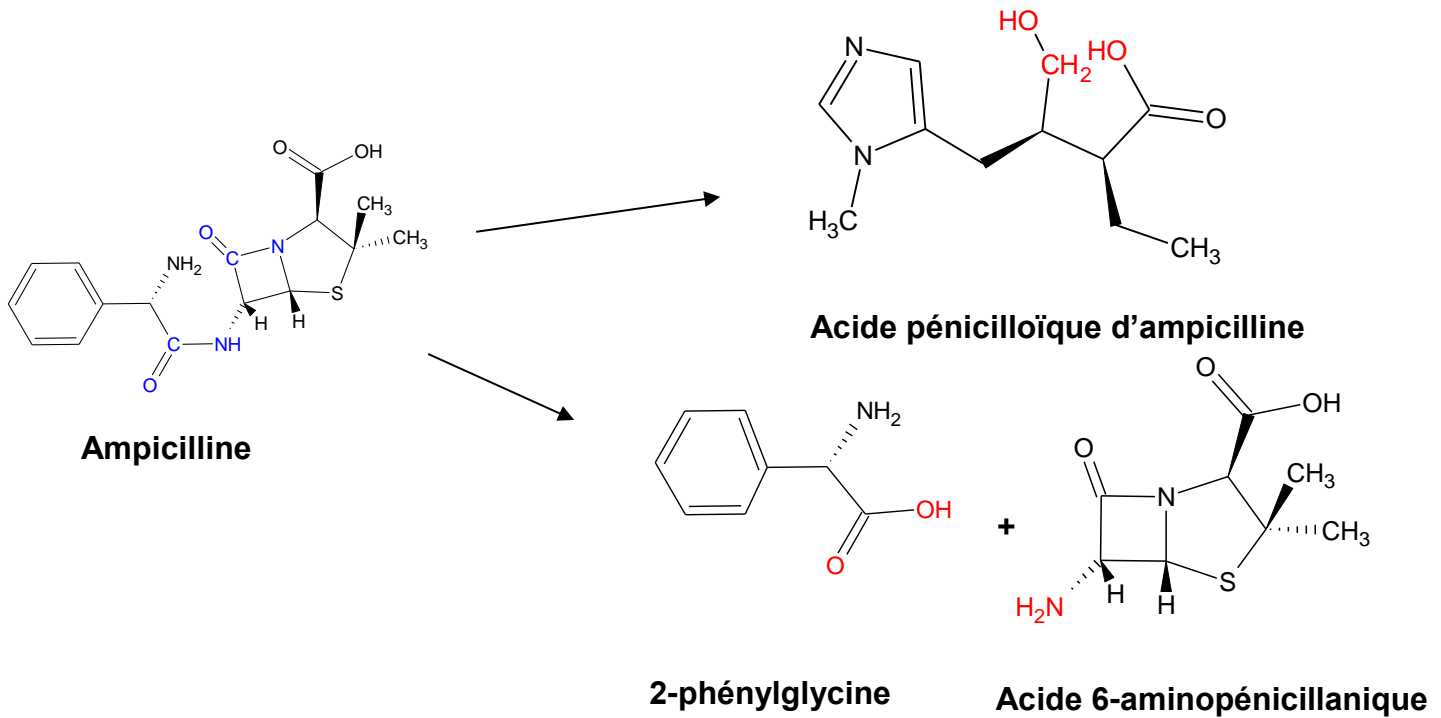
- l'acide acétylsalicylique (aspirine = ester) s'hydrolyse en acide salicylique, avec libération d'acide acétique reconnaissable à son odeur.

- les esters de corticostéroïdes utilisés en dermatologie sont plus lipophiles, et donc mieux résorbés par l'épiderme que les alcools correspondant. Comme tous les esters, ils sont sensibles au pH et, plus ce dernier sera supérieur à 5, plus rapidement ils se dégraderont

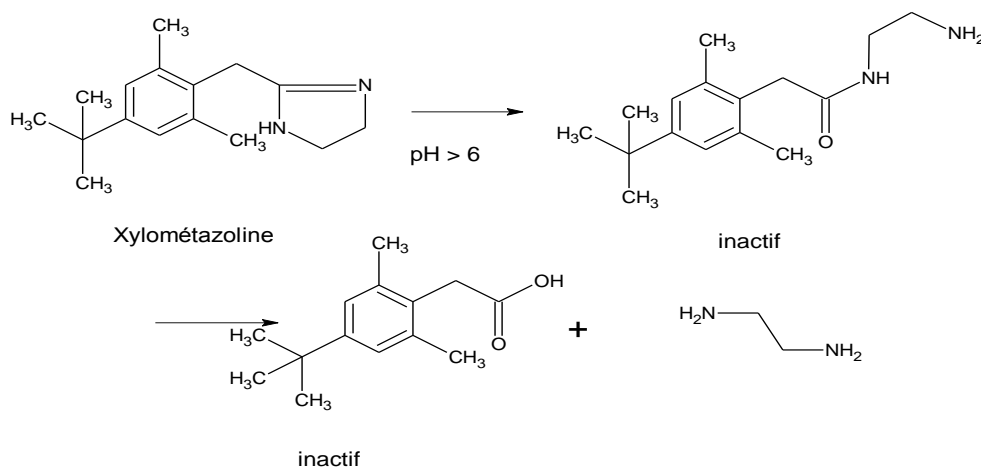


L'alcool formé par hydrolyse, moins lipophile, est beaucoup moins actif que l'ester de départ, quand il n'est pas totalement inactif.

- la dégradation des pénicillines (lactames) est complexe, mais elle commence toujours par l'hydrolyse du noyau β -lactamique.. Le produit d'hydrolyse formé n'a déjà plus d'activité antibiotique.



- les dérivés de l'imidazoline (xylométazoline, naphazoline...) employés en solutions aqueuses comme décongestionnants nasaux ne sont suffisamment stables que lorsque le pH de la solution est ajusté aux environs de 6.0. Au pH de l'eau, elles se dégradent rapidement en dérivés aminés inactifs.



- **l'oxydation**

Elle peut affecter différentes fonctions chimiques. Seule l'oxydation par l'oxygène ambiant a une réelle signification pratique. La plupart des excipients associés aux principes actifs n'ont pas de caractère oxydant, sauf certains sucres (par leur fonction aldéhydique), qui sont incompatibles avec les molécules particulièrement sensibles.

Exemples de molécules sensibles à l'oxydation

- dans la prométhazine, et dans la plupart des phénothiazines, c'est l'atome de soufre qui s'oxyde, avec formation d'un sulfoxyde inactif et parfois coloré

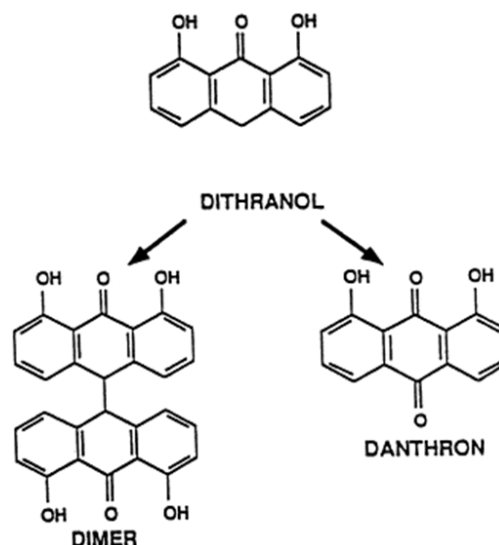
- Le dithranol, utilisé en préparation topique pour le traitement local du psoriasis, est une molécule très instable à cause de son caractère oxydable donnant lieu à la formation de produits de dégradation tels que la 1,8-dihydroxyanthraquinone (danthron) et différents dimères inactifs

La dégradation du dithranol est favorisée par plusieurs facteurs: l'oxygène, la lumière, les milieux aqueux principalement quand la valeur du pH est supérieure à 5.

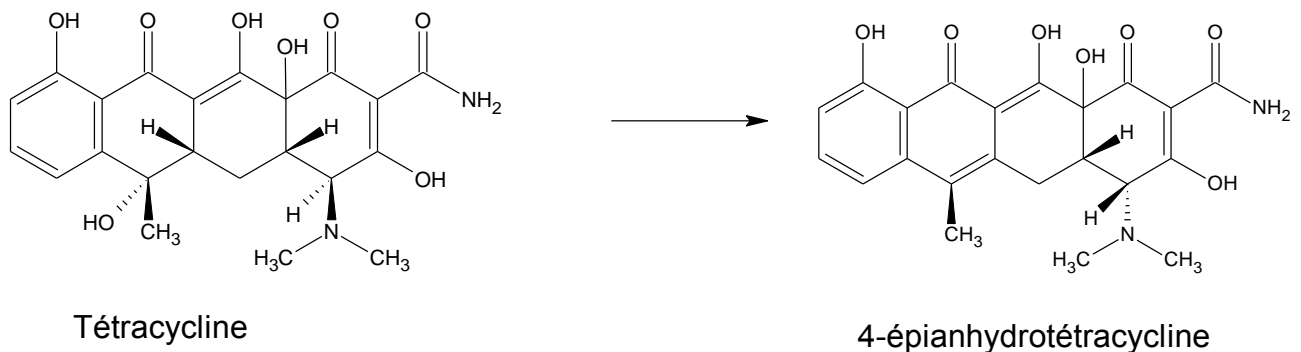
Sur la poudre ou dans une préparation qui la contient, elle se remarque facilement. La coloration jaune clair à jaune canari (selon la concentration de départ du dithranol) vire au jaune orangé puis à l'orange à cause de la formation de danthron et finalement au brun par la présence de dimères.

Ni la danthron, ni les dimères ne sont actifs pour traiter le psoriasis et par conséquent, une poudre colorée en orangé ou en brun a perdu son efficacité.

L'addition d'acide salicylique (1 %) à une pâte lipophile (forme la mieux tolérée par le patient) de dithranol augmente un peu la stabilité de la préparation, qui devra néanmoins être conservée au frigo, et dont la durée de validité restera courte (2 mois selon le FTM).



La dégradation des principes actifs se traduit très généralement par une « simple » diminution de leur activité, mais il arrive qu'elle s'accompagne d'une augmentation de toxicité, spécifique à un produit de dégradation. Le cas de la tétracycline, dont un des produits de dégradation, la 4-épi-anhydrotétracycline, est particulièrement néphrotoxique, en est un bon exemple.



1.2. La stabilité du produit fini

Le produit fini, c'est-à-dire la spécialité pharmaceutique, doit également faire l'objet d'études de stabilité poussées.

L'instabilité d'un médicament peut se manifester

- par une détérioration de ses propriétés physiques
 - coloration anormale d'une solution, d'un comprimé, d'un suppositoire
 - apparition d'un précipité ou d'un floculat (sirops, solutions etc.)
 - durcissement ou effritement d'un comprimé, avec modification du temps qu'il met pour se désintégrer
 - prise en masse du contenu d'une gélule
 - séparation de phases dans une émulsion ou dans préparation semi-solide
 - sédimentation d'une suspension
 - modification de la taille des particules, ou de la forme cristalline du principe actif, avec problèmes de dissolution potentiels (formes solides)
 - modification des propriétés de la matrice dans les préparations à libération prolongée (comprimés, patchs, etc.), occasionnant une libération trop rapide ou trop lente du principe actif qu'elle contient.
- par une dégradation chimique
 - du principe actif
 - d'un excipient essentiel dans la formulation du médicament
- par une interaction entre le médicament et son contenant
 - adsorption ou extraction du principe actif par le contenant
 - relargage de constituants de contenant dans le médicament
- par une contamination microbienne inadmissible
- etc.

La formulation, c'est-à-dire le choix des excipients et du conditionnement les plus appropriés, permet notamment de prévenir ces risques d'altération, en prenant en compte les différents facteurs qui peuvent en être la cause. Mais elle ne dispense pas le fabricant d'effectuer sur son produit fini des études de stabilité poussées. Une fois encore, ces études seront réalisées dans le ou les conditionnements qui seront proposés pour la mise sur le marché, dans différentes conditions de température, d'humidité etc, et elles permettront de fixer une durée de validité, ainsi que, le cas échéant, des conditions de conservation particulières qui garantiront la qualité, l'efficacité et l'innocuité du médicament de sa libération à sa péremption.

Ces informations figureront brièvement sur le conditionnement secondaire des médicaments et de façon plus détaillée si nécessaire sur leur notice.

Elles se poursuivront d'ailleurs après la mise sur le marché, sur des lots commerciaux, ce qui permettra non seulement de confirmer les données déjà recueillies, mais aussi, dans certains cas, d'obtenir une prolongation de la durée de validité, ou une modification des conditions de conservation favorable au bon usage du produit (exemple des médicaments qui devaient initialement être conservés au frigo et qui, s'étant révélés plus stables que prévu, peuvent dorénavant être stockés à température ambiante, éventuellement avec une durée de validité plus courte).

Lorsque, pour une quelconque raison, la formulation ou le conditionnement d'une spécialité est modifié, de nouvelles études de stabilité sont requises, et la durée de validité de la spécialité pourra être temporairement raccourcie.

1.3. La stabilité des préparations magistrales et officinales

Les préparations magistrales et officinales n'échappent évidemment pas aux risques d'altération, lorsqu'elles sont mal formulées ou conservées dans des conditions impropres. **Puisqu'elles ne sont en général soumises à aucune étude de stabilité**, quelques règles et précautions générales peuvent être proposées pour limiter ces risques :

o protection contre l'humidité

- l'addition d'excipients qui ne captent pas l'humidité ambiante, comme par exemple la cellulose microcristalline, en remplacement des sucres (lactose) ou des polyols (mannitol) peut se révéler très utile en présence de principes actifs hygroscopiques (extraits végétaux, cristaux plus ou moins déliquescents) incorporés dans des formes sèches (gélules)
- les pastilles dessiccantes peuvent jouer le même rôle, mais leur efficacité n'est pas illimitée (elle dépend évidemment du degré d'humidité).
- le choix du conditionnement est primordial et dépendra de la formulation, mais aussi de la durée de validité attribuée à la préparation

- Si ce délai ne dépasse pas quinze jours, les gélules pourront être conditionnées en boîtes en carton, à condition qu'elles ne renferment pas de principe actif hygroscopique. Il est tout à fait illusoire d'inclure une pastille dessiccante dans une boîte en carton, car la protection de ce type de conditionnement contre l'humidité est nulle.
 - Dans tous les autres cas, le recours à des conditionnements en verre ou en matière plastique, rendus aussi étanches que possible par un couvercle adapté, est indispensable.
- Il n'est jamais inutile de recommander au patient de conserver ses médicaments dans un endroit sec (pas dans la salle de bains, à proximité d'une hotte aspirante, contre une fenêtre etc.)
- **protection contre une température excessive**
 - la plupart des médicaments (et c'est aussi le cas pour les préparations magistrales) peuvent être conservés à température ambiante, c'est-à-dire à une température comprise entre 15 et 25°C (max. 30°C). Outre certaines spécialités, dont nous reparlerons plus loin, il existe cependant quelques exceptions, et par exemple (cfr FTM)
 - la crème hydrophile de nystatine (hydrolysable)
 - le gel hydrophile d'érythromycine et de peroxyde de benzoyle (érythromycine hydrolysable)
 - la crème hydrophile de trétinoïne (oxydable)
 - les préparations de dithranol (oxydable)
 - la suspension pédiatrique d'oméprazole (hydrolysable)
 - les préparations d'ergotamine (hydrolysable)
 - le sirop de phénoxyéthylpénicilline (hydrolysable)
 - la solution de peroxyde d'hydrogène (oxydable)

Toutes ces préparations doivent être conservées au frigo, c'est-à-dire à une température comprise **entre 2 et 8°C**.

La solution de **malathion** et les solutions **d'iode**, qui contiennent toutes un principe actif sublimable, ne doivent pas nécessairement être conservées au frigo, mais il est judicieux de les maintenir à une température inférieure à 15°C, pour limiter le phénomène de volatilisation.

- **Protection contre la lumière**
 - Les matériaux de conditionnement suivants assurent une protection efficace de leur contenu contre l'exposition à la lumière
 - Gélules opaques (par incorporation d'oxyde de titane à la gélatine), colorées ou non par addition d'oxydes de fer
 - Alvéoles de matière plastique dans lesquelles sont coulés les suppositoires

- Pots de matière plastique ou tube en aluminium pour les préparations semi-solides
- Flacons bruns, en verre actinique, pour sirops ou solution d'usages interne ou externe

Seules les préparations insensibles à la lumière peuvent être conditionnées en flacons de verre incolore.

- **Protection contre l'oxydation** : les phénomènes oxydatifs sont majoritairement dus à l'oxygène de l'air, mais ils peuvent résulter d'une interaction entre deux constituants d'une même préparation. Comme il est extrêmement difficile d'empêcher tout contact avec l'oxygène, la meilleure façon de s'en prémunir, lorsqu'on sait qu'un principe actif est particulièrement oxydable, et d'ajouter un antioxydant à la préparation
 - l'antioxydant le mieux adapté aux milieux aqueux ou hydrophiles est l'acide ascorbique
 - dans les milieux huileux, on utilisera le BHA (butylhydroxyanisole) ou le BHT (butylhydroxytoluène), comme dans la crème hydrophile de trétinoïne du FTM (40 mg/100 grammes)

Par ailleurs, il est recommandé

- d'éviter dans la mesure du possible d'incorporer de l'air dans les préparations aqueuses (attention à l'agitation inutile des solutions, ou aux disperseurs-homogénéisateurs inadaptés)
 - de conditionner les préparations semi-solides en tubes d'aluminium totalement étanches, plutôt qu'en pots de plastiques plus ou moins poreux (lesquels permettent le passage de l'oxygène et, en outre, favorisent aussi l'évaporation des principes actifs volatils...)
- **protection contre l'acidité ou l'alcalinité excessives** : on l'a dit, un pH inadéquat peut favoriser les phénomènes hydrolytiques ou oxydatifs en milieu aqueux. De ce point de vue, un milieu alcalin est généralement moins favorable qu'un milieu *légèrement* acide. Il est donc souvent opportun de tamponner les préparations dans lesquelles les principes actifs sont dissous ou dispersés dans un véhicule aqueux. Exemples (tirés du FTM)
 - Les crèmes et suspensions contenant des esters de corticostéroïdes sont additionnées d'un tampon phosphate de pH 5
 - Le pH de stabilité optimal des solutions de xylométazoline ou de naphazoline est voisin de 6, et peut être obtenu par un mélange adéquat de phosphates mono et di-potassique

- La solution d'acétate ammonique ajoutée aux préparations d'érythromycine (gel et solution) tamponne celles-ci aux environs de pH 6.5, ce qui améliore la stabilité de l'antibiotique
 - Pour augmenter la stabilité de l'iode, la solution de povidone iodée est tamponnée à pH 4.5 par un mélange d'acide citrique et de phosphate disodique.

- **Protection contre les catalyseurs** : les métaux lourds (Fe, Zn, Cu, Ni,...) sous forme ionisée catalysent un grand nombre de réactions oxydatives et photolytiques. Ils sont présents à l'état de traces dans la plupart des molécules organiques et minérales, mais peuvent également provenir du matériel utilisé pour les préparations (spatules etc.) ou de certains matériaux de conditionnement (tubes en aluminium). On peut empêcher leur action
 - Soit en les complexant au moyen d'EDTA (acide éthylène diamine tétraacétique), comme dans le gel de carbomère ,dans la solution de chlorure de benzalkonium ou dans les préparations de clioquinol du FTM (0.1 % m/m)
 - Soit en évitant d'utiliser du matériel métallique pendant la préparation (préparations de trétinoïne du FTM)
 - Soit en utilisant des tubes d'aluminium dont la surface interne est recouverte d'une résine de type époxy (à noter que cette dernière protège aussi le tube lui-même de la corrosion par un contenu trop acide ou trop alcalin).

- **Protection contre la contamination microbienne**
 - La contamination microbienne (bactérienne ou fongique) est évidemment gênante par elle-même, mais elle favorise également la dégradation des médicaments, dont certains constituants (sucres notamment) servent de substrat aux microorganismes. Ces derniers ne prolifèrent cependant qu'en présence d'eau (même à l'état de traces).
 - On s'en prémunira donc
 - En travaillant d'une façon qui la réduit au maximum
 - En utilisant des conditionnements protecteurs et/ou étanches
 - Couler les suppositoires dans des alvéoles, plutôt que dans des moules métalliques d'où on les retire avec les doigts...
 - Privilégier les tubes pour les préparations dermatologiques semi-solides
 - Réaliser ces préparations semi-solides « in situ » (à l'aide d'un dispositif de type Unguator® ou Topitek®)

- Privilégier les flacons aux boîtes en carton pour les gélules
- En ajoutant un agent conservateur
 - Parabens (0.08 % de nipagine + 0.02 % de nipasol dans l'eau conservante). Ils sont instables en milieu alcalin (hydrolyse) et allergisants
 - Acide sorbique (0.15 % dans la vaseline au sesquioléate de sorbitan ou au monostéarate de glycérol hydratées) ou sorbate de potassium (0.15 % dans le sirop de bromhydrate de dextrométhorphan notamment). Egalement instables en milieu neutre ou alcalin
 - Chlorure de benzalkonium (0.01 %) dans les solutions à usage externe (attention aux incompatibilités avec certains anions et aux risques d'allergies)
 - Les agents conservateurs mercuriels (nitrate de phénylmercure, thiomersal) sont désormais à proscrire
- **Limitation de la durée de validité** : en l'absence d'études de stabilité, le meilleur moyen de garantir la qualité d'une préparation jusqu'à sa péremption est de limiter sagement la durée de sa validité
 - Les préparations magistrales, prescrites par un médecin, sont en principe destinées à être utilisées immédiatement, pendant un délai relativement court. Celui-ci dépend du nombre de doses unitaires et de la posologie prescrites. Il est donc tout à fait inutile que la durée de validité de ces préparations soit supérieure à ce délai.
 - Toutes les préparations décrites dans le FTM sont assorties d'une durée de validité, qu'il convient de respecter, que ces préparations soient prescrites ou délivrées comme médicaments de conseil. En règle générale, cette validité est égale à 2 mois, mais il arrive
 - qu'elle soit plus courte (1 mois), lorsque les études de stabilité ont démontré que la préparation se dégrade rapidement :
 - suspension d'oméprazole
 - sirop et solution de morphine
 - qu'elle soit plus longue lorsqu'il est avéré, ou qu'il a été vérifié que le médicament est suffisamment stable
 - solution de xylométazoline : 6 mois
 - solution otique de miconazole : 6 mois
 - solution hydro-alcoolique de gluconate de chlorhexidine : 6 mois
 - solution hydro-alcoolique d'iode : 6 mois

- crème hydrophile de nitrate de miconazole : 6 mois
- solution visqueuse d'acide salicylique : 6 mois
- dispersion de cellulose microcristalline et de carmellose sodique : 1 an
- solutions de chlorure de benzalkonium : 1 an
- gélules de carbonate calcique : 1 an
- solution huileuse de xylène : 1 an
- pommade hydrophile de povidone iodée : 1 an
- vaseline salicylée : 1 an
- solution hydro-alcoolique de chlorure d'aluminium : 1 an
- gélules de paracétamol : 1 an
- pour autant qu'elles soient recommandables, les préparations de conseil qui ne sont pas décrites dans le FTM doivent avoir une durée de validité fixée avec beaucoup de prudence, et ce d'autant plus
 - qu'elles renferment de l'eau
 - qu'elles renferment plusieurs constituants (interaction toujours possible, mais pas toujours visible à l'œil nu)

En aucun cas, cette durée de validité ne devrait excéder 6 mois.

1.4. La stabilité des spécialités pharmaceutiques après reconstitution et après première utilisation

1.4.1. Après reconstitution

Certaines spécialités pharmaceutiques renferment des principes actifs si peu stables qu'elles doivent être reconstituées au moment de l'emploi et que, dès ce moment, leur validité est fortement réduite. On citera notamment

- les suspensions d'antibiotiques
 - pénicillines : les antibiotiques du groupe des pénicillines et des céphalosporines destinés à l'administration pédiatrique orale, se présentent sous forme de poudre, qu'il faut mettre en suspension par addition d'eau purifiée, juste avant la délivrance. Il a été démontré que ces suspensions sont stables 15 jours, lorsqu'elles sont conservées au frigo (entre 2 et 8°C). Certaines notices (mais pas toutes, loin de là...) précisent également qu'elles peuvent être maintenues pendant ce laps de temps à température ambiante (max. 25°C). Leurs principes actifs β -lactamiques subissent une hydrolyse rapide, avec ouverture du cycle à 4 pièces et perte totale d'activité. L'hydrolyse de l'autre fonction ester (voir plus haut) est également possible, bien qu'elle soit plus lente. La validité de ces dérivés en solutions injectables est encore plus courte, sans doute parce que la dégradation pourrait conduire à

l'apparition de particules insolubles, tolérables en solution buvable, mais inacceptables dans les injectables.

Exemple pour l'amoxicilline :

- dans le liquide physiologique ou la solution de Ringer : validité 6 heures (à température ambiante)
 - dans les solutions de lactate sodique : validité 3 heures (idem)
 - sans les solutions de glucose : validité 1 heure (idem)
- Le même raisonnement peut s'appliquer à l'azithromycine (Zitromax®), qui est relativement stable sous forme sèche, mais dont la fonction lactonique (= ester cyclique) s'hydrolyse rapidement en présence d'eau, ce qui conduit à limiter la validité de la suspension reconstituée à 5 jours, à température ambiante.
- Les solutions injectables Solu-Medrol®: leur principe actif, le sel sodique de l'ester succinique de la méthylprednisolone, est soluble dans l'eau, mais sensible à l'hydrolyse (reprécipitation de la méthylprednisolone insoluble). La reconstitution peut également favoriser la contamination microbienne. Pour ces raisons, les solutions reconstituées avec de l'eau pour injection peuvent être conservées pendant 6 heures à température ambiante et pendant 12 heures au réfrigérateur. Les solutions reconstituées avec de l'eau bactériostatique pour injection peuvent être conservées pendant 48 heures à température ambiante. L'eau bactériostatique pour injection contient de l'alcool benzylique.
- La spécialité Lysox® est proposée sous forme de sachets dont le contenu est dissous dans l'eau, immédiatement avant l'absorption, mais aussi sous forme de solution buvable ou de sirop. Dans ces deux derniers cas, le principe actif (acétylcystéine) est contenu dans le bouchon réservoir, et doit être incorporé extemporanément au liquide sous-jacent. La solution buvable obtenue est stable 24 heures seulement, tandis que la composition excipiendaire du sirop est telle que celui-ci peut être utilisé pendant 20 jours après sa reconstitution. L'instabilité de l'acétylcystéine se traduit par la formation d'un dimère inactif.
- Dans la spécialité Risperdal Consta®, la risperidone est associée, sous forme sèche, à des microsphères de polylactide-co-glycolide, qui doivent être dispersées dans le solvant associé (et pas dans un autre) au moment de l'emploi. Il a été démontré que la suspension obtenue est physico-chimiquement stable pendant 24 heures à 25 degrés. Le médicament lui-même (non reconstitué) doit par ailleurs être conservé au frigo, mais il est stable à température ambiante pendant une semaine. Dans ce cas, l'instabilité qui résulterait d'une mauvaise conservation toucherait, non pas la risperidone, mais le polymère d'acides lactique et glycolique (dépolymérisation partielle).
- Le vaccin Rotarix® est constitué de souches vivantes, mais atténuées de rotavirus, qui doivent être mises en suspension au moment de l'emploi. Son fabricant a prouvé que le lyophilisat est stable pendant 36 mois,

lorsqu'il est conservé au frigo, mais aussi lorsqu'il est réfrigéré à – 20°C. Par contre, selon lui, le solvant ne peut pas être réfrigéré, ce qui étonnant, car il s'agit d'une solution de composition simple légèrement viscosifiée par la gomme xanthane qui, en général, supporte bien la congélation. La suspension reconstituée est elle-même stable pendant 24 heures, aussi bien au frigo qu'à température ambiante.

Pour obtenir l'autorisation de mettre ces spécialités sur le marché, leur fabricant a dû justifier la nécessité de cette reconstitution extemporanée, et étudier la stabilité de son médicament reconstitué, afin de pouvoir lui attribuer une date limite d'utilisation.

1.4.2. Après première utilisation

La date limite d'utilisation d'un médicament est la date après laquelle, après avoir été entamé, il ne doit plus être utilisé, souvent pour des raisons d'ordre microbiologique.

La durée limite d'utilisation concerne donc essentiellement les médicaments qui contiennent de l'eau (qu'ils doivent ou non être reconstitués extemporanément), et qui sont de ce fait susceptibles de se contaminer rapidement.

D'une façon générale, et en l'absence de renseignements complémentaires, on conseille de ne pas utiliser ce type de préparation plus de deux mois après leur première ouverture. Mais il existe de nombreuses exceptions, justifiées par

- la présence d'un agent conservateur
- l'utilisation de flaconnages spéciaux, hermétiques aux bactéries : gouttes nasales sans agent conservateur par exemple

Ces exceptions ont toujours dû être fondées sur des études de stabilité particulières.

Pour les collyres, le délai de conservation après première ouverture est *traditionnellement* réduit à un mois, malgré la présence d'un agent conservateur. On remarquera cependant que certains dispositifs d'instillation oculaire réduisent fortement par eux-mêmes le risque de contamination microbienne ou fongique, et on citera

- les collyres monodoses
- les collyres conditionnés dans des flacons de type ABAK®, conçus pour limiter le risque de contamination par aspiration : une membrane antibactérienne, présente entre l'embout et le contenu du flacon, piège les résidus éventuellement aspirés. Ce système peut être plus complexe. Ainsi dans certaines spécialités (par exemple) Naabak°, le collyre contient quand même un conservateur (chlorure de benzalkonium). Une seconde membrane, adsorbante (charbon) filtre la solution avant éjection, en l'épurant du chlorure de benzalkonium. Ces collyres pourraient se conserver pendant **8 semaines** après ouverture du flacon

- les collyres conditionnés dans des flacons de type COMOD® qui permettent l'éjection du collyre sans retour d'air, car le sachet contenant le collyre (à l'intérieur du flacon) se recroqueville au fil des utilisations. En outre, les valves et ressort en contact avec le collyre sont recouverts d'un film d'argent minéral, un des meilleurs antiseptiques. Ces collyres pourraient être utilisés jusqu'à **12 semaines** après ouverture.

2. La conservation des médicaments en officine

2.1. Contrôle et rangement des produits entrants

Toute commande de médicaments (mais c'est également vrai pour les autres produits) doit être accompagnée d'une note d'envoi, et fait, éventuellement *a posteriori*, l'objet d'une facture. Pour éviter d'être délivrée avant d'avoir été contrôlée, elle est déposée dans une zone de réception, spécialement prévue à cet effet. Le pharmacien, ou un de ses assistants auquel il délègue cette tâche, vérifie alors l'adéquation du colis reçu avec la note d'envoi. En cas de différence constatée, il prévient immédiatement son fournisseur. Le contrôle porte également sur l'intégrité des conditionnements fournis, ainsi que sur leur date de péremption.

Les produits qui doivent être stockés au frais sont reçus en sachets isothermes, de façon à ce que la chaîne du froid ne soit pas rompue. Ils sont rangés en priorité dans le frigo.

On peut en profiter pour noter la date de péremption dans l'ordinateur de l'officine (ou dans un carnet manuscrit, pour les réfractaires à l'informatique), ce qui facilitera la recherche des périmés et, si le système informatique est bien conçu, attirera immédiatement l'attention, grâce à un pop-up, lors de la délivrance d'un produit qui a dépassé sa date de péremption. Cette méthode, pour très efficace qu'elle soit, est cependant assez contraignante si elle est appliquée à tous les produits commandés. Elle peut être allégée en reprenant uniquement dans l'ordinateur la date de péremption des produits délivrés irrégulièrement, ou de ceux pour lesquelles elle est inférieure à 6, 12 ou 18 mois (selon leur rotation dans l'officine).

Les **matières premières** sont également contrôlées à la réception (intégrité du conditionnement scellé, présence des mentions légales sur celui-ci, notamment d'un numéro d'autorisation) et enregistrées. Cet enregistrement peut être manuel, ou informatisé. Quelle que soit la manière employée, on consignera dans le registre prévue les mentions suivantes :

- date de réception de la matière première

- numéro d'ordre qui lui est attribué (à reporter sur son conditionnement et sur son éventuel certificat d'analyse, pour qu'il y ait une relation directe entre registre, certificat et produit)¹
- nom du produit et quantité
- nom du fournisseur (pas celui du grossiste auquel le produit a été commandé)
- référence de qualité
- numéro de lot
- numéro d'autorisation ou mention de la présence d'un certificat d'analyse en bonne et due forme
- date de péremption
- conclusion de conformité

Différents types de registres informatisés ont été mis au point par les fournisseurs de programmes informatiques pharmaceutiques, qui répondent tous aux exigences légales. Un système simple consiste à introduire toutes les données obligatoires dans un tableau Excel qui, par un système de tri, présentera l'avantage supplémentaire de permettre aisément de retrouver à temps celles qui atteignent leur limite de validité.

<u>N°</u>	<u>Réception</u>	<u>Nom + Qté</u>	<u>Réf.Anal.</u>	<u>Fournisseur</u>	<u>N°Lot</u>	<u>N°autorisation</u>	<u>Péremption</u>	<u>Conclus</u>
Ordre								ion
5599	10/04/2012	Acétazolamide 25 g	Ph.Eur.	ABC Chemicals	10L07V0769	1642R03802	déc-15	OK
5600	11/04/2012	Urée 250 g	Ph.Eur.	Fagron	10I16-B09-260931	C.A.	juil-13	OK

2.2. Conservation « à température ambiante »

La plupart des médicaments et des matières premières (attention à l'éther et à certains autres solvants...), de même que les compléments alimentaires, peuvent être conservés « à température ambiante », soit entre 15 et 30°C.

La température qui règne habituellement dans les bâtiments habités en Belgique est pratiquement toujours comprise dans cet intervalle. Pendant la plus grande partie de l'année, son contrôle minutieux n'est donc pas vraiment nécessaire, même si la présence d'un thermomètre d'ambiance dans l'officine n'est pas superflue.

En période de canicule, des dispositions doivent cependant être prises pour qu'à aucun moment et à aucun endroit, la température ambiante de l'officine ne dépasse 30°C. D'une façon générale, et en l'absence de climatisation (laquelle peut poser des problèmes en termes de contamination microbienne et fongique), on évitera donc les

¹ Plutôt que directement sur le conditionnement, ce numéro d'ordre peut-être noté sur une pastille de couleur, qu'on apposera sur le conditionnement. La couleur de la pastille est choisie en fonction de l'année de péremption de la matière première, ce qui facilite grandement la recherche et l'élimination régulière des périmés.

grandes vitrines exposées plein sud, les plates-formes non isolées, les verrières écrasées de soleil ou tout autre dispositif concentrant la chaleur. Pour des raisons d'hygiène, il n'est en outre pas souhaitable que la porte d'entrée reste ouverte, ni que l'on tente de combattre la canicule en créant des courants d'air dans la pharmacie.

En hiver, on ne rangera pas les médicaments à proximité d'un radiateur.

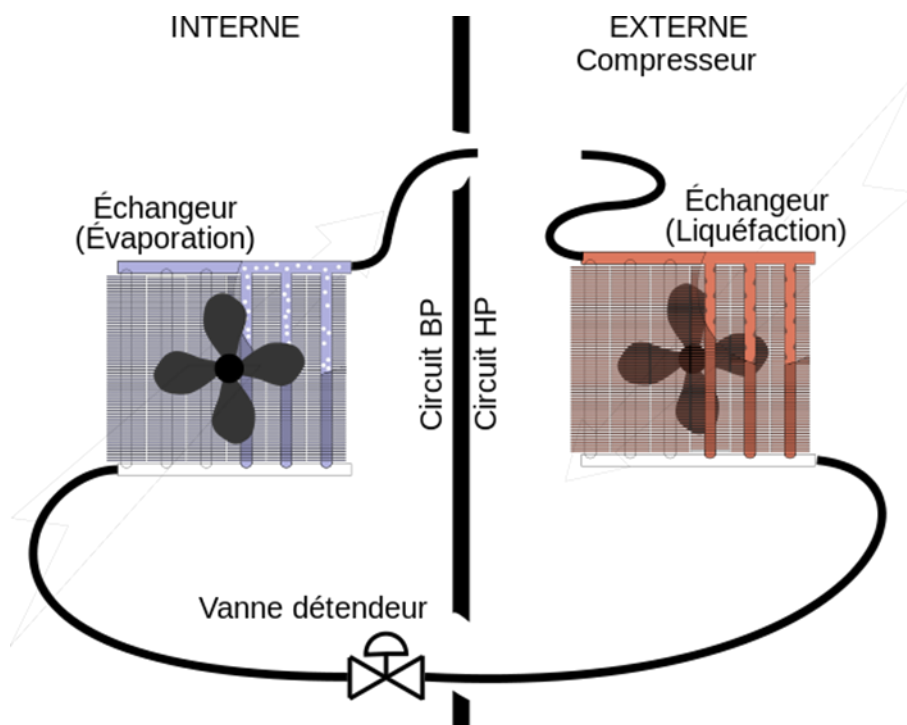
2.3. Conservation au frigo

Pour conserver leur qualité jusqu'à la date de péremption qui leur est assignée, certains médicaments, produits de santé ou matières premières doivent être conservés « au frigo », c'est-à-dire à une température comprise entre 2 et 8°C.

Comment fonctionne un frigo ou un réfrigérateur ?

Un frigo ne « fabrique » pas du froid, mais « pompe de la chaleur » ; il est composé d'un double serpentin, interne et externe, dans lequel un fluide, qui est souvent de l'isobutane, circule en circuit fermé, selon un cycle composé de quatre phases :

- sur la face interne du frigo, le fluide circule dans un échangeur de chaleur, où il s'évapore. Comme cette évaporation est une réaction endothermique, le fluide absorbe la chaleur du milieu, qu'il refroidit ;
- le fluide gazeux est aspiré par une pompe (compresseur) qui l'envoie vers un condenseur, sur la face externe ;
- là, il est comprimé et redevient liquide ; la réaction est exothermique, et la chaleur accumulée est rejetée dans l'air ambiant ;
- avant de retrouver l'échangeur de chaleur, le fluide passe par un détendeur, qui diminue sa pression.



L'expérience montre que, dans les officines, environ un frigo sur vingt est défectueux, c'est-à-dire hors d'usage. La panne trouve son origine dans l'échangeur de chaleur, dans le compresseur, dans le détendeur ou dans l'étanchéité du système, et elle peut prendre différents aspects :

- plus aucun refroidissement (« le frigo ne va plus »)
- la température descend sous le seuil de réfrigération dans tout l'intérieur du frigo (« le frigo va trop fort »)
- la température est très différente (parfois 10°C ou plus de différence) selon l'endroit où elle est mesurée (haut, bas, porte, fond)
- à un même endroit, la température varie fortement au cours du temps

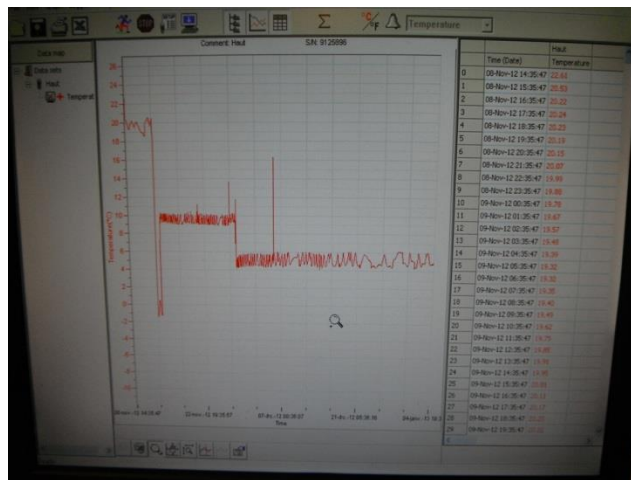
Les deux dernières situations sont les plus insidieuses, mais aussi les plus fréquentes. Elles sont très souvent responsables du fait qu'à certains endroits ou à certains moments, la température interne d'un frigo descend sous la barre du 0°C, ou dépasse les 12°C.

Or, si d'une façon générale, la plupart des médicaments qui doivent être conservés au frigo ne souffrent pas trop s'ils sont stockés pendant quelques heures, voire même quelques jours, à une température comprise entre 10 et 15°C, il en va tout autrement s'ils sont réfrigérés, ne serait-ce que quelques minutes (inactivation totale des vaccins, destruction de la structure tertiaire des protéines avec dénaturation de celles-ci, cristallisation irréversible etc.).

Il est donc impératif de contrôler le bon fonctionnement du frigo de l'officine, c'est-à-dire de vérifier qu'à tout moment, à quelque endroit qu'on la mesure, sa température interne est bien comprise dans l'intervalle prescrit (2-8°C). Pour ce faire, on peut utiliser un (ou plusieurs) thermomètres, ou alors une sonde enregistreuse de températures, équipée d'une clé USB qui permettra de visualiser les enregistrements sur l'ordinateur.



si, en théorie, certaines sondes émettent un signal sonore lorsque la température s'écarte des limites fixées.



Capture d'écran de l'enregistrement des températures par une sonde. A gauche, le graphique des températures – à droite, le relevé des températures, heure par heure.

2.4. Quelques bonnes raisons de conserver un médicament au frigo

2.4.1. Garantir la stabilité d'un principe actif

2.4.1.1. Daktacort® crème

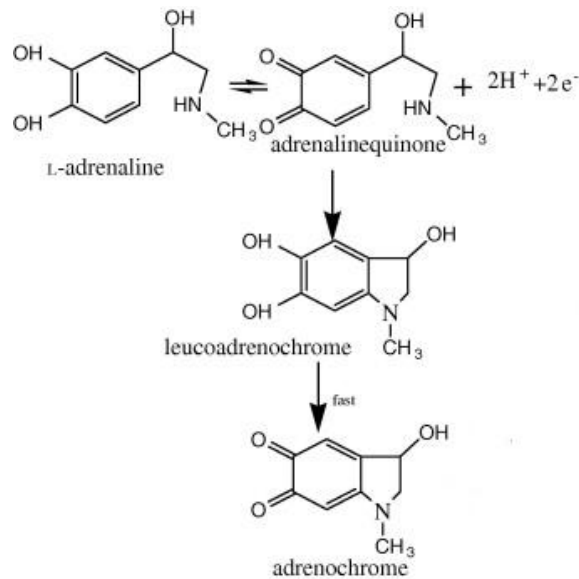
La crème Daktacort® contient comme principes actifs du nitrate de miconazole (stable) et de l'hydrocortisone (non estérifiée) dans une émulsion H/E légèrement acidifiée par l'acide benzoïque.

L'hydrocortisone est sensible à l'oxydation. La première étape de sa dégradation est la formation d'un aldéhyde sur le carbone 21, qui pourrait être responsable des rares cas d'allergie au produit.

La conservation de la crème au frigo ralentit cette transformation, et garantit la durée de validité attribuée à la préparation.

2.4.1.2. Solutions d'adrénaline

Elle agit de la même façon vis-à-vis de l'adrénaline, dont les solutions s'oxydent (et se colorent par la même occasion) d'autant plus vite que la température est élevée, que le milieu contient de l'oxygène (évidemment) et des traces de métaux lourds (catalyseurs). Pour prévenir cette oxydation, ces solutions peuvent être additionnées de métabisulfite de sodium, un antioxydant, qui est malheureusement trop souvent responsable de réactions allergiques.



2.4.2. Garantir la cinétique de libération du principe actif : NUVARING®, système de diffusion vaginal

Ce dispositif contraceptif particulier contient comme principes actifs l'éthinylestradiol et l'étonogestrel, dans un **copolymère d'éthylène-acétate de vinyle**. Ce dernier est susceptible de se dégrader (dépolymérisation) s'il est maintenu trop longtemps à température ambiante, et de libérer de façon anormalement rapide ses constituants, dont l'activité contraceptive doit théoriquement se maintenir pendant 3 semaines.

Pour garantir à la spécialité une validité de 36 mois, le dispositif doit être conservé au frigo. Cependant, il est stable pendant 4 mois à température ambiante et, bien sûr, pendant trois à 37°C (conditions d'application).

2.4.3. Préserver la structure tertiaire des protéines : les insulines

Qu'elles soient d'origine naturelle, ou produites par hémisynthèse chimique, ou par biotechnologie, les insulines sont des polypeptides, molécules caractérisées non seulement par une succession ordonnée (séquence) d'acides aminés, mais également par une structure dans l'espace, essentielle pour leur activité. Cette dernière est plus ou moins altérée lorsque la température de stockage est trop élevée, mais aussi quand elle est inférieure à 0°C.

Par principe, toutes les insulines seront conservées au frigo. Pour des raisons de facilité d'emploi, il est toutefois possible de les maintenir un certain temps à température ambiante, sans perte d'activité excessive, ce qui permet de les emmener en voyage. Sur base d'études de stabilité effectuées par les producteurs d'insulines, les autorités sanitaires de certains pays chauds, comme par exemple l'Australie (où, dans certaines régions, la température dépasse 35°C pendant 160

jours par an) ont établi que la plupart des insulines peuvent être utilisées pendant 28 jours quand elles sont conservées à 25°C. A température plus élevée, leur validité diminue très rapidement :

- 12 jours à 30°C
- 4 à 5 jours à 35°C
- 2 jours à 40°C
- 1 jour à 45°C
- Une demi-journée à 50°C

Il appartient donc au pharmacien d'officine d'attirer clairement l'attention des diabétiques qui partent en voyage sur le danger qu'il y aurait d'entreposer leur insuline dans le coffre ou l'habitacle de leur automobile !

Le même raisonnement vaut pour les médicaments à base de glucagon (qui doivent de plus être reconstitués au moment de l'emploi), ainsi que pour la spécialité BYETTA®, dont le principe actif, l'exenatide, est un polypeptide synthétique. Il a été démontré qu'elle est stable pendant 3 ans avant la première utilisation si elle est conservée au frigo (ne pas congeler !), mais seulement pendant 30 jours après première utilisation, lorsqu'elle est maintenue à température ambiante. Comme, par ailleurs, l'exenatide est sensible à la lumière, il importe de bien remettre le capuchon de protection opaque sur le stylo entre deux utilisations.

2.4.4. Ne pas tuer les souches microbiennes : Les vaccins

La grande majorité des vaccins doivent être conservés au frigo, mais surtout pas congelés. Ils sont constitués de souches microbiennes parfois vivantes, souvent atténuées (c'est-à-dire non virulentes, mais pas tout à fait mortes...) ou encore de toxines ou autres constituants extraits de ces souches. Dans tous les cas, ils renferment des protéines, sensibles aux conditions de température extrêmes.

2.4.5. Prévenir la volatilisation : les solutions de polyvidone iodée

En un temps pas si lointain, toutes les solutions de povidone iodée étaient conditionnées en flacons de verre, munis d'un bouchon de matière plastique à visser. Or, l'iode est une substance sublimable, qui de plus possède une affinité certaine pour les matériaux composites (plastiques) auxquels il se fixe, mais qu'il peut aussi traverser. Dans de tels conditionnements, et malgré un surdosage initial important (parfois 15 %), la durée de validité de ces préparations était très limitée (2 à 3 ans, selon les excipients associés), et elles devaient être conservées au frais ou au frigo (en tout cas, à une température inférieure à 15°C) pour limiter les pertes d'iode.

La firme qui les produit a mis au point un nouveau type de conditionnement, beaucoup moins perméable à l'iode, qui a facilité la conservation et allongé la durée de vie de ses préparations.

Seule la solution buccale est toujours contenue dans l'ancien modèle des flacons, pour des raisons de convivialité. C'est la seule qui doit donc toujours être maintenue au frais.

Le même phénomène de volatilisation est à craindre avec le malathion et avec certains terpènes (eucalyptol, camphre...), dont les préparations doivent également être conservées au frigo.

Notons que, dans les comprimés d'iode (qui ne doivent pas être conservés au frigo), l'iode est présent sous forme d'iodure de potassium, une substance stable, dont la dégradation se voit très rapidement (formation d'iode, avec jaunissement du produit, même lorsqu'il est présent en très faible proportion). Commandés à grands frais par l'Etat et fournis gratuitement, et *largo manu*, à la population, les comprimés d'iode destinés à la prévention des risques découlant des accidents nucléaires sont arrivés à péremption après 5 ans (c'est la durée de validité maximale qui est octroyée à un médicament, même s'il est prouvé qu'il est stable plus longtemps... vive la société de consommation !). Plutôt que d'engager de nouvelles dépenses, les autorités ont préféré procéder à un recontrôle des comprimés d'iode, dont la qualité s'est encore avérée excellente, ce qui a permis de reporter leur date de péremption cinq ans plus tard.

2.5. Gestion des périmés

La gestion des produits périmés est une des tâches les plus fastidieuses parmi celles auxquelles le pharmacien d'officine est perpétuellement confronté et, dans ce domaine, il n'y a pas à proprement parler de bonne ou de mauvaise méthode, mais uniquement des bons ou des mauvais résultats.

Parmi les procédés utilisés, on peut citer

- la méthode aléatoire réactive : « quand il a le temps », le pharmacien vérifie la date de péremption des produits rangés dans l'une ou l'autre armoire (ou tiroir), et il élimine ceux qu'il trouve périmés. Cette méthode doit absolument être déconseillée car elle fait courir le double risque que certains tiroirs ou armoires soient moins fréquemment visités que d'autres (voire pas du tout) et que certains produits périmés soient délivrés avant d'avoir été détectés. De ce point de vue, l'excuse du « je vérifie de toute façon quand je délivre » est un mensonge que, de bonne foi, le pharmacien se fait à lui-même pour se donner bonne conscience.
- la méthode aléatoire pro-active : « quand il a le temps », le pharmacien vérifie la date de péremption des produits rangés dans l'une ou l'autre armoire (ou tiroir), et il prend note (dans un carnet ou de manière informatisée) des produits qui seront périmés dans les 3, 6 ou 12 mois qui suivent. Parfois, il appose sur ces produits une vignette amovible, immédiatement visible s'il doit délivrer le médicament. Beaucoup plus efficace, cette méthode ne présente

que le premier des deux inconvénients de la première (fréquence de visite variable d'un endroit à l'autre de l'officine)

- les méthodes organisées pro-actives, qui peuvent être de plusieurs types :
 - comme on l'a vu plus haut, l'encodage partiel ou total des dates de péremption des produits reçus dans l'ordinateur, et l'utilisation des possibilités de ce dernier pour les rechercher, les renvoyer ou les éliminer à temps ;
 - la programmation, sur base semestrielle ou annuelle, du contrôle de tous les espaces de stockage (par exemple sur le modèle ci-dessous), associée à une identification claire des produits qui seront périmés avant le prochain contrôle programmé

Contrôle des périmés

<u>Mois de</u>	Jan	Fév	Mar	Avr	Mai	Jun	Jul	Aou	Sep	Oct	Nov	Déc
Médec. O	x ✓						x					
Médec. X		x ✓						x				
Médec. OR			x ✓						x			
Médec. XR				x ✓						x		
Med. MR/YR					x ✓						x	
Mat.1^{ères}						x						x
Cosmétiques	X ✓											
Disp.méd.		X ✓										
Compl.aliment			X ✓						x			
Tiroirs comptoir				X ✓						x		
Frigo					x						x	

Pour les matières premières, une autre méthode peut encore être appliquée, qui combine l'obligation de retranscrire le numéro d'ordre attribué à une matière première sur son conditionnement et la recherche des périmés : elle consiste à inscrire ce numéro d'ordre sur une gommette de couleur, la couleur de ladite gommette étant choisie en fonction de l'année de *péremption* du produit (rotation des couleurs sur 5 ans). L'attention de l'utilisateur d'une matière première sera ainsi immédiatement attirée par la couleur de la gommette (d'autant plus nécessairement qu'il doit consigner le numéro d'ordre de chaque matière première sur la fiche de pesée de la préparation qu'il réalise) et, si celle-ci correspond à l'année en cours, le produit ne sera pas employé s'il s'avère qu'il est ou va bientôt périmer. La recherche et l'élimination semestrielles des périmés seront également grandement facilitée, puisqu'il suffira de contrôler les conditionnements portant une gommette de la couleur de l'année.

Les produits périmés, de quelque nature qu'ils soient, sont conservés à part, dans un emplacement qui leur est spécialement réservé et qui est identifiée par un panneau « périmés – ne pas utiliser ». Idéalement, cet emplacement ne se situera pas dans la zone de stockage, ni dans celle de préparation. Il sert également à entreposer les produits ramenés par les patients, qui ne les ont pas ou pas complètement utilisés.

Le pharmacien est tenu d'établir une liste des spécialités humaines et vétérinaires *soumises à prescription*, qu'il retire de ses rayons parce qu'ils sont périmés ou ne peuvent pas être délivrés pour une quelconque raison (défectuosité, non-conformité etc.). Pour cette liste, le modèle de la page suivante peut être employé.

Les produits périmés repris par leur distributeur lui sont remis dès que possible. Les autres sont détruits régulièrement (on évitera autant que possible qu'ils s'entassent, même dans la pièce réservée à cet effet), par l'intermédiaire d'une société agréée à cet effet (respect de l'environnement). Dans tous les cas, un certificat de reprise ou de destruction est établi, auquel on joint la liste des médicaments concernés (voir pages suivantes).

Comme tous les « enregistrements », les certificats seront conservés en annexe du manuel de qualité.

Pharmacie X	Enregistrement	Référence :		
		Version :	1	
	Certificat de destruction (ou de reprise)	Date :	16/10/2012	
		Page :	29/30	

1. Identification de la pharmacie détentrice des produits à détruire	
Nom	Pharmacie X
Adresse	Rue Y A Z
Tel. : Fax :	
Contact	Adresse e-mail

2. Entreprise délivrant le certificat de destruction (ou de reprise)	
Nom	
Adresse	
Tel. / GSM : Fax :	
Contact	

En annexe, la liste des produits à détruire (repris).

Nous nous engageons à détruire les produits listés en annexe en provenance de la pharmacie mentionnée ci-dessus. *(pas nécessaire pour les produits repris par le distributeur)*

Fait à _____, le

En 2 exemplaires (1 pour le pharmacien – 1 pour l'organisme de destruction - reprise)

Pour la pharmacie

Pour l'organisme de destruction (reprise)

<i>Liste des médicaments sur prescription à ne plus délivrer</i>						
<i>Date</i>	<i>Nom du médicament</i>	<i>N° Lot</i>	<i>Date de péremption</i>	<i>Cause du retrait</i>	<i>Destruction ?</i>	
					<i>OUI</i>	<i>NON</i>

N.B. Le modèle de liste des médicaments repris par leur distributeur ou pour un organisme agréé pour leur destruction peut s'inspirer de celui-ci, en remplaçant « Liste des médicaments sur prescription à **ne plus délivrer** » par « Liste des médicaments à **détruire (ou à remettre)** ». Le cas échéant, le relevé ne doit pas se limiter aux médicaments sur prescription.