

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 18 décembre 2025
Par M. MEGRET Constantin**

**IMPORTANCE DU RESPECT DES MODALITES DE CONSERVATION
DES MEDICAMENTS PAR LES PATIENTS :
DES ETUDES DE STABILITE MENEES PAR L'INDUSTRIEL
A L'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN,
FACTEURS ESSENTIELS A LA REUSSITE THERAPEUTIQUE**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN,
Professeur des Universités, Premier vice-président, Université de Lille
Praticien Hospitalier, CHU de Lille

Assesseur, Directeur, conseiller de thèse :

Madame le Docteur Hélène LEHMANN,
Maître des Conférences des Université-HDR, Université de Lille

Membres extérieurs :

Madame le Docteur Samira NEHARI,
Pharmacien adjoint de l'industrie, DELPHARM LILLE

Monsieur le Docteur Geoffrey PAWLAK,
Pharmacien adjoint sapeur-pompier, SDIS du Nord

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



REMERCIEMENTS

A **Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN**, c'est pour moi un immense honneur que vous ayez accepté de présider le jury pour ce dernier exercice au sein de cette faculté que représente la soutenance de ma thèse. Je tiens à vous remercier pour la qualité sans égale de votre enseignement depuis le début de mon parcours et également pour votre bienveillance. Je suis sincèrement fier de vous avoir connu comme enseignant et comme doyen.

A **Madame le Docteur Hélène LEHMANN**, je ne saurais comment vous exprimer ma gratitude la plus profonde pour le parcours que nous venons d'achever et dont vous avez été une remarquable guide. Votre présence sans faille face à mes multiples interrogations a été si précieuse que je ne saurais comment vous remercier. J'ai été ébloui par votre connaissance infinie sur moult domaines des sciences pharmaceutiques et par votre amour de la langue de Molière. Vous demeurerez pour moi un exemple d'humilité et d'érudition.

A **Madame le Docteur Samira NEHARI**, je te remercie sincèrement d'avoir endossé cette place de membre du jury. Tu as été exceptionnelle depuis le départ de notre tête-à-tête dans le bureau des pharmaciens de par ta vivacité d'esprit, ton humanité et la finesse de ton humour. Tu as su me tempérer et me soutenir pendant ces deux années et enfin avoir eu ton aval pour quitter ma mission pour une autre a été le plus beau des soulagements. Ta pudeur en sera gênée mais je le redis : je reste admiratif de la personne que tu es.

A **Monsieur le Docteur Geoffrey PAWLAK**, pour avoir accepté d'avoir consacré de ton temps à juger mon travail. Je te remercie aussi pour ces moments d'échanges professionnels et extra-professionnels ; j'espère qu'il y aura encore plein de belles gardes à venir pour continuer nos discussions. J'ai appris à connaître un brillant scientifique d'une grande humilité et j'estime ta présence aujourd'hui en face de moi.

A **Mesdames les Professeur Patricia MELNYK et Docteurs Mounira HAMMOUDI et Claire PINCON**, je tenais à vous remercier pour avoir cru en moi et de votre sincère soutien dès le premier jour de mes études au sein de cette faculté.

A **Madame le Pharmacien Hors Classe Aurélie DUMONT et Monsieur le Médecin de Classe Exceptionnelle Pierre LERQUET**, je vous suis entièrement reconnaissant de m'avoir confié ce nouveau poste que je n'aurais pu imaginer encore il y a quelques mois. Soyez convaincus que je mettrai tout le sens de mon art au profit de cette mission.

A **mes collègues de la Pharmacie Départementale et du Pôle de Santé et de Secours Médical du SDIS du Nord**, je tenais à vous remercier pour l'accueil que vous m'avez réservé depuis mon engagement comme volontaire et plus récemment lors de ma prise de fonction. J'espère que notre collaboration sera fructueuse pour vous conduire toutes et tous vers le chemin de la qualité.

Aux **belles rencontres de Delpharm**, les adieux ont déjà été faits donc je ne me plierai pas à nouveau à ce jeu bien trop éprouvant. Votre entourage quotidien et votre compagnonnage m'ont permis de m'épanouir dans mon premier poste bien que celui-ci ne m'a laissé beaucoup d'instant de répit... Je vous remercie d'avoir accepté ma décision de vous quitter et suis réellement touché de tous ces moments amicaux que nous continuons de partager.

A chaque rencontre marquante depuis le début de mes études :

- A l'**équipe de la Pharmacie des Sarts et Anne BARON**, merci de m'avoir accueilli lors de mes premiers stages où j'ai appris que l'on pouvait conjuguer engagement professionnel sans faille et bonne humeur dans le travail.
- A l'**équipe de la Pharmacie Cornet et Flavie CORNET**, je suis arrivé en pleine période Covid et le temps a passé pendant lequel j'ai appris à connaître chacune d'entre vous. Vous avez réussi à me faire hésiter dans mon choix de filière jusqu'au bout, je vous en remercie !
Au-delà de toutes les connaissances que j'ai tenté d'acquérir avec vous sur le terrain, j'ai appris deux grands fondements de notre profession : respect et humanité.
- A **Béa**, je tenais à te dire combien j'avais été touché par la confiance que tu as eu dès mon arrivée lors d'une certaine crise sanitaire... J'espère pouvoir continuer nos déjeuners au sommet qui sont sûrement plus utiles à moi qu'à toi !
- A **Agnès**, je n'oublierai pas le premier jour où tu m'as accueilli comme un collègue avec une bienveillance qui t'est si propre. Je suis sûr de maintenant avoir un peu plus de temps pour développer notre goût commun pour la Belgique et pour la musique classique
- A **Hélène**, Je tiens à te remercier pour m'avoir accueilli comme stagiaire et très fréquemment comme convive chez toi et surtout d'avoir rencontré mon chemin pour me montrer qu'il faut rester sans cesse clairvoyant sur les situations rencontrées, exigeant envers soi-même et que la vie est faite à minima d'une vingtaine d'aventures professionnelles.
- A **Sophie**, merci pour ta douceur et ton empathie incommensurable. Notre envie de bien faire nous a naturellement rapprochés et tu as été présente à tout moment : tu as toute mon amitié !
- A **Oriane**, ton entourage a l'immense chance de pouvoir se confier à toi et je pense avoir l'immense privilège d'en faire partie. Merci pour tout.
- A mes deux acolytes, **Pierre et Rémy**, vous avez connu ces derniers mois la naissance de vos bébés respectifs, je vous annonce à mon tour la naissance de ma thèse. Vous répondez toujours présents ces dernières années, gratitude pour cela et pour votre humour.

A mes amis :

- Les **copains depuis le début de pharma'** et en particulier **Eugénie, Grég, Hortense, Julien, Océane, Sami et PN**, j'ai passionnément aimé faire la fête avec vous depuis la deuxième année pour au fil du temps, partager des moments plus privilégiés avec chacun d'entre vous. J'espère toujours vous garder dans ma vie.
- Au gang de l'industrie aka **Clotilde, Julie, Mélissa et Tim**, terminer mes études avec vous et vous rencontrer a été un super cadeau du destin : loin des yeux (et des messages), près du cœur.
- **Hermine**, ma collègue de Saclay, pour cette dernière année d'études de folie
- **Chloé**, grâce à laquelle mon sourire est si beau, nous nous sommes vus nous abîmer en PACES pour en sortir victorieux. La réelle victoire est d'être docteurs tous les deux en 2025 mais surtout toujours présents l'un pour l'autre,
- A **tous mes amis depuis longtemps**, pour votre joyeuse compagnie depuis ces années et vos encouragements dans tout ce que j'entreprends.

A ma **famille de cœur Saoud-Souissi**, savoir que je pouvais compter sur votre soutien pendant mes années des études a été pour moi un véritable cadeau. J'espère avoir dorénavant un peu plus de temps pour bénéficier de la chaleur du Cap Bon. Promis, même si cela ne sera pas évident, je tenterai à l'avenir de ne pas me noyer dans mon exercice professionnel !

A tous les **amis de mes parents**, vous êtes la grande famille que je n'ai pas eue et vous avez veillé sur moi de près comme de loin depuis mon enfance, merci pour votre présence ce soir et pour tous les bons moments partagés qui ont fait de moi ce que je suis.

A **mon parrain et sa famille**, je vous serai toujours reconnaissant de m'avoir très souvent ouvert votre porte dans les bons comme les moments les moins évidents. Vous avez sûrement compris que d'être une oreille attentive à mon flux de paroles était pour moi la meilleure des présences. Merci.

A **ma mamye**, qui hélas n'est plus des nôtres, me voilà (très probablement) docteur en pharmacie aujourd'hui ; la boucle est bouclée.

A **mon frère et son épouse**, vous m'avez toujours soutenu, encouragé, porté et ce même dans les moments de doute et de fatigue. Vos parcours respectifs inspirent toute mon admiration, j'espère à mon tour vous rendre fiers.

A **mes parents**, vous êtes incontestablement à l'origine de ma passion pour le travail et les challenges mais vous êtes surtout le socle de mes valeurs. La vie rencontre parfois des tempêtes et vous m'avez toujours accompagné avec tout votre amour. Sans vous, je ne suis pas sûr que j'aurais eu toutes les conditions nécessaires pour en arriver là où j'en suis aujourd'hui.

Table des matières

Liste des abréviations.....	18
Liste des figures	20
Liste des tableaux	22
1 Avant-propos.....	25
2 Introduction.....	26
2.1 Contexte réglementaire.....	26
2.1.1 L'Autorisation de Mise sur le Marché et sa documentation associée.....	27
2.1.2 Les Pharmacopées	30
2.1.3 Les Bonnes Pratiques de Fabrication.....	31
2.1.4 La Directive 2001/83/CE	31
2.1.5 Les guidelines ICH.....	32
2.2 Aspects historiques	34
3 Les études de stabilité	36
3.1 Objectifs généraux.....	36
3.2 Les facteurs d'instabilité du médicament.....	37
3.3 La guideline ICH Q1	40
3.4 La responsabilité de l'industriel	42
3.4.1 La réalisation des programmes de suivi de stabilité à fréquence ou OGS	42
3.4.2 Le processus de dégradation du PA.....	43
3.4.3 Les possibles conséquences de la dégradation sur l'efficacité d'un médicament	44
3.4.4 Le poids des résultats des études de stabilité.....	45
4 Revue des médicaments les plus prescrits en France	46
4.1 Etat des lieux 2023 par l'Assurance Maladie.....	46
4.1.1 Présentation	46
4.1.2 Arguments sélectifs.....	47
4.2 Analyse du risque lié aux spécialités sélectionnées.....	50
4.2.1 Eléments à rechercher	50
4.2.2 Etude des différentes spécialités	51
4.2.3 Exploitations des données évaluées	78

5	Les défauts du respect des modalités de conservation et leur accompagnement par le pharmacien.....	80
5.1	Les facteurs de risque	80
5.1.1	La maladie ou le handicap.....	80
5.1.2	Les facteurs personnels	81
5.1.3	Focus sur les patients précaires	82
5.1.4	Facteurs organisationnels et éducatifs	84
5.2	Enquête auprès de pharmaciens d'officine.....	85
5.2.1	Résultats	86
5.3	Pire-cas illustratif : le studio de Madame X	93
5.4	Des solutions adaptées aux besoins des patients et aux exigences de conservation	96
5.4.1	Les règles de base du respect de la conservation : des notions à maîtriser par tous.	96
5.4.2	L'information à disposition des patients : un levier pour mieux conserver leur traitement.....	101
5.4.3	La préparation des piluliers : une PDA ambulatoire.....	106
5.4.4	Les règles d'or du pharmacien sur le sujet de la conservation.....	110
6	Conclusion et perspectives	111
6.1	Une liaison forte entre obligations de l'industriel et qualité et sécurité du médicament	111
6.2	Une évolution des pratiques avec le pharmacien comme partie prenante.....	112
6.3	Une progression attendue dans la réglementation et dans les politiques publiques	114
	Bibliographie.....	116
	Annexe 1 : Enquête réalisée auprès de pharmacies d'officine exerçant en France.	132
	Annexe 2 : Serment de Galien	136

Liste des abréviations

AAC : Autorisation d'accès compassionnel

AAP : Autorisation d'accès précoce

ABS : Acrylonitrile butadiène styrène

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

AVC : Accident vasculaire cérébral

BASIC : Bêta-bloquant, Anti-agrégants plaquettaires, Statine, Inhibiteur de l'enzyme de conversion et Contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires

BPD : Bonnes Pratiques de Dispensation

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CSP : Code de la Santé Publique

CTD : *Common Technical Document*

DCI : Dénomination commune internationale

DGAT : Dénombrement des germes aérobies totaux

DM : Dispositif médical

DMLT : Dénombrement des levures et des moisissures totales

EDQM : *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* (Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé)

EMA : *European Medicines Agency* (Agence Européenne du Médicament)

EP : Embolie pulmonaire

ETEV : Evènements thromboemboliques veineux

FANV : Fibrillation atriale non valvulaire

FE : Facteurs environnementaux

GMP : *Good manufacturing practice*

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Humidité relative

ICH : *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain)

JP : *Japanese Pharmacopeia*

LDL : *Low density lipoproteins* (lipoprotéines de faible densité)

MeDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (Dictionnaire Médical pour les Activités Règlementées)

MTE : Marge thérapeutique étroite

OGS : *Ongoing stability*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OOS : *Out-Of-Specification*

PA : Principe actif

PDA : Préparation des doses à administrer

pH : potentiel Hydrogène

Ph. Eur. : Pharmacopée européenne

Ph. Fr. : Pharmacopée française

PVC : Polychlorure de vinyle

PVDC : Polychlorure de vinylidène

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RGPD : Règlement général sur la protection des données

TSH : Thyréostimuline

TVP : Thrombose veineuse profonde

UE : Union Européenne

USP : *United States Pharmacopoeia*

UV : Ultraviolets

Liste des figures

Figure 1. Environnement réglementaire et normatif du médicament en France	26
Figure 2 - Le « triangle du CTD » schématisant l'ensemble de ses modules	28
Figure 3. Perles de Stalinon® non colorées faisant état d'une précipitation	34
Figure 4. Enceinte de stabilité de grand volume.....	41
Figure 5. Chambres de tests de photostabilité KBF®	41
Figure 6. Courbe de concentrations plasmatiques en fonction du temps illustrant la notion de fenêtre thérapeutique	44
Figure 7. Couverture du rapport 2024 « Chiffres clés du médicament »	46
Figure 8. Blister de comprimés de DOLIPRANE® avec son étui.....	51
Figure 9. structure 2D du N-(4-hydroxyphenyl)acetamide.....	52
Figure 10. Exemples de blisters à l'issue d'un test d'étanchéité	52
Figure 11. Blisters aluminium/aluminium et blisters aluminium/PVC	53
Figure 12. Blister de comprimés de LEVOTHYROX® 1 g avec son étui.....	54
Figure 13. structure 2D du sodium (2S)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)- 3,5-diiodophenyl]propanoate	55
Figure 14. Sachet de KARDEGIC®	56
Figure 15. Billes de silice colloïdale	59
Figure 16. Module-dessiccant intégré.....	59
Figure 17. Ampoules de ZYMA D® avec leur étui.....	60
Figure 18. Structure 2D du (1S,3Z)-3-[(2E)-2-[(1R,3aS,7aR)-7a-methyl-1-[(2R)-6-methylheptan-2-yl]-2,3,3a,5,6,7-hexahydro-1H-inden-4-ylidene]ethylidene]-4-methylidenecyclohexan-1-ol.....	61
Figure 19. Blister de comprimés de SERESTA® avec son étui	62
Figure 20. Structure 2D du 7-chloro-3-hydroxy-5-phenyl-	63
Figure 21. Etui de MACROGOL ARROW®	64
Figure 22. Structure 2D du 2-(1-benzothiophene-2-carbonylamino)ethyl-diethylazanium chloride.....	65
Figure 23. Blister de comprimés d'ELIQUIS® avec son étui	66
Figure 24. Structure 2D du 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[5,4-c]pyridine-3-carboxamide.....	67
Figure 25. Flacons de METHADONE AP-HP®.....	68

Figure 26. Structure 2D du 6-(diméthylamino)-4,4-diphénylheptan-3-one;hydrochloride	69
Figure 27. Blister opaque de comprimés d'amoxicilline® avec son étui	70
Figure 28. Structure 2D du (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)acetyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid.....	71
Figure 29. Etui de BISOPROLOL VIATRIS®.....	72
Figure 30. Structure 2D du (E)-but-2-enedioic acid;bis(1-(propan-2-ylamino)-	73
Figure 31. Blister de comprimés d'ATORVASTATINE BIOGARAN® avec son étui.....	74
Figure 32. Structure 2D du calcium;bis((3R,5R)-7-[2-(4-fluorophényl)-3-phényl-4-(phénylcarbamoyl)-5-propan-2-ylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate);trihydrate.....	75
Figure 33. Première étape du logigramme avec la spécialité comme donnée d'entrée.....	79
Figure 34. Salvador Dali, Cygnes se reflétant en éléphants, 1937, Huile sur toile	84
Figure 35. Seconde partie du logigramme avec comme donnée d'entrée la gradation des facteurs de risque.....	92
Figure 36. Image de synthèse illustrant le domicile d'une patiente – Madame X.....	93
Figure 37. Les prérequis d'un patient pour bien conserver son traitement	96
Figure 38. Armoire à pharmacie en acier (gauche), en ABS et boîte en polypropylène (droite)	99
Figure 39. Positionnement des précautions particulières de conservation sur un étui	102
Figure 40. Pictogrammes relatifs au risque de conduire suite à la prise d'un médicament..	103
Figure 41. Pictogrammes relatifs au risque d'une prise d'un médicament pendant la grossesse	103
Figure 42. Projet de pictogrammes relatifs à la conservation des médicaments	103
Figure 43. Pictogrammes relatifs à la conservation des DM.....	104
Figure 44. Exemple d'un blister pré-découpé	107
Figure 45. Pilulier quotidien WIEGAND 41/49®	108
Figure 46. Pilulier semainier PILBOX Tempo®.....	108
Figure 47. Pilulier semainier PILBOX Liberty®.....	108
Figure 48. Pilulier semainier PILBOX Classic®.....	108
Figure 49. PDA sous le format de sachets-doses.....	109
Figure 50. Fiche-réflexe sur la prise en charge d'un patient sous le prisme de la conservation du médicament	113

Liste des tableaux

Tableau 1. Interconnexion des textes réglementaires sur le médicament	33
Tableau 2. Les différentes études de stabilité au cours du cycle du médicament	36
Tableau 3. Les moyens de prévention des différents facteurs d'instabilité	39
Tableau 4. Conditions "ICH" de réalisation des études de stabilité long terme	40
Tableau 5. Analyses réalisées sur le PF durant les études de stabilité.	42
Tableau 6. Sélection sur critères des spécialités à analyser dans le cadre de ce cette thèse	48
Tableau 7. Evaluation du niveau de risque de conservation inhérent à chaque spécialité analysée	77
Tableau 8. Classement des spécialités selon leur niveau de risque à être conservé	78
Tableau 9. Les différences de niveaux de conservation des spécialités.....	78
Tableau 10. Difficultés à conserver son traitement et mesures à mettre en place en fonction du type de facteur de risque.	91
Tableau 11. Comparatif de piluliers disponibles à l'achat	108

1 Avant-propos

L'œil du pharmacien doit être surpris quand il aperçoit lors d'une simple visite chez un membre de son entourage une plaquette de comprimés posée à même l'appui de fenêtre, celle-ci exposée plein sud et ce lors d'une magnifique journée estivale.

Passée cette stupeur, il est alors naturel de se demander quels sont les risques d'une telle liberté de conservation admise pour un produit médicamenteux. Doit-on conclure à un danger immédiat pour la personne humaine ? Quelle est la nature de ce danger ?

Chaque Homme doué d'une capacité de réflexion ne décidera jamais de réserver ce sort à une denrée alimentaire ou à un bouquet de fleurs. Pourquoi ces précautions ne sont-elles pas appliquées à niveau égal pour le médicament que l'on considère comme un enjeu pour la santé de tout un chacun ?

La pierre angulaire pour tout instant du cycle de vie du médicament est le respect des trois critères : qualité – efficacité – sécurité (1).

Ce travail souhaite traiter des risques encourus suite à une mauvaise conservation puis exposera les cas concrets rencontrés les plus fréquents en présentant au préalable les obligations qu'ont les industriels sur le territoire français de simuler et de projeter des conditions de conservation théoriques dans le cadre des études de stabilité.

Un focus sera fait sur les médicaments dits « courants » non identifiés usuellement comme devant faire l'objet de précautions renforcées afin de les conserver.

Du comportement moléculaire ou galénique, chaque spécialité n'étant pas constituée d'éléments inertes mais bien d'éléments chimiques et/ou biologiques, il est alors admis une évolution du produit. A fortiori il est donc envisagé que ce type de comportement pourrait avoir un réel impact sur la réponse thérapeutique du patient via un changement des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (2–6).

L'objectif final est de proposer des solutions adaptées à la prise en charge des patients au professionnel de santé spécialiste de la question qu'est le pharmacien, ainsi qu'à tout professionnel de santé intervenant dans la prescription ou dans l'administration des produits de santé – mais aussi de participer aux repérages des situations à risques pouvant amener à ces incidents de conservation.

2 Introduction

2.1 Contexte réglementaire

Le médicament à usage humain se doit d'intervenir, selon la définition apportée par l'article L5111-1 Code de la Santé Publique (CSP), comme un produit de santé « possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (7).

Avant que le médicament ne soit à disposition d'un patient, il existe tout un processus de développement d'une molécule comme candidat ainsi que de sa formulation sous une forme galénique aboutie permettant d'envisager son administration. Les études cliniques mises en place seront donc réalisées avec ce produit (8).

Ces étapes n'étant pas le cœur de ce travail de thèse, elles ne seront arbitrairement pas plus développées par la suite.

D'un point de vue réglementaire, quel est donc l'environnement auquel doit se soumettre un médicament pour être entendu comme un produit qualitatif, sûr et efficace ?

Le schéma ci-après permet de comprendre dans un premier temps quels sont les différents textes réglementaires ou à caractère normatif auxquels les médicaments doivent se soumettre lors de leur dépôt de soumission ou au cours de leur commercialisation.

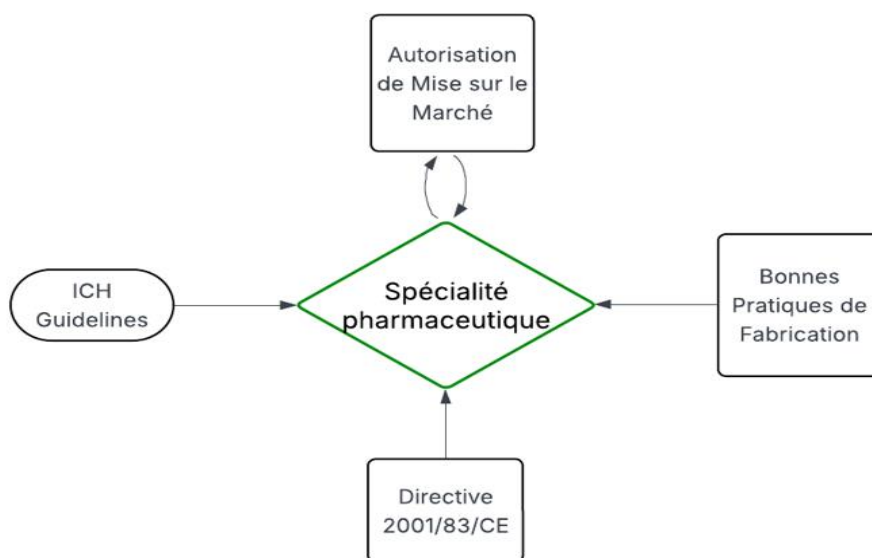


Figure 1. Environnement réglementaire et normatif du médicament en France
(conception par l'auteur)

A noter qu'on entend comme spécialité pharmaceutique, un médicament avec un dosage défini et une forme galénique précise (9) dont la responsabilité est détenue par un unique établissement pharmaceutique, qu'on nommera par la suite Titulaire ; celui-ci doit travailler en lien avec un établissement fabricant.

La réalisation des études de stabilité revêt de la responsabilité du Titulaire même si celles-ci sont très fréquemment sous traitées à l'établissement fabricant si celui-ci est distinct (10).

Il est donc à cette étape, essentiel de s'intéresser au contexte d'une telle normalisation puis de détailler les valeurs de chacun pour comprendre les obligations opposables au médicament :

2.1.1 L'Autorisation de Mise sur le Marché et sa documentation associée

L'Autorisation de mise sur le marché (AMM) est donc comme la définition de son acronyme l'indique, l'autorisation délivrée par une autorité compétente (à savoir en France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) située à Saint-Denis, au niveau européen, la Commission Européenne – sous couvert de l'évaluation scientifique réalisée par l'*European Medicines Agency* (EMA), dorénavant localisée à Amsterdam) - afin de commercialiser un médicament sur le territoire français et ce en jugeant le rapport bénéfice/risque comme favorable (11).

Passée cette définition généraliste, nous pouvons nous intéresser à la composition d'un dossier d'AMM en ce qui concerne plus particulièrement la stabilité.

Ce dossier d'AMM constitue un document confidentiel non disponible pour les professionnels de santé et en particulier les pharmaciens qui ne peuvent pas alors accéder aux informations contenues dans celui-ci. Seuls les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) mis à jour sont disponibles pour l'ensemble des médicaments disposant d'une AMM (12).

Il est alors nécessaire de comprendre qu'à l'heure actuelle et ce depuis 2003, la constitution de ce dossier suit la forme imposée par le *Common Technical Document* (CTD) (13). Ce document émane de l'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) et son dispositif *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) relatif à la standardisation de la terminologie des obligations réglementaires relative aux produits de santé (14).

Ce CTD a été imaginé par l'ICH pour une compréhension plus aisée sous la forme d'un triangle :

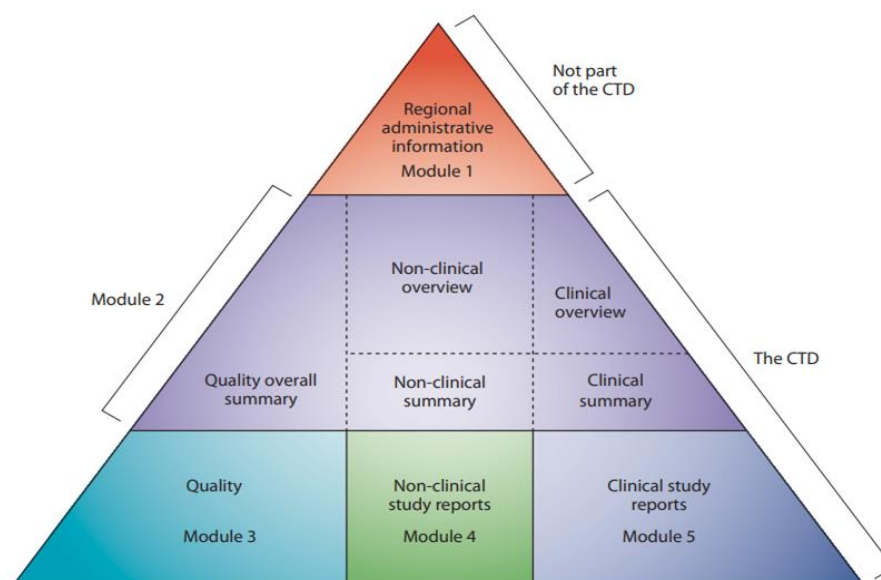


Figure 2 - Le « triangle du CTD » schématisant l'ensemble de ses modules (13)

Les trois modules à la base de cette figure sont donc les modules 3, 4 et 5 respectivement relatifs à la qualité du médicament, aux études non cliniques (effectuées sur un animal) - visant à évaluer sa sécurité d'emploi - et le dernier aux études cliniques (effectuées elles chez l'Homme) pour être en mesure de juger de son efficacité thérapeutique dans l'(les) indication(s) revendiquée(s) (15).

Différents modules composent donc ce dossier mais il s'agit du module 3 qui nous importe puisqu'il est relatif à la qualité des médicaments en décrivant les exigences vis-à-vis de la documentation, des méthodes de fabrication ou de contrôle.

Il comprend les informations suivantes nécessaires pour évaluer le produit et envisager son AMM :

- Les caractéristiques chimiques du produit, sa pharmacologie voire sa biologie,
- La composition détaillée du produit (principe(s) actif(s), excipient(s)) mais aussi le conditionnement de celui-ci,
- Le contrôle qualité du produit fini avec les différentes méthodes détaillées,
- Les spécifications auxquelles les matières et les produits finis doivent être conformes.

Un item spécifique dans ce module abordera les études de stabilité du produit fini.

Un dossier autorisé ne signifie pas qu'il ne pourra plus être modifié. Il se doit d'être dynamique pour pouvoir s'adapter aux différentes améliorations apportées sur la spécialité telles que des changements de sources de matières premières ou bien de son packaging ou bien un quelconque changement sur les méthodes analytiques réalisées tout au long de sa production ou en post-libération.

Ces modifications sont appelées variations et sont classées selon trois types – IA , IB ; II - compte-tenu de leur impact sur les trois critères clés attendus pour un médicament du médicament (qualité, efficacité et sécurité). Parmi les variations proposées, la II est considérée comme majeure et pouvant donc affecter la sécurité et l'efficacité en raison de l'évolution proposée (16).

L'ensemble de cette procédure est strictement encadré par la réglementation en particulier européenne, et ce pour assurer un haut niveau de contrôle et d'adaptation aux progrès scientifiques. Une étude de stabilité associée est le plus souvent exigée pour justifier ces propositions de variation afin d'étayer la demande avec des données quantitatives.

On peut estimer jusqu'à une centaine de variations en totalité pour une seule spécialité à compter de son dépôt d'AMM initial.

Le RCP est le document pivot puisqu'il constitue l'annexe principale du dossier d'AMM, consultable librement par toutes et tous une fois l'AMM octroyée. Présenté sous un format standardisé également, il contient l'ensemble des informations validées lors de l'évaluation du dossier réglementaire et constitue, principalement pour les professionnels de santé, le document de référence pour disposer d'informations essentielles relatives à la molécule à prescrire et/ou à délivrer telles que la composition qualitative et quantitative, la forme galénique, les indications thérapeutiques, la posologie, les interactions possibles sans oublier les effets indésirables et dans notre cas les conditions de conservation (17).

Sa partie 6 expose sous une structure définie le détail de ces conditions :

- ➔ Section 6.3 : la durée de conservation spécifique si nécessaire.
- ➔ Section 6.4 : les précautions de conservation (température et/ou protection contre la lumière et l'humidité).
- ➔ Section 6.5 : la nature du conditionnement pouvant influencer ces conditions.

La notice constitue le vecteur à disposition des patients pour leur fournir les principales informations issues de ce RCP et de facto des informations liées à la conservation des produits. Il s'agit donc d'une information disponible pour tous puisqu'à ce jour une notice papier est présente dans l'ensemble des boîtes de médicaments délivrées en France (18).

En remplacement des précédentes Autorisations Temporaires d'Utilisation depuis le 1^{er} juillet 2021, pour des médicaments ne disposant pas encore d'une AMM pour une indication donnée, il est possible de disposer soit d'une autorisation d'accès précoce (AAP) ou d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) dans un cadre normatif établi. Cela vise à mettre le plus rapidement possible sur le marché des molécules avant le lourd processus d'évaluation et à donner ainsi aux patients le plus de chances possibles (19).

2.1.2 Les Pharmacopées

Les Pharmacopées s'entendent comme des recueils officiels et réglementaires qui définissent les normes de qualité, de pureté et de contrôle des médicaments ainsi que des substances entrant dans leur composition (principes actifs, excipients) ou dans leur conditionnement. Elles détaillent dans les monographies qu'elles contiennent, la composition, les procédures d'identification et les méthodes de contrôle des différentes substances et préparations pharmaceutiques. Cela vise donc à atteindre par une uniformisation des moyens et des résultats, une exigence toujours plus grande pour obtenir un produit qualitatif (20).

Elles sont utilisées à la fois par les industriels comme référentiels pour développer leurs processus de fabrication ou bien de contrôle et également par les autorités sanitaires qui les placent comme supports techniques et particulièrement lors de la phase d'évaluation des produits de santé qu'ils doivent réaliser (21).

Lors d'un dépôt de dossier d'AMM, il est alors demandé d'appliquer une conformité aux exigences données par les pharmacopées ou normes suivantes, dans l'ordre hiérarchique présenté ci-dessous :

1° Pharmacopée européenne (Ph. Eur.)

2° Pharmacopée française (Ph. Fr.)

3° Pharmacopée d'un autre Etat membre de l'Union Européenne (UE)

4° Pharmacopée d'un Etat hors UE (exemples : *United States Pharmacopoeia* (USP), *Japanese Pharmacopoeia* (JP))

5° En l'absence de monographie disponible dans les pharmacopées reconnues par la France : méthode d'analyse justifiée avec limites de spécifications associées.

2.1.3 Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ont été publiées en France pour la première fois en 1978 faisant suite à l'adhésion en 1976 de l'État français au système de certification de la qualité des produits pharmaceutiques mis en place par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à partir de 1969 suite à la résolution WHA22.50 (22,23).

L'objectif des BPF est donc de minimiser le risque de défauts sur les produits finis commercialisés sur le territoire national ainsi qu'à l'étranger puisqu'elles doivent être appliquées sans exception par l'ensemble des établissements produisant sur le territoire français et ceux qui commercialisent tout médicament avec une AMM en vigueur en France. Grâce à ces dispositions réglementaires, les produits qui atteignent le marché et donc les patients sont donc considérés comme sûrs et efficaces et également de haute qualité s'ils sont, bien entendu, conformes aux spécifications déposées. L'impact de la variabilité entre les différentes campagnes de fabrication se doit d'être inexistant si l'ensemble des règles arrêtées dans ce référentiel sont respectées.

La réalisation des études de stabilité est donc, selon les BPF, partie intégrante du système qualité pharmaceutique et assurent que la libération sur le marché des lots soit sécurisée et conforme. La section « Stabilité et dégradation » est dédiée et renvoie d'ailleurs aux ICH sur les conditions de stockage normalisées des différents produits (24).

2.1.4 La Directive 2001/83/CE

Le Parlement européen et le Conseil ont établi un cadre juridique harmonisé pour toutes les étapes du cycle du médicament et insistent naturellement sur le fait que chaque spécialité doit disposer d'une AMM et que les étapes de leur production doivent être conformes aux BPF en vigueur.

Cette harmonisation se veut facilitatrice du fonctionnement intérieur du marché européen au vu de l'évolution des pratiques commerciales actuelles. En effet, celles-ci ne tendent plus à n'avoir que des titulaires d'AMM français mais bien un titulaire à travers le monde entier (25). La transposition en droit français de cette directive impose des spécificités locales dont la notion d'exploitant. Par exemple, en cas de rappel de lot sur le territoire, un Pharmacien Responsable devra mettre en œuvre toutes les mesures nécessaires pour assurer la santé des patients (26).

L'article 8 du titre III Chapitre 1 exige que la demande d'AMM se base sur des données concernant la stabilité du médicament à travers le temps. Ces données comportent alors des résultats détaillés des études de stabilité réalisées permettant de dégager une tendance de l'évolution du produit au cours du temps.

Cela permet donc d'assurer des précautions de conservation appropriées et surtout à une durée d'acceptation du médicament comme sûre et efficace jusqu'à une date de péremption établie.

2.1.5 Les guidelines ICH

La notion d'harmonisation internationale a commencé à être abordée dans les paragraphes précédents, il va être exposé ici la genèse de cette démarche : cette organisation qui aujourd'hui se targue du slogan « *Harmonisation for better health* » a été initiée en 1990 à l'initiative des trois groupes de pays hébergeant le plus grand nombre d'entreprises pharmaceutiques, à savoir l'Europe, les Etats-Unis et le Japon (27).

Le but de cette organisation est donc d'harmoniser les exigences techniques, scientifiques et réglementaires concernant le développement, l'enregistrement et la surveillance des médicaments à usage humain pour permettre un accès facilité aux médicaments pour les patients à travers le monde (28,29).

La règle opposable internationale n'existe pas à ce jour. Cependant l'ICH permet d'établir une multitude de normes uniformes et consensuelles à ce jour qui se basent sur des directives scientifiques harmonisées.

Néanmoins sans réglementation internationale existante à ce jour sur le médicament, une autre stratégie a été adoptée par les pays adhérents à l'ICH. Leur réglementation respective sur le sujet se réfère sans retenue à l'application des normes données par les guidelines produites par l'ICH, ce qui les rend donc applicables (24,30).

Concernant les études de stabilité, plusieurs lignes directrices sont proposées par l'ICH. Elles sont reconnues par les BPF et constituent donc la base scientifique et réglementaire pour établir la stabilité d'un produit au cours du temps (31).

Ces lignes directrices seront donc développées dans un des paragraphes suivants.

La contextualisation des différentes réglementations et standardisations actuelles gravitant autour d'une spécialité pharmaceutique, a permis de mettre en évidence l'interopérabilité de ces différents textes. Le tableau ci-dessous permet donc de préciser à nouveau les principaux objectifs de chaque texte et leurs liens propres.

Tableau 1. Interconnexion des textes réglementaires sur le médicament

Texte	Pharmacopées	Dossier d'AMM	ICH guideline	BPF	Directive 2001/83/CE	
Objectif	Recueils officiels et réglementaires fournissant des normes pour les médicaments et les substances qu'ils contiennent dans les monographies.	Dossier réglementaire relatif à la demande de commercialisation reprenant l'ensemble des caractéristiques du produit dont les études.	Normes établies dans le but d'harmoniser les pratiques à travers les pays au bénéfice des patients.	Texte opposable pour tout établissement pharmaceutique titulaire d'une AMM ou fabricant relatif à l'ensemble des étapes de production.	Texte réglementaire transcriptible en droit national reprenant l'ensemble des prérogatives réglementaires sur le médicament fabriqué et commercialisé.	
Liens		Le dossier d'AMM doit être rédigé sous la forme de modules définis dans le CTD.				
			Transcription des BPF établie dans les <i>Good manufacturing practice</i> (GMP) publiés par l'EMA.			
				Les BPF/GMP incluent des références en demandant d'appliquer les normes ICH.		
	L'AMM est évaluée et appliquée selon...			... les données scientifiques disponibles dans les différentes pharmacopées, les règles et la doctrine définis par la réglementation en vigueur.		

2.2 Aspects historiques

Il est fort intéressant de se pencher sur un scandale sanitaire qui s'est déroulé en France dans les années 1950, l'affaire dite du Stalinon® qui révéla l'importance d'une régulation du médicament comme un produit pouvant évoluer et engendrer des dégâts en santé publique.

Le Stalinon® fut commercialisé sans ordonnance à partir de novembre 1953, dans le but de traiter les staphylococcies cutanées. Contenant un dérivé de l'étain, le diiododiéthylétain associé à de l'acide linoléique (anciennement nommé vitamine F), ce médicament était présenté sous la forme galénique de petites capsules ou « perles » permettant ainsi l'encapsulation d'une phase liquide ou semi-liquide.

Après une très courte période de commercialisation de ce produit – moins d'un an, des cas d'intoxication de plusieurs patients furent très vite rapportés, qu'on assimilerait aujourd'hui à des cas de pharmacovigilance : céphalées, vomissements, hypothermie, troubles de la vision et psychiques ; conséquences d'un œdème cérébral. L'expertise médicale réalisée a posteriori conclura à des cas d'encéphalites apyrétiques mortelles puisque 102 patients moururent suite à une intoxication au Stalinon® documentée

D'un point de vue toxicologique, il s'agissait d'une impureté intrinsèque au principe actif (PA) qui en était la cause, l'iodure de triéthylétain, formant ainsi un précipité foncé dans ces perles censées être pleinement limpides mais finalement teintées sur leur surface pour cacher ce défaut visuellement identifiable par les patients (32,33).



Figure 3. Perles de Stalinon® non colorées faisant état d'une précipitation (32)

Outre cette identification du lien de causalité entre l'iodure de triéthylétain et le toxidrome ici décrit, un article écrit quelques années après que cette affaire fut rendue publique, décrit une réaction possible entre un composé organostannique, que sont le diiododiéthylétain et l'acide linoléique. Des conditions de conservation (chaleur, vieillissement et exposition à l'oxygène) avaient conduit à une dégradation de l'acide linoléique sous la forme d'oxydants et de radicaux

libres qui avaient réagi avec ce dérivé d'étain et avaient abouti à la synthèse de composés toxiques (34,35).

L'affaire du Stalinon® a prouvé qu'une absence de connaissance sur la stabilité d'un médicament peut alors conduire à de graves effets sur l'Homme.

Cet épisode noir pour l'industrie pharmaceutique conduisit à une vaste « réforme du visa » au nom de la santé publique via l'ordonnance n° 59-250 du 4 février 1959 relative à la réforme du régime de la fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du code de la santé publique », qui fut adoptée ainsi deux ans après la fin du procès.

La revendication de ce progrès réglementaire consistait à exiger de la part du fabricant plus de garanties ; bien que plus lourd, ce chemin vers la future AMM se voulait comme un améliorateur de la situation des fabricants sérieux, c'est-à-dire par extension ceux qui étudient soigneusement leurs produits en réalisant par exemple des études de stabilité (36).

En lien avec l'évolution des exigences sur les dossiers réglementaires, la suite de ce travail se basera sur le postulat suivant.

- ➔ Tous les médicaments actuels présentés par la suite sont considérés comme initialement conformes de par les études réalisées pour l'AMM dont ils disposent ; le patient qui pourra les consommer se voit donc confier un produit dans un conditionnement donné qu'il devra conserver dans des conditions précisées le cas échéant dans la notice et/ou sur le conditionnement dans le cas des produits identifiés comme sensibles.

Nous nous intéresserons plus particulièrement aux déviations par rapport aux exigences de conservation et à leur(s) possible(s) conséquence(s).

3 Les études de stabilité

3.1 Objectifs généraux

Les études de stabilité ont pour but d'évaluer comment un médicament ou un PA évolue dans le temps sous l'influence de facteurs environnementaux (FE) tels que la température, l'air ambiant, l'humidité, la lumière. Ces études visent à garantir que le produit conserve ses propriétés physiques et thérapeutiques pendant toute leur durée de vie prévue dans le dossier d'AMM.

Les objectifs généraux de ces études pourront être définis ainsi :

- ✓ Déterminer la durée de conservation confirmée d'un produit fini (en vue de la fixation d'une date de péremption),
- ✓ Identifier les conditions optimales de stockage et les éventuelles précautions associées,
- ✓ Détecter les mécanismes de dégradation et les produits de dégradation potentiels qui pourraient affecter l'efficacité ou la sécurité d'un médicament,
- ✓ Assurer la conformité aux normes réglementaires tout au long du cycle du produit.

Tableau 2. Les différentes études de stabilité au cours du cycle du médicament (37)

Etape	Origine et type de l'échantillon	Conclusion recherchée
En vue du dépôt du dossier d'AMM	Lot technique en conditionnement primaire.	Déterminer les conditions de stockage et la date de péremption établie dans le dossier d'AMM à déposer.
Transposition industrielle (AMM obtenue)	Lots de validation en conditionnement commercial arrêté.	Confirmer les conditions de fabrication en routine comme conformes au dossier d'AMM déposé.
Variation réglementaire (AMM obtenue)	Lots de validation avec modifications éventuelles en conditionnement commercial.	Justifier les modifications intrinsèques apportées sur la spécialité comme non altérantes ou appuyer une modification de la date de péremption et/ou des conditions de conservation.
Stabilité de routine dites « <i>ongoing</i> »	Lots de routine.	Confirmer les conditions de fabrication en routine comme conformes au dossier d'AMM déposé et traquer toute non-conformité jusqu'à la date de péremption d'un produit.

3.2 Les facteurs d'instabilité du médicament

- **La température**

Elle constitue un facteur critique de la stabilité chimique et physique des médicaments puisqu'une augmentation de celle-ci est un facteur accélérant les réactions chimiques de dégradation les plus connues. L'hydrolyse et l'oxydation sont les deux phénomènes les plus évidents qui peuvent donc affecter principes actifs et excipients.

Dès le XIX^e siècle, ce principe a été démontré par le Suédois Svante Arrhenius qui le décrit dans la loi qui porte son nom. Ici sa version simplifiée :

$$k = A \cdot e^{\frac{-E_A}{RT}} \text{ où } k \text{ est la cinétique de réaction et } T \text{ la température (38).}$$

De ce fait, la position de la température en tant que facteur inversement proportionnel lui a permis de conclure qu'une élévation de la température de 10°C double au triple la valeur de réaction chimique de dégradation.

A l'opposé, une température trop basse peut provoquer une précipitation ou bien une cristallisation des composants d'une spécialité.

- **L'humidité**

Elle est également considérée comme jouant un rôle primordial dans le risque d'instabilité des médicaments au point que nombre de principes en interagissant avec les molécules d'eau sont hydrolysés.

D'un point de vue macroscopique, elle peut engendrer un gonflement, une friabilité voire une dissolution des composants altérant ainsi la formulation définie et in fine la biodisponibilité attendue.

- **L'oxygène atmosphérique**

Elle est à l'origine du processus d'oxydation des médicaments. Cette réaction est particulièrement redoutée puisque l'oxydation de principes actifs peut mener à la formation de produits de dégradation. Ces produits de dégradation sont alors corrélés à une baisse de la dose disponible et peuvent être considérés comme toxiques à partir d'un certain seuil qui peut être défini comme très faible.

- **Le potentiel hydrogène (pH)**

Il influence la vitesse des réactions comme l'hydrolyse ou l'oxydation. Considéré comme un des principaux facteurs d'instabilité pour les formes liquides, il sera ciblé pour ne pas accélérer la dégradation du PA ou de ne pas affecter sa solubilité en solution.

- **La lumière**

Elle peut engendrer un phénomène nommé photodégradation qui modifie ainsi la structure chimique des substances actives. Cette modification structurale peut être également à l'origine d'une baisse de l'efficacité attendue et revendiquée.

Elle peut être identifiable car un médicament intrinsèquement photosensible pourra changer visuellement en faisant apparaître par exemple un virage de couleur.

- **L'instabilité microbiologique**

Elle peut être la résultante d'un risque lié à la formulation galénique d'une spécialité et de défauts de conservation. Elle se traduit par une augmentation de la contamination microbienne d'un produit (Dénombrement des Germes Aérobie Totaux (DGAT) et Dénombrement des Levures et des Moisissures Totales (DMLT)) ; ceci pouvant conduire à l'apparition de germes pathogènes avec un risque pour l'Homme.

- **L'interaction contenant-contenu**

Elle se décline en trois grands types d'interactions entre le matériel de conditionnement primaire fabriqué à partir de divers matériaux (verre, plastique, métal) et le médicament lui-même : l'adsorption, l'absorption et le relargage.

Ces interactions pourront entraîner par le biais de la libération de matière de part et d'autre, une possible diminution de l'efficacité ou bien à une réaction pouvant engendrer la formation de produits de dégradation toxiques.

La somme de tous ces facteurs de risques peut représenter un risque pour le patient puisque qu'il a été montré qu'ils peuvent conduire à une dégradation du PA amenant ainsi à une baisse d'efficacité voire une toxicité humaine mais aussi une non-conformité aux propriétés issues de la formulation galénique altérant ainsi la biodisponibilité escomptée (39).

L'industriel se doit de mettre en place des moyens dans le but de prévenir l'ensemble des phénomènes de dégradations qui peuvent être engendrés par les différents facteurs précédemment listés. Mais il apparaît également qu'une fois le produit fini confié au patient, celui-ci devra donc respecter rigoureusement toutes les conditions de conservation (40).

Comme cet ensemble de consignes, reprises dans le tableau ci-après, est sans aucune exception applicable, nous pourrions parler d' « intégrité essentielle » pour les médicaments à conserver.

Tableau 3. Les moyens de prévention des différents facteurs d'instabilité

Facteurs identifiés d'instabilité	Moyens de prévention	Responsabilité partagée avec le patient
Température	Stockage à température contrôlée	Oui
	Emballages isolants	Oui
	Transport réfrigéré	Oui
Humidité	Stockage dans un environnement sec	Oui
	Conditionnement étanche à l'humidité	Oui
	Utilisation de dessiccants	Oui
pH	Formulation avec des tampons adaptés	Non
Oxygène atmosphérique	Conditionnement protégeant de l'atmosphère (blister en aluminium)	Oui
	Ajout d'anti-oxydants	Non
Lumière	Stockage à l'abri de la lumière	Oui
	Conditionnement protecteur (flacons opaques ; blisters alu-alu)	Oui
Contamination microbiologique	Utilisation d'agents conservateurs	Non
	Conditionnement protecteur (flacons ou blisters étanches)	Oui
Interaction contenu-contenant	Conditionnement avec un matériel convenu comme inerte	Oui

3.3 La guideline ICH Q1

La guideline ICH Q1 est donc relative à la stabilité des médicaments et subdivisée en six chapitres des lettres A à E. Elle permet donc d'harmoniser les pratiques des études de stabilité que ça soit dans leur conception, leur mise en place pratique ou dans l'exploitation de leurs résultats.

Ci-après les différents chapitres de l'ICH Q1 :

- Q1A (R2) - *Stability testing : Stability testing of new drug substances and products* (Etudes de stabilité : Essais de stabilité de nouveaux principes actifs et de produits médicamenteux) (41)
- Q1B - *Stability testing : Photostability testing of new active substances and medical products* (Etudes de stabilité : Essai de photostabilité de nouveaux principes actifs et de produits médicamenteux) (42)
- Q1C : *Stability testing : requirements for new dosage forms* (Etudes de stabilité : exigences pour de nouveaux dosages) (43)
- Q1D : *Bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products* (Modèles de bracketing et de matrixing pour les études de stabilité de nouveaux principes actifs et de produits médicamenteux) (44)
- Q1E : *Evaluation of stability data* (Evaluation des données de stabilité) (45).

Un projet de révision de l'ICH Q1, qui ne comporterait alors plus qu'un document unique, est en cours depuis novembre 2022. Le draft déjà en ligne a été soumis pour consultation publique qui s'est terminée fin août 2025 avec l'objectif annoncé d'une adoption de ce texte à la fin de l'année 2026 (46).

Le guide en vigueur permet d'arrêter les conditions de réalisation des études de stabilité selon une division du monde en plusieurs zones climatiques (arrêtée par l'OMS), les valeurs de température et d'hygrométrie étant censées être représentatives des conditions météorologiques moyennes de ces différentes zones. (41)

Tableau 4. Conditions "ICH" de réalisation des études de stabilité long terme (41)

Climate Zone	Type of Climate	Countries	Long Term Testing Temperature (°C)	Long Term Testing Relative Humidity (RH)
I	Temperate	United Kingdom, Northern Europe, Russia, United States	21 °C	45%
II	Subtropical and Mediterranean	Japan, Southern Europe	25 °C	60%
III	Hot and dry	Iraq, India	30 °C	35%
IVa	Hot and humid	Iran, Egypt	30 °C	65%
IVb	Hot and very humid	Brazil, Singapore	30 °C	75%

Si on regarde de plus près le découpage géographique, la France métropolitaine est donc répartie à cheval sur les zones I et II qui sont donc les zones usuelles concernées par la rédaction de cette guideline.

Par conséquent, la plupart des médicaments distribués sur le sol français visent à être conservés aux températures habituelles de 15-25°C, tenant compte de la plus haute valeur de température.

- ➔ De facto, hormis avec des conditions spécifiques de conservation pour la température, pour un médicament commercialisé en France, un protocole sera mis en place en chambre de stabilité avec une température de 25°C et une hygrométrie de 60% HR.

Un autre point relevé dans le chapitre Q1B de ce guide de recommandations standardisées est également très intéressant : il s'agit de l'importance du risque de photosensibilité des produits finis qui doit donc être évalué et ce, peu importe la zone géographique. L'exposition aux rayonnements est donc convenue comme une source admise comme potentielle de dégradation du PA et de ce fait du produit fini (42).

Les enceintes, dites chambres climatiques et de photostabilité, sont donc des moyens modernes mis à disposition afin de simuler l'impact de ces paramètres et de donner des résultats prospectifs.



Figure 5. Enceinte de stabilité de grand volume (47)



Figure 4. Chambres de tests de photostabilité KBF® (48)

Les trois principaux paramètres étudiés lors des études de stabilité qui peuvent impacter un produit fini, par conséquent, l'efficacité d'un médicament -objet de cette thèse- sont les suivants :

- La température,
- L'hygrométrie/humidité relative,
- La lumière et plus particulièrement les ultraviolets (UV).

3.4 La responsabilité de l'industriel

3.4.1 La réalisation des programmes de suivi de stabilité à fréquence ou OGS

Pour confirmer l'efficacité et l'innocuité d'un médicament tout au long de son existence sur le marché et comme décrit très succinctement dans un paragraphe précédent, on doit réaliser des tests à fréquences appelés « ongoing ». Ils sont logiquement nommés OGS pour *on going stability*.

Des lots convenus comme représentatifs en tout point du produit fini déjà sur le marché sont donc prélevés. Ils doivent remplir les conditions suivantes : avoir été fabriqués sur le même site de production ; avoir respecté le procédé de fabrication en vigueur sans aucune variation réglementaire et en particulier avec la même source de PA ; être similaire à la taille des lots produits ; être conditionné avec des articles de conditionnement similaires.

Tout écart à ces règles doit être justifié et le recours au raisonnement du « *worst case* » est grandement apprécié pour admettre un lot échantillonné comme étant le moins bon représentant de la production globale d'une spécialité donnée (24,49).

Dans le but d'arriver à un screening représentatif de l'évolution d'un produit fini et de présenter un parallèle de sa période de conservation en dehors d'un site de production ou d'un dépositaire, les protocoles de stabilité comprennent plusieurs séries d'analyses appelées des échéances.

Les échéances les plus fréquentes sont calculées à partir de la date de fabrication et exprimées en mois : T0; T3; T6; T12; T18; T24; T36 ... selon la durée de vie de la spécialité.

Ces études de stabilité reprennent le plus souvent le panel des analyses qui ont déjà dû être entreprises pour certifier le produit fini et permettre sa mise à disposition sur le marché (50).

Tableau 5. Analyses réalisées sur le PF durant les études de stabilité.

Appréciation qualitative	Evaluation de la forme galénique	Analyses physico-chimiques	Analyses microbiologiques
Taille	Désagrégation	Identification et dosage	DGAT
Forme	Dureté	en PA	DMLT
Aspect	Friabilité et sécabilité	Uniformité de teneur	Contaminants
Couleur	Uniformité de masse	Dissolution	spécifiques
	Teneur en eau	Dosage des impuretés	

Néanmoins, les limites de spécification ne sont pas toujours identiques entre les échéances ou bien en comparaison avec les spécifications dites « à libération » – une évolution du produit est donc implicitement admise. Cette différence doit être définie dans le dossier d'AMM initial et d'un point de vue pharmacologique et/toxicologique, ce qui amène à convenir que cet écart n'a pas d'impact.

De façon générale, la plupart des médicaments sont certifiés en correspondant à la cible de 95-105% de teneur en PA qui se réfère à la quantité de PA théorique de la formule alors qu'une limite basse de 90% peut être acceptée à partir l'échéance T_x (51).

Or, ce type de bipartition des limites entre routine et stabilité, ne peut pas être acceptable pour un médicament à marge thérapeutique étroite (MTE).

3.4.2 Le processus de dégradation du PA

« Rien ne naît ni ne périt, mais des choses déjà existantes se combinent, puis se séparent de nouveau. »

(Anaxagore de Clazomènes, *Fragments*, Ve siècles avant J.-C.)

« Rien ne se perd, rien ne se crée, tout se transforme. »

(Antoine Lavoisier, citation apocryphe transcrite du *Traité élémentaire de chimie*, 1789)

Lors d'une dégradation chimique, la quantité de matière totale n'est pas modifiée : c'est par cette si célèbre formule que le principe fondamental de la conservation de la matière a été posé au XVIII^e siècle par le très célèbre chimiste Lavoisier et bien avant lui par le philosophe présocratique grec Anaxagore. En d'autres mots, quel que soit le processus de dégradation qui va s'opérer (hydrolyse, oxydation, photolyse, ...), aucune matière n'est perdue ni créée ; il y a uniquement une transformation d'espèces chimiques (52).

Cela peut s'appliquer au médicament qui pendant son évolution verra sa structure chimique se réorganiser et non disparaître.

Lorsque la molécule A qui constitue le PA d'une spécialité médicamenteuse se dégrade en A' et B ($A \rightarrow A' + B$), on observe que la quantité de matière, à savoir le nombre d'atomes chimiques, présente en amont et en aval de la réaction, reste identique.

Cela permet de suivre ladite transformation afin de déterminer la quantité de principe restant à son issue ainsi que la quantité du (des) produit(s) de dégradation générés (53).

3.4.3 Les possibles conséquences de la dégradation sur l'efficacité d'un médicament

Lorsque le médicament se dégrade, sa concentration diminue donc progressivement. Ce delta par rapport à la dose initiale peut engendrer une efficacité pharmacologique amoindrie car la dose standard administrée n'apporte plus suffisamment de PA pour se situer dans la marge thérapeutique.

Cette marge thérapeutique (ou fenêtre) est définie comme l'intervalle de concentration plasmatique située entre le seuil d'efficacité et le seuil toxicologique.

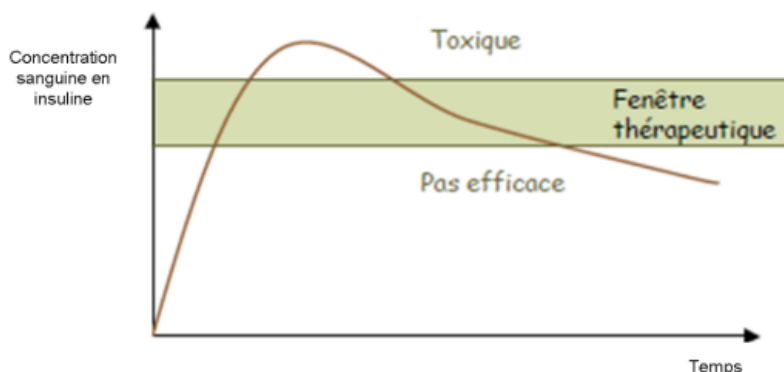


Figure 6. Courbe de concentrations plasmatiques en fonction du temps illustrant la notion de fenêtre thérapeutique (54)

Cette quantification est propre à chaque spécialité et fait partie intégrante de l'évaluation réalisée au moment de la demande de dépôt d'AMM. Certains médicaments sont identifiés comme étant des MTE par le biais d'une liste officielle qui paraît dans le *Journal Officiel de la République française* –version complétée parue le 28/07/2022 (55,56). Une faible diminution de leur concentration pourra conduire à une inefficacité thérapeutique et a contrario une subliminale augmentation de leur dosage initial pourra engendrer une toxicité du produit sur le corps humain.

Nous pouvons donc résumer par cet enchaînement d'étapes la répercussion en domino d'un produit peu stable :

Dégradation chimique → baisse de la concentration en PA → Marge thérapeutique non atteinte → baisse voire disparition du (des) effet(s) clinique(s) revendiqué(s).

Cela justifie ici de manière globale et théorique la raison pour laquelle les conditions de conservation des médicaments doivent être respectées pour assurer la stabilité du produit (57).

Il convient de souligner que ce travail ne s'intéresse qu'au risque de non efficacité et donc d'échec thérapeutique pour un patient. Il est nécessaire de souligner qu'il ne se focalisera pas sur les produits de dégradation et leur toxicité associée car le but de cette thèse n'est pas de réaliser à une étude toxicologique.

3.4.4 Le poids des résultats des études de stabilité

D'un point de vue réglementaire, le chapitre §6.34 des BPF est clair, l'ensemble des données de stabilité doivent être mises à la disposition des professionnels occupant des postes clés – c'est-à-dire ceux qui libèrent et les pharmaciens qui engagent leurs responsabilité civile et pénale sur la base de la santé des patients. Ils doivent prendre en compte cette overview de données pour arrêter une tendance sûre pour une spécialité et d'être en mesure d'assurer la certification d'un lot en ne disposant à cet instant que des résultats obtenus à un instant t et non d'une prévision non fondée qui s'apparenterait à de la mauvaise voyance (24).

Par ailleurs, afin de conforter les pharmaciens dans leur décision d'autoriser ou non un lot à être mis à disposition des patients, ces datas peuvent être moyennées pour donner une tendance et fournir une projection à terme. Soulignons qu'il s'agit certes de statistiques mais avec un indice de confiance qui n'est pas de 100%.

En cas de résultats en dehors d'une spécification à une échéance de stabilité, cela sera géré comme une non-conformité. Une course contre la montre est lancée : l'impact patient d'un résultat confirmé comme *Out-Of-Specification* (OOS) devra être évalué au vu de la spécificité pharmacologique des résultats, des études cliniques, des données de pharmacovigilance.

Cela peut aboutir à un retrait de lot(s), décidé par le pharmacien responsable, par principe de précaution ou bien pour risque avéré et/ou à un suivi renforcé des patients ayant consommé les produits définis comme étant concernés par l'impact étendu réalisé (58).

Cette démarche en lien avec un enjeu de santé publique est réalisée en concertation avec les autorités sanitaires, dans ce cas l'ANSM (24).

L'ensemble des éléments abordés dans cette partie ont aidé à concevoir les obligations qui sont du ressort de tout industriel titulaire d'une AMM.

Le but ici n'était pas de détailler la démarche intégrale de ces études en pratique, comme d'autres ont pu déjà le faire, mais bien de comprendre leurs fondements et de voir comment elles permettent de garantir un médicament stable conservé à des conditions données (ou non) jusqu'à une date de péremption établie.

4 Revue des médicaments les plus prescrits en France

4.1 Etat des lieux 2023 par l'Assurance Maladie

4.1.1 Présentation

Le dossier de presse des médicaments les plus prescrits et remboursés en France publié annuellement par l'Assurance Maladie, constitue une ressource essentielle pour comprendre les dynamiques actuelles de la consommation pharmaceutique sur le territoire national. Ce rapport offre une analyse détaillée des médicaments les plus fréquemment prescrits, révélant ainsi les priorités thérapeutiques et les pathologies les plus couramment traitées. En s'appuyant sur des données exhaustives issues de la collecte systématique des remboursements, ce dossier permet d'appréhender les tendances de prescription à l'échelle nationale.

Ce travail s'inscrit donc dans une perspective d'optimisation de la prise en charge des patients et de promotion de l'usage rationnel des médicaments contribuant ainsi à une meilleure efficacité du système de santé en constituant une base de recherche solide (59).



Figure 7. Couverture du rapport 2024 « Chiffres clés du médicament » (59)

4.1.2 Arguments sélectifs

Une première liste exposée dans dossier présente les vingt premiers médicaments les plus remboursés en prenant en compte leur montant.

Cependant celle-ci n'indique pas la volumétrie délivrée à chaque patient par an et donc le nombre de patients pris en charge avec ses spécialités. L'objectif étant ici d'étudier les situations les plus fréquemment rencontrées, les médicaments qui y sont exposés ne feront pas l'objet d'une étude dans le cadre de ce travail à moins qu'ils ne soient également présents dans la seconde liste.

Cette seconde liste identifie les vingt premiers médicaments les plus prescrits en considérant leur volume et expose les critères suivants :

- La spécialité,
- La DCI (Dénomination commune internationale) associée,
- La classe thérapeutique,
- Le nombre de boîtes délivrées sur une année glissante,
- Le montant associé remboursé global,
- Le nombre de patients différents traités et l'âge moyen de ces patients,
- Le nombre moyen de boîtes délivrées par patient.

Deux principaux biais peuvent être identifiés suite à cette sélection de données :

- ➔ Celle-ci ne se base que sur les demandes de remboursement aux caisses primaires d'assurance maladie issues des dispensations réalisées à l'officine en lien avec une prescription médicale. Cela peut donc avoir une conséquence en minimisant la volumétrie du nombre de boîtes associées à chaque spécialité.
- ➔ Les données présentées sont classées par spécialité et non par groupe générique. Une même molécule peut donc figurer plusieurs fois dans ce tableau. Une molécule générique par une multitude de laboratoires à parts égales de marché peut de ce fait être très éloignée dans ce classement même si celle-ci est globalement beaucoup prescrite en France.

Les critères de sélection des molécules à étudier seront donc les suivants :

- **Critère 1** : ce médicament se présente sous une forme galénique *per os*.
- **Critère 2** : ce médicament ne comporte qu'un seul PA dans sa composition.
- **Critère 3** : ce médicament ne constitue pas un doublon d'un autre médicament issu du même groupe générique déjà présent dans cette liste.

Nous pouvons donc reprendre les données issues de ce tableau pour sélectionner les spécialités qui seront étudiées dans la suite de ce travail.

Tableau 6. Sélection sur critères des spécialités à analyser dans le cadre de ce cette thèse

Spécialité	DCI	Forme galénique	Nombre de millions de boîtes délivrées/an	Nombre de millions de patients remboursés/an	Critère 1	Critère 2	Critère 3	Sélection finale
DOLIPRANE®	Paracétamol	Comprimé	308,2	36,1	Oui	Oui	Oui	Oui
DAFALGAN®	Paracétamol	Comprimé	71,6	6,8	Oui	Oui	Non	Non
LEVOTHYROX®	Lévothyroxine sodique	Comprimé	31,6	2,8	Oui	Oui	Oui	Oui
KARDEGIC®	Acétylsalicylate de DL-Lysine	Poudre en sachet	26,7	3,2	Oui	Oui	Oui	Oui
EFFERALGANMED®	Paracétamol	Comprimé effervescent	23,9	2,6	Oui	Oui	Oui	Oui
ZYMA D®	Cholécalférol	Ampoule buvable	23,2	9,4	Oui	Oui	Oui	Oui
SERESTA®	Oxazépan	Comprimé	18,4	1,9	Oui	Oui	Oui	Oui
MACROGOL®	Macrogol	Poudre en sachet	17,8	3,4	Oui	Oui	Oui	Oui
ELIQUIS®	Apixaban	Comprimé	13,7	1,6	Oui	Oui	Oui	Oui
DAFALGAN CODEINE®	Codéine + paracétamol	Comprimé	13,6	1,5	Oui	Non		Non
LAMALINE GELULE®	Paracétamol + opium	Gélule	13,4	2,1	Oui	Non		Non
VENTOLINE®	Salbutamol	Inhalateur	12,8	5,2	Non			Non
METHADONE APHP®	Méthadone	Solution buvable	12,3	0,1	Oui	Oui	Oui	Oui
IZALGI®	Paracétamol + opium	Gélule	12,1	2,4	Oui	Non		Non

AMOXICILLINE VIATRIS®	Amoxicilline	Comprimé	11,5	4,5	Oui	Oui	Oui	Oui
PARACETAMOL BGA®	Paracétamol	Comprimé	11,1	1,9	Oui	Oui	Non	Non
BISOPROLOL VIATRIS®	Bisoprolol	Comprimé	10,7	1,2	Oui	Oui	Oui	Oui
ATORVASTATINE BGA®	Atorvastatine	Comprimé	10,0	1,5	Oui	Oui	Oui	Oui
SPASFON®	Phloroglucinol	Comprimé	9,7	3,9	Oui	Non		Non
BISOPROLOL REF®	Bisoprolol	Comprimé	9,7	1,1	Oui	Oui	Non	Non

Douze molécules issues de groupes génériques différents seront donc sélectionnées pour être détaillées dans la suite de ce chapitre.

4.2 Analyse du risque lié aux spécialités sélectionnées

4.2.1 Eléments à rechercher

Nous avons pu conclure dans la partie précédente de ce travail que des évolutions des produits pouvaient être observées en fonction des conditions de conservation des différents produits et cela, liées à leur stabilité en tant que produit fini conditionné. Elles ne sont pas systématiques et doivent donc être étudiées pour l'ensemble des différents médicaments sélectionnés.

Des liens objectivables avec la stabilité ainsi que le risque final encouru par le patient sont donc à extraire des données disponibles pour chacune de ces spécialités médicamenteuses :

- i. Est-ce une forme galénique hors comprimés nus à avaler ?
- ii. Son manque d'efficacité est-il identifiable par le patient aisément ?
- iii. Ce traitement est-il un médicament à MTE selon la réglementation et/ou sa fenêtre thérapeutique est-elle considérable comme étroite ?
- iv. Est-ce une molécule facilement sujette à la modification structurale suite à des conditions de conservation non respectées ?
- v. Existe-t-il des précautions sur le conditionnement primaire prises par l'industriel pour préserver la spécialité des conditions de conservation ?

Ce code couleur sera appliqué par la suite pour mettre en évidence la qualification des informations contenues dans les différentes parties de chacun des prochains paragraphes.

L'ensemble des données collectées permettra d'obtenir une compilation sous la forme d'un tableau récapitulatif dans le but d'apprécier le risque global de chacune de ces spécialités ou du moins de les graduer.

Il faut préciser que cet aboutissement ne se définit pas comme le consensus d'un groupe de pharmaciens mais plutôt comme une analyse isolée réalisée en l'absence d'une base universelle et surtout accessible sur les stabilités propres de tous les médicaments disponibles sur le marché. En effet, à ce jour, aucune base n'agrège « toutes » les données de stabilité, cette mission demeure toujours la chasse gardée de l'industriel et aucun de ces résultats n'est mis à disposition du pharmacien et ce, même dans l'intérêt premier des patients.

Concernant les formes parentérales, les pharmaciens hospitaliers se sont mobilisés pour créer des bases de données et tenter de parvenir à une cotation critique des publications sources : c'est le cas de *Stabilis*® conçue par le Dr J. VIGNERON, Nancéen, qui fait référence dans le domaine (60) et également aussi des bases offertes par les américains (*Trissel's Handbook/ASHP*) on *Injectable Drug(s) (Information)*® (61,62) ou *King Guide to Parenteral Admixtures*® (63).

4.2.2 Etude des différentes spécialités

L'ensemble des illustrations des spécialités contenues dans cette partie sont l'exclusive propriété intellectuelle des titulaires d'AMM.

- DOLIPRANE® 1000 mg (**Paracétamol**)



Figure 8. Blister de comprimés de DOLIPRANE® avec son étui

→ Principales caractéristiques de la spécialité étudiée :

- **Forme galénique** : comprimé.

Il ne s'agit pas d'une forme galénique spécifique.

- **Conditions de conservation issues de la section §6.4. et reprises sur le conditionnement secondaire** : *pas de précautions particulières.*

→ Indications cliniques : Traitement symptomatique des douleurs légères à modérées et/ou de la fièvre (64).

On considère qu'une amélioration des symptômes est attendue par le patient.

La perception de la douleur est par exemple basée sur son ressenti subjectif et le gold-standard pour l'apprécier reste l'auto-évaluation que le patient en fera.

Concernant la fièvre, il s'agit d'une donnée totalement objective puisqu'une prise de température a posteriori de l'administration du paracétamol permet de prouver l'efficacité de ce dernier

L'arrêté du 12 novembre 2019 n'identifie pas ce médicament comme étant à MTE (55).

Sa visée thérapeutique est symptomatique pour une prise en charge des épisodes algiques et/ou pyrétiques ; il ne s'agit pas d'un traitement visant à soigner la cause à l'origine de ces symptômes.

→ Structure chimique du PA :

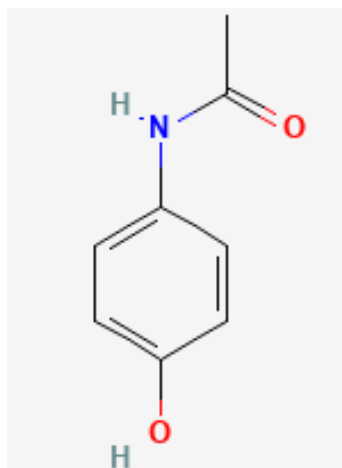


Figure 9. structure 2D du N-(4-hydroxyphenyl)acetamide (65)

→ Réactivité probable du PA (66–72)

...avec...	...via...	...pouvant donner...
L'humidité	L'hydrolyse de sa fonction amide	Des produits de dégradation comme le p-aminophénol et l'acide acétique
L'oxygène ambiant	L'oxydation du 4-aminophénol et la nitration de son cycle aromatique	L'impureté N-acétyl-p-benzoquinone imine ou NAPQI et des dérivés de nitro-paracétamol
La lumière	Une photodégradation	Des produits de dégradation comme le para-aminophénol ou des composés quinoniques

Pour rappel, l'étanchéité des blisters désigne la capacité à assurer un scellage hermétique, empêchant toute infiltration d'air, d'humidité, de poussière et de micro-organismes. Cette étanchéité effective protège chaque médicament contenu dans ce conditionnement primaire des dégradations liées à ces facteurs. Le but final étant de garantir la stabilité de la spécialité, son efficacité ainsi que sa sécurité tout au long de sa durée de conservation (73,74).



Figure 10. Exemples de blisters à l'issue d'un test d'étanchéité (75)

Plusieurs matériaux peuvent être utilisés pour thermoformer un blister :

- Le polychlorure de vinyle ou **PVC** : il confère une bonne résistance mécanique mais une barrière moyenne contre l'humidité et l'oxygène.
- Le polychlorure de vinylidène ou **PVDC** : il est rajouté en couche sur le PVC et offre une excellente barrière contre l'humidité et l'oxygène. Il est utilisé pour les médicaments considérés comme sensibles aux conditions environnementales ambiantes.
- L'**aluminium** : offre une barrière quasi-totale contre l'humidité et l'oxygène. Il est utilisé pour les médicaments considérés comme extrêmement sensibles aux conditions environnementales ambiantes (76).



Figure 11. Blisters aluminium/aluminium et blisters aluminium/PVC
(image libre de droit)

Dans le cas présent, les comprimés sont conditionnés dans un blister classique aluminium/PVC et dans un étui en carton.

- LEVOTHYROX® 100 µg (**Lévothyroxine sodique**)



Figure 12. Blister de comprimés de LEVOTHYROX® 1 g avec son étui

→ Principales caractéristiques de la spécialité étudiée :

- **Forme galénique** : comprimé.

Il ne s'agit pas d'une forme galénique spécifique.

- **Conditions de conservation issues de la section §6.4. et reprises sur le conditionnement secondaire :**

- Comprimés en plaquette Aluminium / Aluminium : *A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage d'origine.*
- Comprimés en plaquette Aluminium/ PVC : *A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, dans l'emballage d'origine.*

→ Indications cliniques :

- Hypothyroïdies,
- Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la thyroestimuline (TSH) (77).

L'hypothyroïdie s'entend comme une pathologie endocrinienne avec un ensemble de symptômes évocateurs (asthénie chronique ; intolérance au froid ; prise de poids sans modification de l'alimentation ; constipation ; peau sèche). Ces mêmes symptômes amènent plus ou moins rapidement au diagnostic de ce dysfonctionnement hormonal et le traitement par lévothyroxine aura comme but de les modérer voire de les annihiler.

Le patient peut très bien assimiler ces manifestations et sait alerter en cas d'échec thérapeutique ; en lien avec la biologie, la posologie du traitement peut alors être réévaluée (78).

L'arrêté du 12 novembre 2019 identifie ce médicament comme étant à MTE (55).

→ Structure chimique du PA :

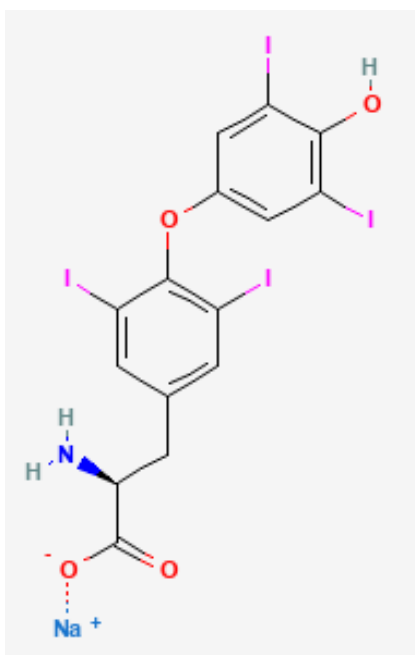


Figure 13. structure 2D du sodium (2S)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3,5-diiodophenyl]propanoate (79)

→ Réactivité possible du PA (80–84)

...avec...	...via...	...pouvant donner...
L'humidité	L'hydrolyse de sa fonction amide	Une fragmentation chimique et a fortiori une perte d'efficacité via la production de composés non actifs.
L'oxygène ambiant	L'oxydation amenant à une déiodation des atomes d'iode de son cycle aromatique	Des composés dégradés comme la triiodothyronine ou des dérivés déshydrogénés.
La lumière	Une photodégradation amenant à la rupture homolytique ou hétérolytique de certaines liaisons	Des produits de dégradation inactifs comme des dérivés déiodés

La plupart des présentations sur le marché français liées à cette AMM sont conditionnées dans un blister classique aluminium/PVC et dans un étui en carton.

Cette spécialité est néanmoins également conditionnée en blisters aluminium/aluminium, ce qui peut laisser à penser que les effets de l'O₂, des UV et de l'humidité sont réellement à prendre en compte pour sa stabilité.

▪ KARDEGIC® 75 mg (**Acide acétylsalicylique**)



Figure 14. Sachet de KARDEGIC®

➔ Principales caractéristiques de la spécialité étudiée :

- **Forme galénique** : poudre en sachet.

Il s'agit d'une forme galénique spécifique puisque la poudre contenue dans ces sachets peut absorber l'eau présente dans l'air ambiant être sujette au mottage (ou agglomération) remettant en cause ainsi leur biodisponibilité correcte.

- **Conditions de conservation issues de la section §6.4. et reprises sur le conditionnement secondaire :**
 - *A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.*
 - *Conserver les sachets dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.*

➔ Indications cliniques :

- Prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée.
- Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aorto-coronaire.
- Prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant une fibrillation auriculaire pour lesquels le traitement par antivitamine K est contre-indiqué ou non indiqué, après examen du bénéfice et du risque (85).

Il s'agit bien de l'aspirine à petite dose qui est donc ici prescrite, et en parcourant les différentes indications fournies, cette spécialité peut être utilisée dans le cadre la prévention secondaire d'épisodes thrombo-emboliques en co-association avec d'autres molécules dans le cadre du protocole commun BASIC (Bêta-bloquant, Anti-agrégants plaquettaires, Statine, Inhibiteur de l'enzyme de conversion et Contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires), gold standard de la prise en charge de ce type de pathologie (86).

S'agissant bien d'une prise en charge préventive d'un épisode aigu, les signaux d'une baisse d'efficacité thérapeutique de cet anti-agrégant plaquettaire sont compliqués à percevoir. Il faudrait attendre la survenue d'un accident pour que le patient décèle un signe.

L'arrêté du 12 novembre 2019 n'identifie pas ce médicament comme étant à MTE (55).

→ Structure chimique du PA :

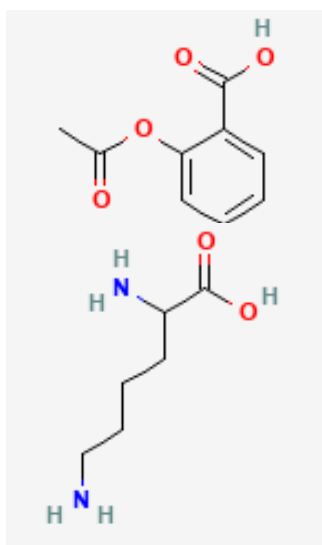


Figure 7 : structure 2D du 2-acétylsalicylate de DL-lysine (87)

Le PA est de l'acétylsalicylate de DL-lysine et non de l'acide acétylsalicylique simple. Il s'agit d'une forme de sel qui se dissocie plus facilement dans l'eau et permet une meilleure absorption et une meilleure tolérance au niveau gastrique.

→ Réactivité possible du PA (88–90)

...avec...	...via...	...pouvant donner...
L'humidité	L'hydrolyse de la DL-Lysine et de l'acide acétylsalicylique	Des produits de dégradation comme l'acide salicylique et l'acide acétique.
L'oxygène ambiant	Réaction peu probable en conditions usuelles	Non applicable
La lumière	La rupture des liaisons esters	Des produits de dégradation comme l'acide salicylique

Le conditionnement de cette poudre est un sachet classique en matériau laminé comportant plusieurs couches dont un film d'aluminium pour assurer une barrière contre les facteurs environnementaux et une autre en polyéthylène ou un polymère semblable pour assurer son étanchéité (91). Le tout étant emballé dans un étui en carton.

- EFFERALGANMED® 1000 mg (**Paracétamol**)



Figure 6 : Tube d'EFFERALGANMED® avec son étui

→ Principales caractéristiques de la spécialité étudiée :

- **Forme galénique** : comprimé effervescent.

Il s'agit d'une forme galénique spécifique. Le but premier est d'atteindre une dissolution rapide dans un liquide et ainsi d'aboutir à une rapidité d'action.

Sa dissolution repose sur une réaction chimique acide-base qui engendre une effervescence à l'origine de la fragmentation permettant la dispersion puis la dissolution du PA.

Il est donc aisé de concevoir que ces formes sont sensibles à l'humidité de l'air.

De par leur formulation, les comprimés effervescents sont considérés comme plus friables et moins durs que les comprimés classiques bien que comportant des liants parmi leurs excipients. Ils sont également plus importants en termes de masse, ce qui est lié à la quantité d'excipients utilisés pour permettre leur bonne compression (92).

- **Conditions de conservation issues de la section §6.4. et reprises sur le conditionnement secondaire** : *A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.*

→ Indications cliniques : Traitement symptomatique des douleurs légères à modérées et/ou de la fièvre (93).

Comme détaillé dans le paragraphe sur le Doliprane®, on considère qu'une amélioration des symptômes est attendue et perceptible par le patient.

La réactivité du PA ne sera pas détaillée ici car elle a déjà été étudiée précédemment. Il y a été conclu que le paracétamol était sensible à l'humidité, à l'oxygène et aux UV.

L'arrêté du 12 novembre 2019 n'identifie pas ce médicament comme étant à MTE (55).

La grande majorité de ces formes effervescentes sont conditionnées en blisters aluminium/aluminium à déchirer pour en extraire les comprimés ou en tubes pour des spécialités ne supportant pas la pression réalisée pour percer l'opercule.

Un flacon ou bien un tube va devoir être ouvert puis fermé au gré des différentes prises. Ce conditionnement sera tout sauf hermétique et il sera essentiel d'avoir des moyens de prévenir l'introduction dans le conditionnement.

Les dessiccants qui visent à absorber l'eau apportée par l'air ambiant, sont le plus souvent placés dans un module de dessiccation placé parmi le vrac conditionné ou bien contenu directement dans le bouchon. La plupart du temps, ils contiennent du gel de silice (silice colloïdale) ou du charbon actif (94).



Figure 15. Billes de silice colloïdale (95)



Figure 16. Module-dessiccant intégré

Les comprimés d'EFFERALGANMED® sont conditionnés dans un tube en polypropylène. Des petites billes en gel de silice se trouvent dans le bouchon de ce tube pour y absorber au mieux l'humidité.

- ZYMA D® 50 000 UI (Cholécalciférol)



Figure 17. Ampoules de ZYMA D® avec leur étui

→ Principales caractéristiques de la spécialité étudiée :

- **Forme galénique :** solution buvable en ampoule.

Il s'agit d'une forme galénique spécifique : cette vitamine lipophile est mise en solution dans un milieu lipophile composé d'huile d'olive raffinée ainsi que d'huile essentielle d'orange douce.

- **Conditions de conservation issues de la section §6.4. et reprises sur le conditionnement secondaire :**
 - A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
 - Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

→ Indications cliniques : Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D (96).

La vitamine D et dans ce cas la spécialité ZymaD®, est prescrite principalement dans la prévention de maladies liées à une mauvaise minéralisation osseuse de type rachitisme chez l'enfant ; ostéomalacie avec risques de douleurs osseuses, fatigue musculaire chez l'adulte ; l'ostéoporose pouvant faciliter l'engendrement de fractures chez les personnes âgées et ce d'autant plus que les chutes sont fréquentes chez le sujet âgé.

L'ensemble de ces manifestations est donc indirect et survient sur le long terme, les fractures et autres conséquences cliniques faisant indirectement suite à l'hypovitaminose. La probabilité et le temps d'apparition de ces conséquences sont donc aléatoires.

Ce déficit en vitamine D et/ou la réussite d'une telle supplémentation peut être quantifiée par le dosage de la vitamine D circulante. Ce déficit est à corréliser avec d'autres facteurs (alimentation, exposition solaire, variabilité individuelle d'absorption) jouant un rôle dans cette situation (97,98).

Le patient sera donc incapable d'identifier systématiquement l'inefficacité de cette supplémentation.

L'arrêté du 12 novembre 2019 n'identifie pas ce médicament comme étant à MTE (55).

→ Structure chimique du PA :

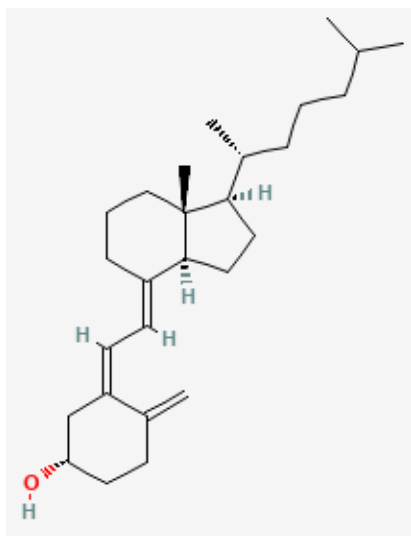


Figure 18. Structure 2D du (1S,3Z)-3-[(2E)-2-[(1R,3aS,7aR)-7a-méthyl-1-[(2R)-6-méthylheptan-2-yl]-2,3,3a,5,6,7-hexahydro-1H-inden-4-ylidene]éthylidene]-4-méthylidenecyclohexan-1-ol (99)

Les résultats d'études de stabilité ICH ont été publiés en 1980 dans le *Journal of Pharmaceutical Sciences* et ont démontré que ce produit était très sensible et instable à travers le temps (100).

→ Réactivité possible du PA (101–103)

...avec...	...via...	...pouvant donner...
L'humidité	L'hydrolyse de liaisons de la chaîne latérale du stérol	Des produits de dégradation plus polaires et généralement inactifs.
L'oxygène ambiant	L'oxydation de ses doubles liaisons	La formation de dérivés de quinones ou d'autres dérivés oxydatifs.
La lumière	L'isomérisation et/ou la rupture du structure	Des photoproduits comme le lumistérol, le tachystérol ou le suprastérol.

Ces solutions buvables sont conditionnées dans un étui contenant des ampoules en verre brun.

Cette matière, en réalité du verre sodocalcique spécial, au-delà de sa bonne résistance mécanique, lui confère une capacité à protéger les produits contenus contre les éléments environnementaux comme l'O₂ ou bien les UV auxquels le cholécalciférol, est sensible (104). Cette matière doit être conforme aux exigences réglementaires dont celles émanant de la Ph.Eur., dont le chapitre 3.2.1. relatif aux « Récipients de verre pour usage pharmaceutique » vient d'être révisé et publié cette année (105).

- SERESTA® 10 mg (**Oxazépam**)



Figure 19. Blister de comprimés de SERESTA® avec son étui

➔ Principales caractéristiques de la spécialité étudiée :

- **Forme galénique :** comprimé.

Il ne s'agit pas d'une forme galénique particulière.

- **Conditions de conservation issues de la section §6.4. et reprises sur le conditionnement secondaire :** *Pas de précautions particulières de conservation.*

➔ Indications cliniques :

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
- Prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique (106).

L'inefficacité de la prise d'une benzodiazépine à posologie efficace peut être perçue par le patient par l'absence ou la minoration des effets attendus. Cette diminution est objectivable par le patient : il est habituellement attendu une relaxation liée à une sédation relative ; ceci étant les principaux symptômes en lien avec l'anxiété traitée par le Seresta®.

L'arrêté du 12 novembre 2019 n'identifie pas ce médicament comme étant à MTE (55).

Pour autant le Seresta® agit comme un sédatif et une dose supérieure peut donc provoquer une sédation excessive. Et également, lors d'un temps de prescription plus allongé amenant à des phénomènes variables tels l'accoutumance et/ou la tolérance, la fenêtre thérapeutique peut se réduire. Ces deux raisons justifient le fait que cette spécialité est bien à considérer comme ayant une MTE.

→ Structure chimique du PA :

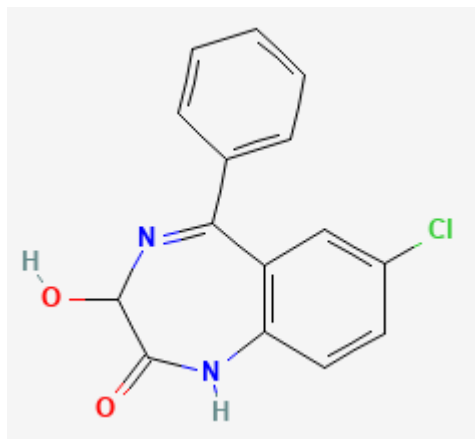


Figure 20. Structure 2D du 7-chloro-3-hydroxy-5-phenyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-one(107)

Deux études distinctes ont été menées :

- La première en 1977 montrant une hydrolyse aboutissant à deux produits intermédiaires ; cependant cette modification est convenue comme marginale sous la forme galénique classique de comprimé (108).
- Le seconde publiée en 2021 montre contrairement à d'autres benzodiazépines décrites par ce même papier un très faible impact des UV sur la dégradation du PA du Seresta® (109).
- Seul le facteur oxydant qui est le peroxyde d'hydrogène ou H_2O_2 a eu un impact sur la dégradation pouvant aboutir à une oxydation radicalaire. Cette réaction est également à pondérer puisque le stockage des médicaments n'est pas assimilable à des conditions d'oxydation extrêmes.

→ Réactivité possible du PA

...avec...	...via...	...pouvant donner...
L'humidité	Réaction peu probable en conditions usuelles	Non applicable
L'oxygène ambiant	Réaction peu probable en conditions usuelles	Non applicable
La lumière	Réaction peu probable en conditions usuelles	Non applicable

Le Seresta® est conditionné dans un blister classique aluminium/PVC inséré à l'intérieur d'un étui en carton sans point d'alerte donné par la notice sur des conditions de conservation.

Le niveau de précaution est donc adapté au niveau de risque que l'on peut identifier pour cette spécialité.

- MACROGOL ARROW®* 10 g (Macrogol)

*Sans précision dans la liste parue par l'Assurance Maladie, le générique sortant en premier en recherchant par ordre alphabétique dans la Base Publique des Médicaments a été sélectionné.



Figure 21. Etui de MACROGOL ARROW®

→ Principales caractéristiques de la spécialité étudiée :

- **Forme galénique :** poudre pour solution buvable en sachet-dose.

Il s'agit d'une forme galénique spécifique puisque la poudre contenue dans ces sachets peut absorber l'eau présente – il s'agit même de la base de son mode d'action en tant que laxatif osmotique étant donné qu'il est très hygroscopique.

Il faut relever que le PA représente une très grande majorité du mélange de poudre de cette spécialité donc l'ensemble des réactions liées à cet actif seront à l'origine de la dégradation globale du médicament.

L'absorption de l'humidité ambiante par la poudre diminue sa dispersion car des agglomérats sont générés et cela entraîne une surface de contact plus petite ; une dissolution hétérogène et éventuellement un risque de perte de dose – ne serait-ce que la fraction qui pourrait rester collée dans le sachet.

- **Conditions de conservation issues de la section §6.4. et reprises sur le conditionnement secondaire :** *Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.*

→ Indications cliniques : Traitement symptomatique de la constipation (110).

L'indication par son RCP est claire : il s'agit d'un traitement symptomatique pour rétablir une fonction physiologique. Le patient attend donc de la prise de ce traitement de pouvoir de nouveau produire des selles de taille convenable et à fréquence suffisante.

Il s'agit d'un critère objectivable par chacun.

L'arrêté du 12 novembre 2019 n'identifie pas ce médicament comme étant à MTE (55).

→ Structure chimique du PA :

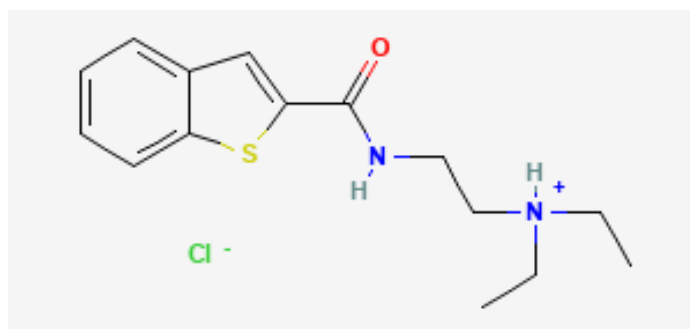


Figure 22. Structure 2D du 2-(1-benzothiophene-2-carbonylamino)ethyl-diethylazanium chloride (111)

En réalité, le macrogol ou polyéthylène glycol est une répétition linéaire d'unités d'oxyde d'éthylène (formule développée ci-dessus) qui sont considérées comme très hydrophiles car elles peuvent réaliser des liaisons hydrogène avec l'eau présente dans l'intestin.

→ Réactivité probable du PA (112,113)

...avec...	...via...	...pouvant donner...
L'humidité	Réaction peu probable en conditions usuelles	Non applicable
L'oxygène ambiant	Réaction peu probable en conditions usuelles	Non applicable
La lumière	Réaction peu probable en conditions usuelles	Non applicable

Le conditionnement de cette poudre est un sachet classique en matériau laminé dans un étui en carton. Cela lui confèrera au conditionnement une protection hermétique vis-à-vis de l'humidité.

- ELIQUIS® 5 mg (**Apixaban**)



Figure 23. Blister de comprimés d'ELIQUIS® avec son étui

→ Principales caractéristiques de la spécialité étudiée :

- **Forme galénique :** comprimé pelliculé.

Il s'agit d'une forme galénique particulière du fait de son enrobage.

L'enrobage est une couche externe appliquée sur un comprimé dit nu. Elle est généralement constituée d'un ensemble d'excipients et aura entre autres comme objectif de protéger le comprimé contre les agressions extérieures et ainsi d'améliorer sa stabilité. Parmi les excipients jouant un rôle dans cette barrière, on retrouve :

- Des polymères filmogènes conférant une résistance partielle à l'humidité et à l'oxygène
- Des agents opacifiants comme le dioxyde de titane jouant un rôle de filtre UV et prévenant ainsi la photodégradation du principe actif (92,114,115).

- **Conditions de conservation issues de la section §6.4. et reprises sur le conditionnement secondaire :** *ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.*

→ Indications cliniques :

- Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une prothèse totale de hanche ou de genou.
- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque.
- Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte.
- Population pédiatrique : traitement des ETEV et prévention de la récurrence d'ETEV chez les patients pédiatriques (116).

Comme le Kardegic®, il est prescrit en ambulatoire et en grande majorité dans la prévention secondaire d'épisodes thrombo-emboliques (86).

Le contexte consistant ici en la prise en charge préventive d'un épisode cardiovasculaire aigu, les signaux d'une baisse d'efficacité thérapeutique de cet anticoagulant sont compliqués à percevoir. Il faudrait attendre la survenue d'un accident pour que le patient décèle un signe de non-efficacité.

L'arrêté du 12 novembre 2019 n'identifie pas ce médicament comme MTE (55). Cependant en raison de son action coagulante puissante, d'une variabilité pharmacocinétique interindividuelle, on peut considérer sa fenêtre thérapeutique comme étroite.

→ Structure chimique du PA :

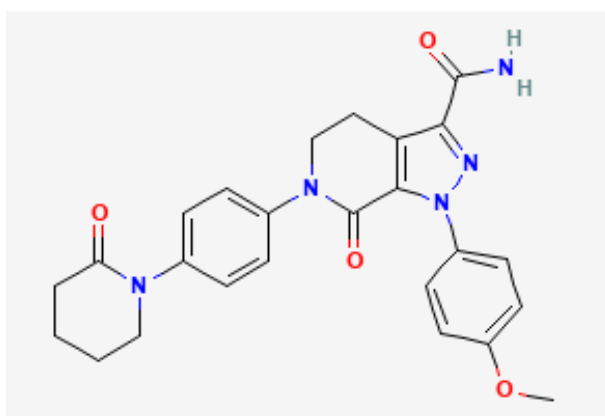


Figure 24. Structure 2D du 1-(4-méthoxyphényl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phényl]-4,5-dihydropyrazolo[5,4-c]pyridine-3-carboxamide (116)

→ Réactivité probable du PA (117–119)

...avec...	...via...	...pouvant donner...
L'humidité	La rupture de fonctions chimiques comme l'oxopipéridine ou la tétra-hydro-oxo-pyridine	Des produits de dégradation inactifs
L'oxygène ambiant	Réaction peu probable en conditions usuelles	Non applicable
La lumière	Réaction négligeable en conditions usuelles	Des photoproduits mais en très faible quantité

Une étude d'une équipe de recherche française a démontré que la dégradation par oxydation était moins prononcée que l'hydrolyse et qu'elle nécessite un milieu avec des conditions oxydatives agressives comme l' H_2O_2 . Cette situation est également de nouveau à pondérer puisque le stockage des médicaments n'est pas assimilable à des conditions d'oxydation extrêmes.

Les comprimés d'Eliquis® sont conditionnés dans un blister classique aluminium/PVC/PVDC à l'intérieur d'un étui en carton.

- METHADONE AP-HP® 20 mg/15 mL (**Méthadone**)



Figure 25. Flacons de METHADONE AP-HP®

→ Principales caractéristiques de la spécialité étudiée :

- **Forme galénique :** sirop en récipient unidose.

Il s'agit d'une forme galénique spécifique puisqu'il s'agit d'un sirop, c'est-à-dire une forme liquide, mais ici en format unidose. Il n'y aura donc théoriquement qu'une seule fois— rupture du conditionnement primaire – concomitamment à son administration.

- **Conditions de conservation issues de la section §6.4. et reprises sur le conditionnement secondaire :** *A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.*

→ Indications cliniques : Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique (120).

La réussite d'un traitement de substitution par la méthadone repose sur l'équation fragile de plusieurs critères, le tout reposant totalement sur un fin équilibre de la dose efficace :

- ✓ L'absence ou une réduction des signes de sevrage et du craving (décrivant selon l'Observatoire français des drogues et des tendances addictives d'« une pulsion, une envie impérieuse et irrépressible de reproduire, contre sa volonté, l'expérience à la base de la conduite addictive »),
- ✓ La non-consommation d'autres substances illicites,
- ✓ La bonne adhésion au traitement

L'ancien usager d'opioïdes est considéré comme l'acteur principal de sa prise en charge et la moindre alerte d'une manifestation physique ou comportementale devra être évaluée (121).

Le PA ayant une demi-vie assez longue (36 heures), il y aura un délai avant que l'inefficacité soit palpable au moyen de ces symptômes visibles.

La réalité du contexte social des personnes traitées pour ces addictions est obligatoirement à prendre en compte : certains patients détournent leur prescription initiale pour la revendre à d'autres usagers n'en disposant pas. La précarisation associée de bon nombre d'entre eux peut nous amener à comprendre que des conditions de conservation sont difficilement mises en place et que ce flacon unidose peut devenir multidose par la force des choses. Motivés par des contraintes sociales et des jugements sociétaux, on peut observer des cas d'auto-sevrage sans consultation médicale par des patients se fournissant via ce marché noir (122).

L'arrêté du 12 novembre 2019 n'identifie pas ce médicament comme étant à MTE (55). Le risque toxique élevé associé à ce produit engendre un équilibre délicat entre efficacité et toxicité géré par des ajustements personnalisés et une vigilance accrue tel un MTE.

→ Structure chimique du PA :

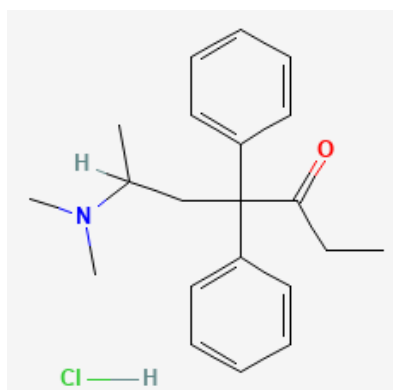


Figure 26. Structure 2D du 6-(diméthylamino)-4,4-diphénylheptan-3-one;hydrochloride (123)

→ Réactivité probable du PA (124–126)

...avec...	...via...	...pouvant donner...
L'humidité	Réaction peu probable en conditions	Non applicable
L'oxygène ambiant	usuelles	Non applicable
La lumière	La rupture partielle de la molécule via la liaison C-N ou les chaînes alkyles	Des fragments carbonylés et phénylpropylamines *

* La méthadone est fortement sensible à la lumière et notamment aux UV-B. Des études montrent une photodégradation possible jusqu'à 70% de sa concentration selon les conditions. Cette donnée insiste donc sur le fait que le sirop contenu dans les flacons initiaux ne doit surtout pas être transvasé dans un autre conditionnement.

Ces sirops de chlorhydrate de méthadone convenus comme « hypersensibles » à la lumière sont comme les ampoules de vitamine D, déjà résumées, conditionnés dans des flacons en verre brun.

▪ AMOXICILLINE VIATRIS® 1 g (**Amoxicilline**)



Figure 27. Blister opaque de comprimés d'amoxicilline® avec son étui

➔ Principales caractéristiques de la spécialité étudiée :

- **Forme galénique** : comprimé dispersible.

Il s'agit d'une forme galénique spécifique puisque selon la Ph.Eur., il doit se désagréger dans l'eau en moins de trois minutes pour donner une suspension homogène facile à avaler par un patient. Contrairement à un comprimé effervescent, il ne comporte dans sa formule ni acide ni bicarbonate mais des agents désagrégeants en quantité suffisante pour arriver à cette propriété recherchée.

- **Conditions de conservation issues de la section §6.4. et reprises sur le conditionnement secondaire** : *A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.*

➔ Indications cliniques : traitement chez l'adulte et l'enfant des infections pour la plupart dues à des bactéries à Gram + et certaines Gram-, des sphères ORL, respiratoires, urinaires, digestives, des tissus mous ou des os.

Ce traitement est aussi indiqué dans la prophylaxie de l'endocardite (127).

Il s'agit donc d'un traitement qui est principalement pris dans un contexte d'infection aiguë symptomatique. Dans un premier temps, il est attendu une amélioration des symptômes au bout de 72h. Les symptômes étant les signes d'apparition de la maladie, leur diminution est objectivable par le patient.

Il est à considérer que dans la plupart des cas ambulatoires, les choix d'antibiotiques sont réalisés sur la base d'une antibiothérapie dite probabiliste (sans réaliser d'antibiogramme) donc l'inefficacité d'un traitement sera jugée non comme liée à un défaut de conservation mais le plus souvent attribuée à une non réussite de prescription initiale ou à l'antibiorésistance.

L'arrêté du 12 novembre 2019 n'identifie pas ce médicament comme étant à MTE.

→ Structure chimique du PA :

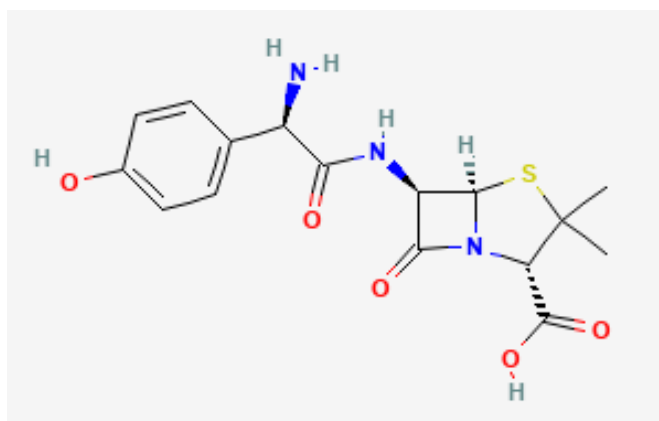


Figure 28. Structure 2D du (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique acid (128)

→ Réactivité probable du PA (129–134)

...avec...	...via...	...pouvant donner...
L'humidité	L'ouverture du cycle β -lactame	L'acide aminopénicillanique ou pénicilloïque inactif
L'oxygène ambiant	L'oxydation lente de l'amine secondaire ou du groupe phénol	Des produits de dégradation hydroxydérivés ou quinones
La lumière	La rupture homolytique des liaisons sensibles du noyau cycle β -lactame ou des substituants aromatiques	Des composés ouverts ou fragmentés généralement inactifs pouvant entraîner une coloration du médicament

Un conditionnement particulier a été choisi pour contenir ces comprimés nus sensibles aux conditions environnementales de conservation. Un film en PVDC aluminisé tapisse le blister pour conférer aux comprimés une meilleure protection notamment contre les UV grâce à l'opacité obtenue.

- BISOPROLOL VIATRIS® 5 mg (**Bisoprolol**)



Figure 29. Etui de BISOPROLOL VIATRIS®

➔ Principales caractéristiques de la spécialité étudiée :

- **Forme galénique** : comprimé pelliculé sécable.

Il s'agit d'une forme galénique particulière du fait de son enrobage.

- **Conditions de conservation issues de la section §6.4. et reprises sur le conditionnement secondaire :**
 - Plaquettes : *A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.*
 - Flacons : *ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.*

➔ Indications cliniques : Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des diurétiques, et éventuellement, des digitaliques (135).

Le bisoprolol a donc été prescrit dans un contexte d'apparition de signes chroniques de souffrance cardiaque comme une hypertension non contrôlée, un état de mal cardiaque ou des troubles du rythme. Il sera alors facile pour le patient d'identifier une inefficacité de son traitement si les symptômes se manifestent de nouveau.

Sa prescription est également réalisée dans le cadre du protocole BASIC en prévention secondaire après un infarctus du myocarde ou un syndrome coronarien aigu (86).

Dans ce dernier cas, la raison de la prise en charge est préventive pour éviter une récurrence d'événements cardiovasculaires majeurs, de sorte que seule la survenue d'un tel accident permet au patient, en dehors de la régression des symptômes cités précédemment, de déceler une situation de non-efficacité.

L'arrêté du 12 novembre 2019 n'identifie pas ce médicament comme à MTE (55).

→ Structure chimique du PA :

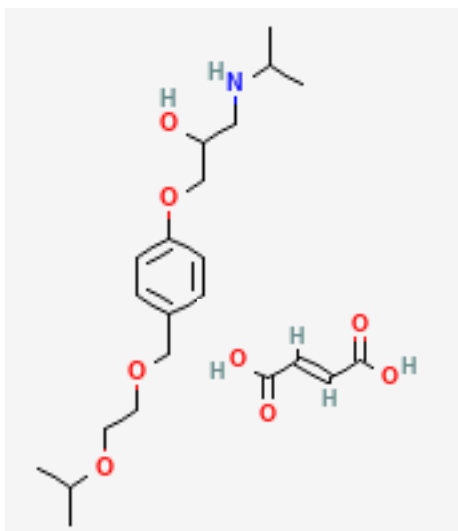


Figure 30. Structure 2D du (E)-but-2-enedioic acid;bis(1-(propan-2-ylamino)-3-[4-(2-propan-2-yloxyethoxymethyl)phenoxy]propan-2-ol) (136)

→ Réactivité probable du PA (137–141)

...avec...	...via...	...pouvant donner...
L'humidité	Des réactions secondaires mineures suite à un ramollissement des comprimés	Des composés hydrolysés type amines ou amides
L'oxygène ambiant	Hydroxylation des groupements amines secondaires	Des peroxydes ou des groupements hydroxylés
La lumière	La rupture homolytique des liaisons chimiques des groupes phényl ou alicycliques	Des produits de dégradation variés comme des fragments carbonylés, hydroxylés ou des molécules ouvertes

Les comprimés de bisoprolol Viatris® sont conditionnés dans un blister classique aluminium/PVC/PVDC à l'intérieur d'un étui en carton.

Mentionnons que d'autres génériqueurs comme Sandoz ont mis en place un blister aluminium/aluminium : serait-ce le signe d'une certaine sensibilité aux conditions environnementales de ce produit ? cette sensibilité est-elle spécifique à la source de PA ? ou serait-ce uniquement un principe de précaution au vu de certains résultats obtenus lors des études de stabilité initiales ?

- ATORVASTATINE BIOGARAN® 10 mg (**Atorvastatine**)



Figure 31. Blister de comprimés d'ATORVASTATINE BIOGARAN® avec son étui

➔ Principales caractéristiques de la spécialité étudiée :

- **Forme galénique** : comprimé pelliculé.

Il s'agit d'une forme galénique particulière du fait de son enrobage.

- **Conditions de conservation issues de la section §6.4. et reprises sur le conditionnement secondaire :**
 - Plaquettes en PVC/PE/PVDC-Aluminium : *A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.*
 - Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) : *Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.*

➔ Indications cliniques :

- Traitement de l'hypercholestérolémie
- Prévention des maladies cardiovasculaires (142)

Le patient ne peut pas percevoir qu'il présente une hypercholestérolémie (en particulier des lipoprotéines de faible densité (LDL) à un niveau au-dessus de la norme) car il s'agit d'une condition asymptomatique. Par conséquent, la baisse ou l'inefficacité du traitement mis en place n'est pas une donnée perceptible.

Un bilan sanguin comportant l'exploration d'une anomalie lipidique réalisée à fréquence pourra permettre de déceler une baisse de la réponse thérapeutique. Prescrit dans le cadre d'un protocole BASIC pour prévenir des manifestations cardiovasculaires aiguës, seule la survenue d'un épisode permettra d'objectiver la perte d'activité du traitement.

L'arrêté du 12 novembre 2019 n'identifie pas ce médicament comme étant à MTE (55).

→ Structure chimique du PA :

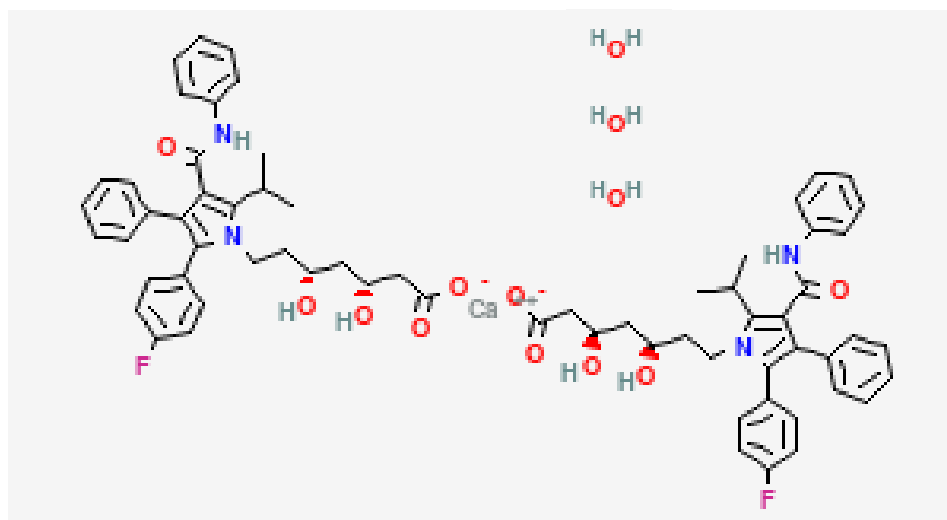


Figure 32. Structure 2D du calcium;bis((3R,5R)-7-[2-(4-fluorophenyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-5-propan-2-ylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate);trihydrate (143)

→ Réactivité probable du PA (144–146)

...avec...	...via...	...pouvant donner...
L'humidité	L'ouverture par hydrolyse du noyau lactone	L'acide hydroxy-acide, forme pharmacologique plus active mais instable et d'autres produits de dégradation secondaires
L'oxygène ambiant	L'oxydation des groupes hydroxyles	Des dérivés hydroxylés, carbonylés, fragmentés ou couplés généralement inactifs
La lumière	La rupture homolytique des liaisons chimiques du noyau aromatique et du lactone	Des fragments carbonylés, des acides ouverts ou des dérivés aromatiques

Les comprimés d'atorvastatine Biogaran® sont conditionnés dans un blister classique aluminium/PVC/PVDC à l'intérieur d'un étui en carton.

Nous pouvons légitimement nous questionner comme nous l'avons soulevé pour le bisoprolol : Viatris qui générique aussi cette molécule a décidé de s'orienter vers un blister aluminium.

Nous nous basons sur tous les critères qui ont été définis initialement en convenant de leur poids respectif dans le but d'établir un classement/une graduation à exploiter.

i. Est-ce une forme galénique autre que des comprimés nus à avaler ?

Nous avons pu voir qu'il existe des comprimés qui sont protégés des facteurs environnementaux grâce à un de leurs agents d'enrobage ; ceci est positif (-2). D'autres formes galéniques sont au contraire influencées négativement par ces FE (+2) et d'autres ne sont connues ni comme influençables ni pour être protégées (0).

ii. Son manque d'efficacité est-il identifiable par le patient aisément ?

Dans le cas d'une pathologie avec une manifestation symptomatique, le traitement aura comme but la résorption ou la diminution des symptômes : ainsi, cette amélioration du tableau clinique sera tangible par le patient et par extension l'inefficacité d'un médicament sera un facteur qu'il pourrait objectiver (+2). A contrario, dans le cadre de la prise en charge d'un trouble dit silencieux ou bien dans un contexte d'une visée thérapeutique préventive, cette donnée ne sera pas objectivable (0).

iii. Ce traitement est-il un médicament à marge thérapeutique étroite selon la réglementation et/ou sa fenêtre thérapeutique est-elle considérée comme étroite ?

Il faut admettre qu'une spécialité dont le groupe générique fait partie selon la réglementation des MTE ou bien dont l'efficacité thérapeutique est contenue dans une fenêtre étroite, présente un risque accru à prendre en compte si elle est sujette à la dégradation (+2).

iv. Est-ce une molécule facilement sujette à la modification structurale suite à des conditions de conservation non respectées ?

Nous avons vu que chaque molécule peut se transformer en fonction de plusieurs facteurs dont les facteurs environnementaux. Après l'étude de chacune d'entre elles et en fonction des informations fournies dans les articles scientifiques, nous avons considéré leur réactivité chimique par rapport à l'humidité, l'air ambiant et la lumière comme possible (+2) ou pas (0).

v. Existe-t-il des précautions sur le conditionnement primaire prises par l'industriel pour préserver la spécialité de l'influence des conditions de conservation ?

Le conditionnement joue un rôle primordial pour préserver au maximum le médicament des effets de l'environnement et pour palier à la fragilité connue d'une formulation galénique. Il correspond à un facteur de pondération applicable pour chaque facteur de réaction : il est existant et efficace (-1) ou simplement non mis en place (+1).

Il est évalué en regard pour chaque facteur de réaction physique.

Pour rappel, la donnée de sortie recherchée est un score d'orientation qui permettra de définir de prime abord si une spécialité est à considérer comme à risque ou non de dégradation : *plus ce score sera grand, plus la probabilité de dégradation est importante.*

Tableau 7. Evaluation du niveau de risque de conservation inhérent à chaque spécialité analysée

Critère	Spécialité	DOLIPRANE®	LEVOTHYROX®	KARDEGIC®	EFFERALGANMED®	ZYMA D®	SERESTA®	MACROGOL®	ELIQUIS®	METHADONE APHP®	AMOXICILLINE VIATRIS®	BISOPROLOL VIATRIS®	ATORVASTATINE BGA®
La forme galénique	+1 : <i>sensible aux FE</i> 0 : <i>ni sensible ni protectrice aux FE</i> -1 : <i>protectrice des FE</i>	0	0	+1	+1	+1	0	+1	-1	+1	+1	-1	-1
Son conditionnement primaire...	+1 : <i>...ne le protège pas des FE</i> -1 : <i>...la protège des FE</i>	N/A (*)	N/A (*)	-1	+1	-1	N/A (*)	-1	N/A (*)	-1	-1	N/A (*)	N/A (*)
Sa réactivité avec l'humidité	+2 : <i>possible</i> 0 : <i>peu probable</i>	+2	+2	+2	+2	+2	0	0	+2	0	+2	+2	+2
Son conditionnement primaire...	+1 : <i>...ne le protège pas de l'humidité</i> -1 : <i>...la protège de l'humidité</i>	-1	-1	-1	+1	-1	N/A (*)	N/A (*)	-1	N/A (*)	-1	-1	-1
Sa réactivité avec l'oxygène	+2 : <i>possible</i> 0 : <i>peu probable</i>	+2	+2	0	+2	+2	0	0	0	0	+2	+2	+2
Son conditionnement primaire...	+1 : <i>...ne le protège pas de l'oxygène</i> -1 : <i>...la protège de l'oxygène</i>	-1	-1	N/A (*)	+1	-1	N/A (*)	N/A (*)	N/A (*)	-1	-1	-1	-1
Sa réactivité avec la lumière	+2 : <i>possible</i> 0 : <i>peu probable</i>	+2	+2	+2	+2	+2	0	0	0	+2	+2	+2	+2
Son conditionnement primaire...	+1 : <i>...ne le protège pas de la lumière</i> -1 : <i>...la protège de la lumière</i>	+1	+1	-1	-1	-1	N/A (*)	N/A (*)	N/A (*)	-1	-1	-1	+1
La fenêtre thérapeutique	+2 : <i>...est étroite</i> 0 : <i>...n'est pas étroite</i>	0	+2	0	0	0	+2	0	+2	+2	0	0	0
Son inefficacité par le patient	+1 : <i>n'est pas palpable</i> -1 : <i>est palpable</i>	-1	-1	+1	-1	+1	-1	-1	+1	-1	-1	+1	+1
Total		4	6	3	8	4	1	-1	3	1	2	3	5

(*) Le critère de pondération lié au conditionnement primaire ne s'applique pas pour des critères-risques liés ≤0.

4.2.3 Exploitations des données évaluées

Il est possible de distinguer trois grandes familles de spécialités en fonction de leur réactivité aux facteurs environnementaux. Ce scoring des spécialités a été donc pondéré par la protection fournie par la forme galénique en elle-même, leur conditionnement primaire et également leur marge thérapeutique respective corrélée à l'inefficacité perceptible par le patient.

Il faut donc arbitrairement définir ces trois familles sur la base de bornes sur le score total.

La première borne a été arrêtée à 4 pour être en mesure de se limiter à une partie d'entre elles et de qualifier certains médicaments comme sensibles aux conditions de conservation.

Les molécules avec une borne ≤ 1 sont à considérer comme peu impactées par l'environnement.

Tableau 8. Classement des spécialités selon leur niveau de risque à être conservé

Spécialités sensibles aux conditions de conservation	Spécialités modérément sensibles aux conditions de conservation	Spécialités peu impactées par l'environnement
Doliprane® Levothyrox® EfferalganMed® ZymaD® Atorvastatine®	Kardegic® Eliquis® Amoxicilline® Bisoprolol®	Methadone APHP® Seresta® Macrogol®

A titre de comparaison, nous associons les modalités spécifiques de conservation issues des RCP pour juger d'une adéquation avec le classement que nous avons réalisé supra.

Tableau 9. Les différences de niveaux de conservation des spécialités

Précaution DOUBLE : A conserver en dessous de 25°C ou 30°C ET une autre prérogative (humidité, emballage d'origine)	Précaution SIMPLE : A conserver en dessous de 25°C ou 30°C OU une autre prérogative (humidité, emballage d'origine)	Pas de précautions particulières de conservation
Levothyrox® Kardegic® ZymaD®	EfferalganMed® Methadone APHP® Amoxicilline® Bisoprolol® Atorvastatine®	Doliprane® Seresta® Macrogol® Eliquis®

Nous sommes en mesure avec certitude de constater que les industriels appliquent bien des précautions selon le niveau de la probabilité de dégradation d'une spécialité qu'ils auraient pu identifier lors des études de stabilité nécessaires au dépôt du dossier d'AMM. En revanche, deux spécialités – le Doliprane® et l'Eliquis® pour lesquels nous avons trouvé dans la littérature des cas de dégradation du PA ne nécessitent pas de mises en garde. Cela pourrait s'expliquer par une hypothèse assez simple : l'étude de stabilité en dégradation forcée a été réalisée sur un échantillonnage statistique et n'a pas révélé la même tendance que les études scientifiques retrouvées dans la littérature.

A ce stade, nous allons tenter de concevoir une ébauche d'outil qui permettrait aux pharmaciens d'être autonomes pour juger du niveau de risque intrinsèque à chaque spécialité. La première donnée d'entrée de cet outil serait donc un médicament X ; grâce à un scoring qui devrait être généralisé sur l'ensemble des médicaments disponibles sur le marché, il serait donc à même de prendre une décision guidée.

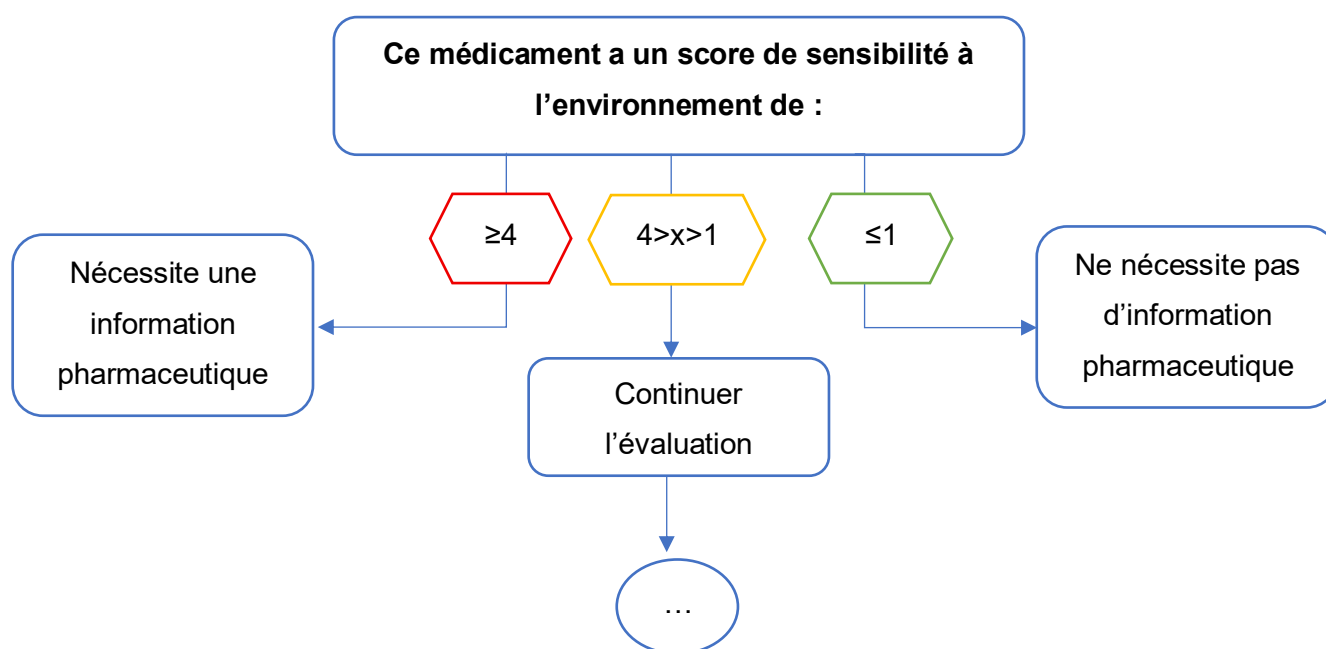


Figure 33. Première étape du logigramme avec la spécialité comme donnée d'entrée
(conception par l'auteur)

5 Les défauts du respect des modalités de conservation et leur accompagnement par le pharmacien

5.1 Les facteurs de risque

Pour les comprendre au mieux, nous devons poser un nouveau postulat : être en mesure de stocker ses médicaments à des conditions arrêtées de conservation est une des composantes à part entière de l'observance thérapeutique. Nous pouvons définir cette notion comme la concordance entre le comportement d'un patient et les prescriptions médicales qui lui ont été faites, celles-ci incluant de facto la prise correcte des médicaments.

A noter que l'OMS estime que seulement environ la moitié des patients atteints de pathologies chroniques respectent bien leur traitement : cette problématique représente donc un enjeu majeur de santé publique (147).

5.1.1 La maladie ou le handicap

Si l'on considère un fond pathologique comme étant à l'origine de comportements inadaptés, il en va d'en distinguer deux cas.

Le premier est évident puisque direct. Un patient doit présenter des facultés suffisantes de compréhension de la consigne qui lui est donnée pour conserver ses médicaments. Deux profils de patients sont alors en incapacité de la comprendre pour l'exécuter :

1° Le patient déficient intellectuel : les capacités cognitives créent une réelle barrière à la littératie en santé. En effet, la déficience intellectuelle impacte la capacité à traiter l'information, à poser des questions, à mémoriser des conseils et à les appliquer dans la vie quotidienne (148).

2° Le patient atteint de troubles cognitifs de type démence ou autres déficits neurocognitifs (exemple : maladie d'Alzheimer) : de même que la personne déficiente, il aura de plus en plus de difficulté à accéder, comprendre et utiliser l'information médicale dont celle liée à son traitement (149).

Le second se veut indirect puisqu'il résulte d'un des effets de certaines pathologies chroniques. Dans ce cas, le patient peut se voir noyé par la complexité d'un schéma thérapeutique ; on estime par exemple que plus de 40% des patients de plus de 75 ans prennent plus de cinq médicaments différents par jour avec pour chacun d'entre eux des spécificités propres à appliquer (150).

En raison des difficultés physiques croissantes avec l'âge comme un périmètre de marche restreint ou une incapacité à se lever souvent et aisément, ces patients âgés vont se

décourager à appliquer des bonnes pratiques pour conserver leurs traitements : ils préfèrent souvent disposer leurs « boîtes » au plus près. Ils mettent en place également des adaptations pour garder leur autonomie le plus longtemps possible et privilégient la préparation de piluliers (point que nous aborderons plus tard) ou transvasent des comprimés contenus par exemple dans des blisters vers des bocaux en tout genre.

On pourrait d'ailleurs voir un facteur de corrélation assez évident entre les patients atteints de troubles cognitifs puisque souvent âgés et les patients avec un schéma thérapeutique important puisqu'âgés également. Il s'agit de notre premier point d'alerte.

5.1.2 Les facteurs personnels

Un patient doit être entendu comme un être non seulement censé mais aussi doué d'une multitude de ressentis et d'émotions qui l'amènent à adopter certains comportements.

Voici les principaux facteurs propres à chaque patient :

- Mauvaise compréhension : sans être limité sur le plan cognitif, l'incompréhension et l'interprétation erronée des informations sont très fréquentes.
- Perception erronée de l'enjeu thérapeutique : le patient ne peut considérer à sa juste valeur l'intérêt d'être traité pour telle pathologie avec tel médicament en n'intériorisant pas le risque d'échec thérapeutique.
- La lassitude et/ou la démotivation : face à la chronicité d'un traitement, ce sont des sentiments somme toute classiques mais qui peuvent remettre en cause l'engagement thérapeutique.

Ces facteurs peuvent être corrélés à la prise de plusieurs médicaments que l'on a pu étudier dans les pages précédentes de cette thèse - l'atorvastatine, la vitamine D, l'Eliquis®, le Kardegic® : quel est l'intérêt de continuer à prendre un traitement correctement avec les contraintes associées quand le bénéfice de ce dernier n'est pas clairement perceptible par le patient ?

La mauvaise application des consignes données peut être également liée à des causes aussi simples que le mode de vie du patient : bénéficie-t-il d'un lieu adapté au stockage de ces médicaments ? Répondre à cette question permet d'identifier les patients à considérer comme étant « empêchés » de pouvoir mettre en application la section §6.4 de la notice.

Dans cette catégorie, on distingue :

- Les jeunes adultes : ils sont mobiles et peuvent être assez fréquemment partagés entre deux lieux d'habitation voire plus, négligeant ainsi un endroit adapté et propice à la conservation.
- Le pont est facile pour identifier une autre population que sont les voyageurs : ils se déplacent à travers le monde emmenant avec eux leur traitement. Les conditions de conservation peuvent être altérées en changeant de pays ou sinon lors des transits en avion lors desquels les boîtes restent dans des valises qui peuvent séjourner des heures dans une soute.
- Les précaires : ce sont les patients qui n'ont pas la possibilité d'être en mesure de conserver correctement des médicaments.
Ils peuvent vivre dans un habitat insalubre ou bien vivent dehors.
Ce point sera développé plus en détails dans le paragraphe suivant.

5.1.3 Focus sur les patients précaires

Il est donc nécessaire que chaque patient puisse bénéficier d'un endroit approprié au stockage au sein de son foyer, c'est-à-dire qu'il soit en capacité à tout moment de l'année de bénéficier d'un lieu où les températures seront contenues entre 15 et 25°C, à un taux d'humidité acceptable.

En 2025, le mal logement et le non logement sont malheureusement toujours d'actualité sur le territoire national. Les chiffres donnés par les statistiques à ce sujet sont parlants :

- ➔ Selon le Pôle national de lutte contre l'habitat indigne, il y aurait entre 400 000 et 600 000 logements insalubres, concernant ainsi environ un peu plus d'un million de personnes et donc de potentiels patients (151).
- ➔ Le département du Nord est évocateur de cette proportion ; selon les données fournies par la Préfecture, 8% des logements y sont considérés comme indignes. Ce sont donc 200 000 habitants qui vivent dans ces conditions non propices à l'observance. Le ratio de ces mal logés (7,6%) est multiplié par 5 en comparaison avec la proportion nationale (1,5%) (152).
- ➔ A cela s'ajoute, 350 000 personnes considérées comme sans domicile (153).

Ces personnes sont des patients qui doivent bénéficier de la même qualité de soins comme n'importe quel autre patient.

D'autant plus, que ces mêmes patients sont sujets à développer une proportion beaucoup plus élevée de certaines pathologies en raison d'un manque d'hygiène, de difficultés à se nourrir

et à dormir correctement, du manque de suivi médical. Voici les données sur leur santé les plus significatives :

- Une incidence d'apparition de maladies chroniques 20 à 30 fois supérieure pour les sans domicile fixe par rapport à la population générale (154–156),
- Des maladies infectieuses à manifestations dermatologiques très fréquentes avec en particulier des dermatoses parasitaires exacerbées (157,158),
- Des troubles addictologiques et psychiatriques très présents (159).

L'habitat est donc considéré comme protecteur à la fois de l'humain et dans le cas présent des médicaments vis-à-vis des conditions météorologiques extérieures.

En s'intéressant à la géothermie des habitations, on peut observer qu'un logement mal isolé a un delta de température quasi inexistant avec l'extérieur alors qu'une bonne isolation thermique peut en moyenne conserver 7°C de fraîcheur en été (160).

Le paramètre suivant, lui aussi critique, est donc l'humidité. Il est étroitement associé à l'insalubrité puisque des manifestations sont observables avec les moisissures qui peuvent se développer et ce en raison d'infiltrations, d'une mauvaise ventilation ou d'une condensation excessive.

Les microorganismes les plus couramment observés sont *Strachybotrys chartarum* responsables des moisissures noires, ainsi que des espèces des genres *Penicillium* ou *Aspergillus* (161).

Ces deux facteurs sont le plus souvent montrés légitimement comme étant à l'origine de pathologies mais le risque doit être également considéré pour conserver des spécialités médicamenteuses. Cela rejoint, qui plus est, le monitoring qui est déjà réalisé dans les zones de production pharmaceutiques où un suivi microbiologique de l'air est réalisé puisqu'exigé par les BPF (24).

5.1.4 Facteurs organisationnels et éducatifs

La personne qui prend des traitements les prend soit en les gérant elle-même soit en étant prise en charge par une équipe de soins.

Plus les personnes composant cette équipe sont nombreuses à gérer, plus l'information initiale qui aura été donnée à quelqu'un sera distordue et pourra être à l'origine d'erreurs : ceci est connu et décrit par le phénomène de transmission sérielle d'information. Quand le message qui est transmis d'un interlocuteur à l'autre peut être considéré comme libre d'interprétation, cela peut biaiser le niveau d'informations réelles (162,163).

Ce phénomène d'altération de la réalité a amusé des artistes surréalistes comme le très connu Dali. Evidemment, les conséquences pour un patient ne sont pas les mêmes.



Figure 34. Salvador Dali, Cygnes se reflétant en éléphants, 1937, Huile sur toile

Nous pouvons à cette étape également nous focaliser sur l'information qui est transmise au patient ou à une des personnes qui intervient dans son parcours de soins comme expliqué juste avant. Dans le pire des cas, cette information peut être inexistante parce que le pharmacien omet que celle-ci puisse avoir une conséquence dans la réussite ou non des choix thérapeutiques. L'environnement dans lequel évolue le patient est admis à tort comme un endroit adapté.

L'article L1111-2 du CSP impose une information « adaptée au niveau de compréhension du patient, loyale, claire, appropriée et compréhensible » (164). Ce code s'appliquant à l'ensemble des professionnels de santé, il est implicitement convenu que le pharmacien fournira aux patients l'ensemble des informations nécessaires à condition que lui-même les connaisse.

Qu'en est-il du niveau actuel d'informations ? La rapide enquête à la suite a exploré ce volet.

5.2 Enquête auprès de pharmaciens d'officine

Afin de compléter nos hypothèses théoriques relatives à la qualité du message fourni par le pharmacien, une enquête visant à établir un état des lieux des connaissances et des pratiques sur la conservation des médicaments non thermosensibles a été effectuée de la façon suivante.

- **Matériel** : questionnaire anonyme (donc non soumis au règlement général sur la protection des données (RGPD)) construit avec la plateforme LimeSurvey proposée par l'Université de Lille.

Le public cible de cette enquête était constitué de pharmaciens officinaux exerçant sur le territoire français actuellement ou ayant exercé durant ces cinq dernières années.

- **Méthode** : ce questionnaire s'articulait autour de deux parties :
 - i. Le niveau de connaissances sur la conservation des médicaments et la capacité à obtenir une information fiable.
 - ii. La pratique professionnelle en lien avec cette problématique et l'amélioration possible de l'engagement du pharmacien dans l'accompagnement de ses patients dans la bonne conservation de leurs médicaments.

Les questions ont été rédigées de façon fermée dans le but, à la fois de faciliter le positionnement clair des sondés mais également de donner une valeur simple à évaluer. Cela pourrait être transcrit par la plus simple des équations $f(X) = Y$ où f , la fonction est la question posée ; X , la variable d'entrée assimilable à chaque pharmacien sondé en fonction de son état de connaissances et de compétences ; Y , la variable de sortie, qui correspond au niveau ou alors au positionnement des pharmaciens – c'est grâce à cette dernière variable que nous allons être en mesure de dégager une tendance de cet état des lieux.

La trame de l'enquête détaillée se trouve en annexe de cette thèse.

5.2.1 Résultats

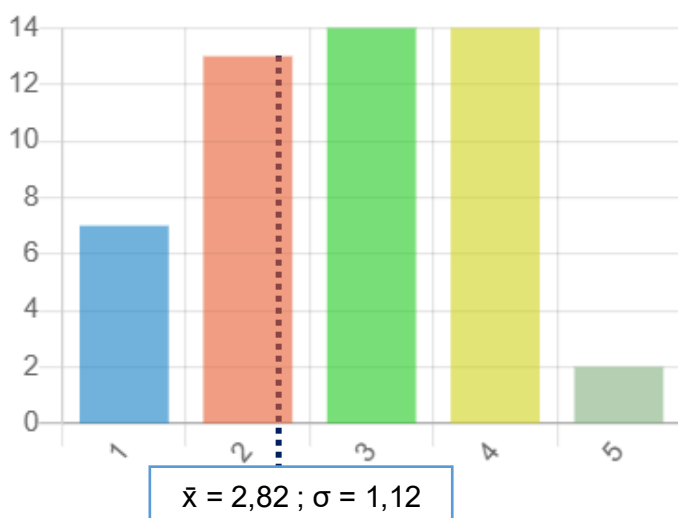
Les réponses de n = 50 pharmaciens d'officine ayant répondu à cette enquête durant les premiers jours de l'automne 2025 sont ici analysées.

Ce questionnaire étant anonyme, sa toute première question permettait donc de certifier sur l'honneur que le sondé correspondait bien à la population cible étudiée – c'est-à-dire des pharmaciens d'officine i.e. des titulaires du diplôme d'état de Docteur en pharmacie ou remplaçants, inscrits à l'ordre en section A, D ou E (actuellement ou dans les 5 dernières années). Ils évoluent dans un même système de santé français soumis au même cadre normatif.

Les participants devaient donc se positionner, en fonction d'une affirmation apportée, en répondant par oui ou non ou bien se positionner sur une échelle de 1 à 5 qui leur était définie systématiquement.

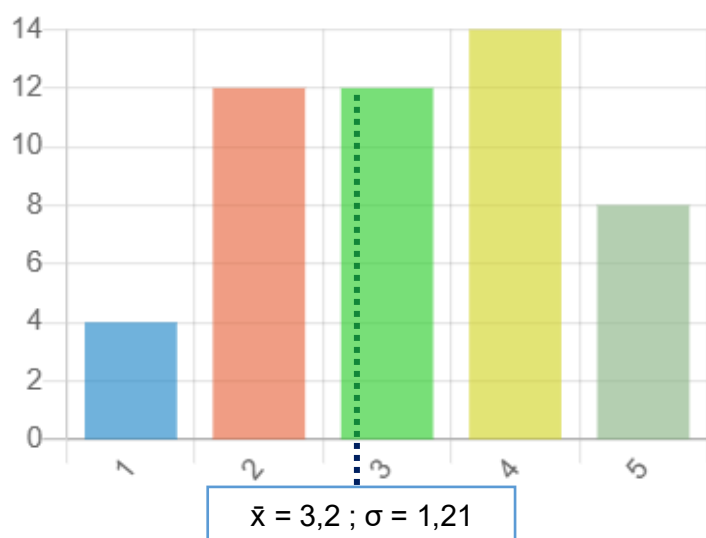
i. Le niveau de connaissances

Sous-thématique	L'auto-évaluation du niveau global des connaissances.
Affirmation	Je considère disposer de connaissances suffisantes sur la conservation des médicaments : je suis donc en capacité d'identifier les spécificités et les risques associés pour la conservation de chaque spécialité.
Précision	Cela signifie que je saurai identifier pour tout médicament que je suis amené à dispenser, ses dispositions spécifiques de conservation, les effets de l'environnement sur cette spécialité et l'impact final possible sur la réussite thérapeutique. (Le patient disposera in fine d'une dose dans la fenêtre thérapeutique efficace).
Réponse	Graduée de 1 équivalant à "Pas du tout" et 5 à "Absolument"



La grande majorité des pharmaciens interrogés semble s'autopositionner dans un entre-deux : bien que les RCP n'informent pas sur les effets précis des facteurs l'environnement sur telle molécule, les connaissances théoriques dont ils disposent leur permettraient seulement en partie d'identifier les spécificités relatives à certaines molécules.

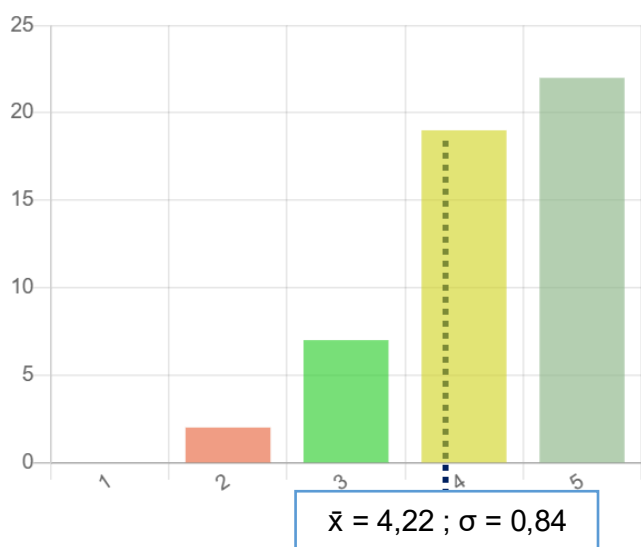
Sous-thématique	L'obtention d'une réponse précise en cas d'interrogation.
Affirmation	Dans l'éventualité d'une question précise sur la conservation d'un produit, je sais par quelle(s) source(s) fiable(s) je pourrais obtenir l'information recherchée.
Précision	Lesdites informations sont les dispositions spécifiques de conservation, les effets de l'environnement sur cette spécialité et l'impact final possible sur la réussite thérapeutique.
Réponse	Graduée de 1 équivalent à " <i>Pas du tout</i> " et 5 à " <i>Absolument</i> "



Nous avons pu voir qu'il n'existe pas d'informations officielles issues d'une source établie comme un consensus mais plutôt de multiples études scientifiques.

Néanmoins, les sondés se positionnent quand même à moitié comme pouvant disposer d'une réponse précise sur un des aspects de la mauvaise conservation d'un médicament.

Sous-thématique	L'amélioration des connaissances et de la mise à disposition d'informations.
Affirmation	Je devrais disposer de plus d'informations et/ou d'une formation spécifique sur le respect de la conservation des médicaments et sur les effets possibles en cas de non-respect de ces conditions.
Réponse	Graduée de 1 équivalent à " <i>Pas du tout</i> " et 5 à " <i>Absolument</i> "

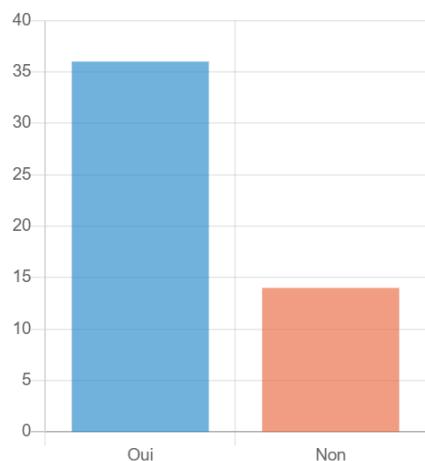


Une tendance se dégage clairement de cet item : les pharmaciens demandent à avoir à disposition un niveau amélioré d'informations sur le sujet de la conservation des médicaments et sur les manquements à ces règles.

Il n'y a pas de lien de corrélation entre les personnes qui avaient convenu être suffisamment connaisseurs sur ce sujet et le fait qu'elles refuseraient d'être formées.

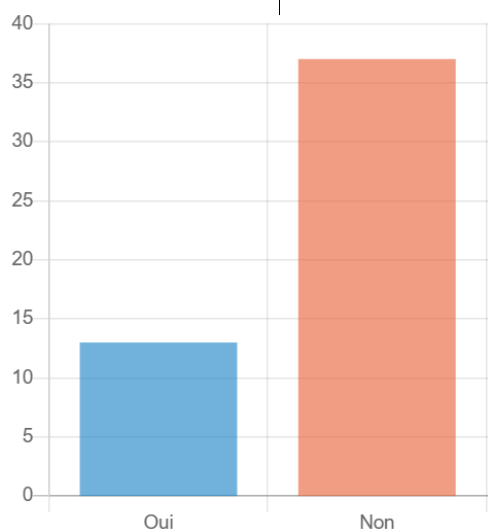
ii . Le degré de compétences et l'amélioration de la pratique

Sous-thématique	L'identification d'un patient relativement à des facteurs de risque clairs.
Affirmation	Je sais identifier les patients cibles pour lesquels le non-respect des conditions de conservation pourrait être plus probable.
Précision	Cela signifie que je saurai énoncer quels sont les facteurs principaux qui amènent un patient à ne pas respecter les conditions de stockage théoriques de chaque médicament.
Réponse	<i>Oui ou Non</i>



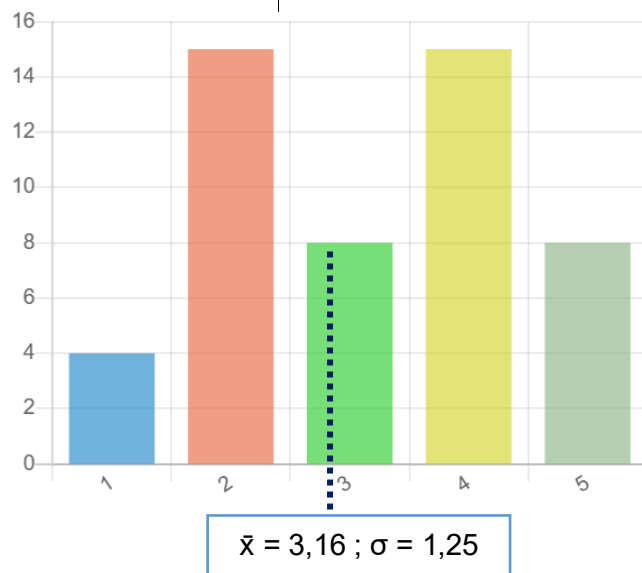
Deux tiers des pharmaciens sont d'après leurs dires aptes à identifier les patients les plus à risque de mal conserver en pratique et d'un point de vue théorique. Cette tendance claire se fonde sur l'expertise et la connaissance indéniable qu'ils ont de leur patientèle. Cependant l'interrogation sur ce sujet n'est pas allée plus loin en identifiant s'il existait une concordance avec les facteurs de risque étudiés.

Sous-thématique	Focus sur la corrélation entre lieu de vie et problématique de conservation des médicaments.
Affirmation	L'identification de ces patients passe obligatoirement par un acte pharmaceutique à domicile et une appréciation de leurs conditions de vie.
Réponse	<i>Oui ou Non</i>



Trois quarts des pharmaciens ont estimé qu'il n'était pas nécessaire de se déplacer au domicile du patient pour identifier ces patients convenus comme à risque. Et pourtant tout laisse à penser que la mauvaise conservation des médicaments par les patients est principalement liée à une cause première qui est l'organisation pratique du stockage au sein de leur habitat ; en effet celui-ci doit être suffisamment sain pour permettre de respecter lesdites conditions.

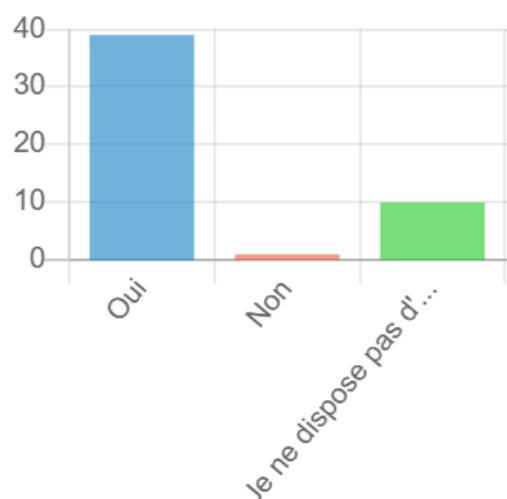
Sous-thématique	Niveau d'investissement actuel par le pharmacien.
Affirmation	Je mets en garde sur le non-respect des conditions de conservation des médicaments non thermosensibles.
Réponse	Graduée : 1 pour "Jamais" ; 2 pour "Très épisodiquement dans ma carrière" ; 3 pour "Moins d'une fois par an" ; 4 pour "Moins d'une fois par mois" ; 5 pour "Régulièrement".



En se basant sur la moyenne, nous pouvons voir que la sensibilisation à la conservation des médicaments n'est réalisée que très rarement – moins d'une fois par an. Une conclusion est flagrante : le patient n'est pas accompagné car on peut estimer sans problème à plus d'un patient par an, le nombre d'instaurations par an.

La conclusion claire de la pratique actuelle est dégagée ainsi aisément : le pharmacien semble se sentir prêt à accompagner le patient sur cette problématique mais ne l'effectue pas en réalité. Les facteurs bloquants ne seront pas explorés ici, nous préférons évoquer la démarche d'amélioration de l'exercice officinal.

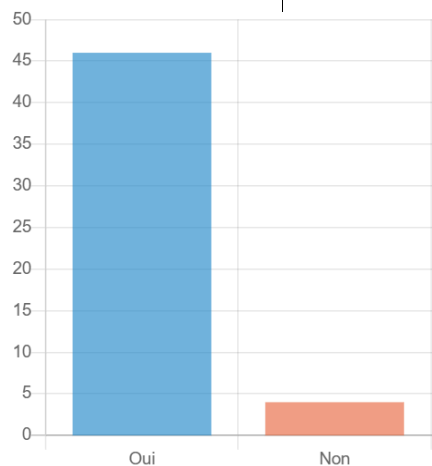
Sous-thématique	Evaluation de l'étape de départ de l'amélioration des pratiques : l'appréciation de la problématique.
Affirmation	Je suis convaincu de l'importance de la "bonne" conservation des médicaments comme une des conditions de la réussite thérapeutique.
Réponse	Oui ou Non ou Je ne dispose pas d'assez de connaissances sur le sujet pour me positionner.



Nous pouvons facilement acter que la grande majorité des pharmaciens participant au sondage considèrent la correcte conservation des médicaments comme une des conditions de la réussite thérapeutique.

Il semble que même sans formation spécifique sur le sujet, ce raisonnement est implicitement ancré pour les pharmaciens.

Sous-thématique	Evaluation de la seconde étape de l'amélioration des pratiques : l'engagement théorique d'une profession vers une nouvelle mission.
Affirmation	Je serais prêt, en considérant une rémunération adaptée et un niveau de formation suffisant, à accompagner mes patients dans le respect des conditions de conservation des médicaments.
Réponse	<i>Oui ou Non</i>



Le constat est assez limpide : si l'on considère notre échantillon d'interrogés comme représentatif de la population des pharmaciens officinaux français, ceux-ci sont prêts à accompagner leurs patients. Ils sont naturellement disposés, de par leurs connaissances et leurs compétences, à être le professionnel de santé « de référence » sur ce sujet.

A ce stade, nous sommes en mesure de récapituler tous les facteurs de risque définis ci-dessous et de leur attribuer une responsabilité dans les dérives théoriques qu'ils pourraient engendrer et de déterminer des actions adaptées à mettre en place afin de les mitiger.

Tableau 10. Difficultés à conserver son traitement et mesures à mettre en place en fonction du type de facteur de risque.

Facteur de risque	Caractérisation de la mauvaise pratique conduisant au non-respect des règles théoriques.	Actions attendues de la part du pharmacien :	Difficulté de mises en place des mesures correctives
Patient <i>déficient intellectuel</i> ou atteint de <i>troubles cognitifs</i>	Défaut de compréhension ; nécessité de faire face à la complexité thérapeutique.	(A) Solution(s) pratique(s) à apporter pour améliorer la conservation des traitements.	+ : appui sur un accompagnement individualisé sur la gestion du traitement.
Patient <i>polymédiqué</i> et/ou <i>âgé</i>	Règles ne pouvant plus être appliquées en raison de la perte d'autonomie.		
Patient <i>précaire</i>	Impossibilité évidente en raison de l'environnement de vie.	(A)	+++ : accompagnement individualisé très complexe en fonction de la difficulté sociale.
Patient <i>voyageur</i> et/ou <i>jeune</i>	Le traitement n'est pas considéré à sa juste valeur	(B) Sensibilisation au respect des règles puis si besoin (A)	++ : Accompagnement motivationnel grâce à un niveau suffisant de connaissances suffisant lors de la dispensation.
Patient ayant une <i>perception erronée</i> de l'enjeu pour des raisons multiples.	comme un produit pouvant se dégrader en fonction des facteurs de conservation environnementaux : donc		
Patient peu ou jamais informé par le pharmacien.	sous-estimation de l'impact des problèmes de conservation sur l'effet thérapeutique.		

Par la définition puis la caractérisation des principaux facteurs de risque, il est possible à ce stade de continuer à compléter l'outil qui permettrait aux pharmaciens d'être autonomes pour juger du niveau de risque intrinsèque à chaque spécialité et dorénavant pour chaque profil de patients.

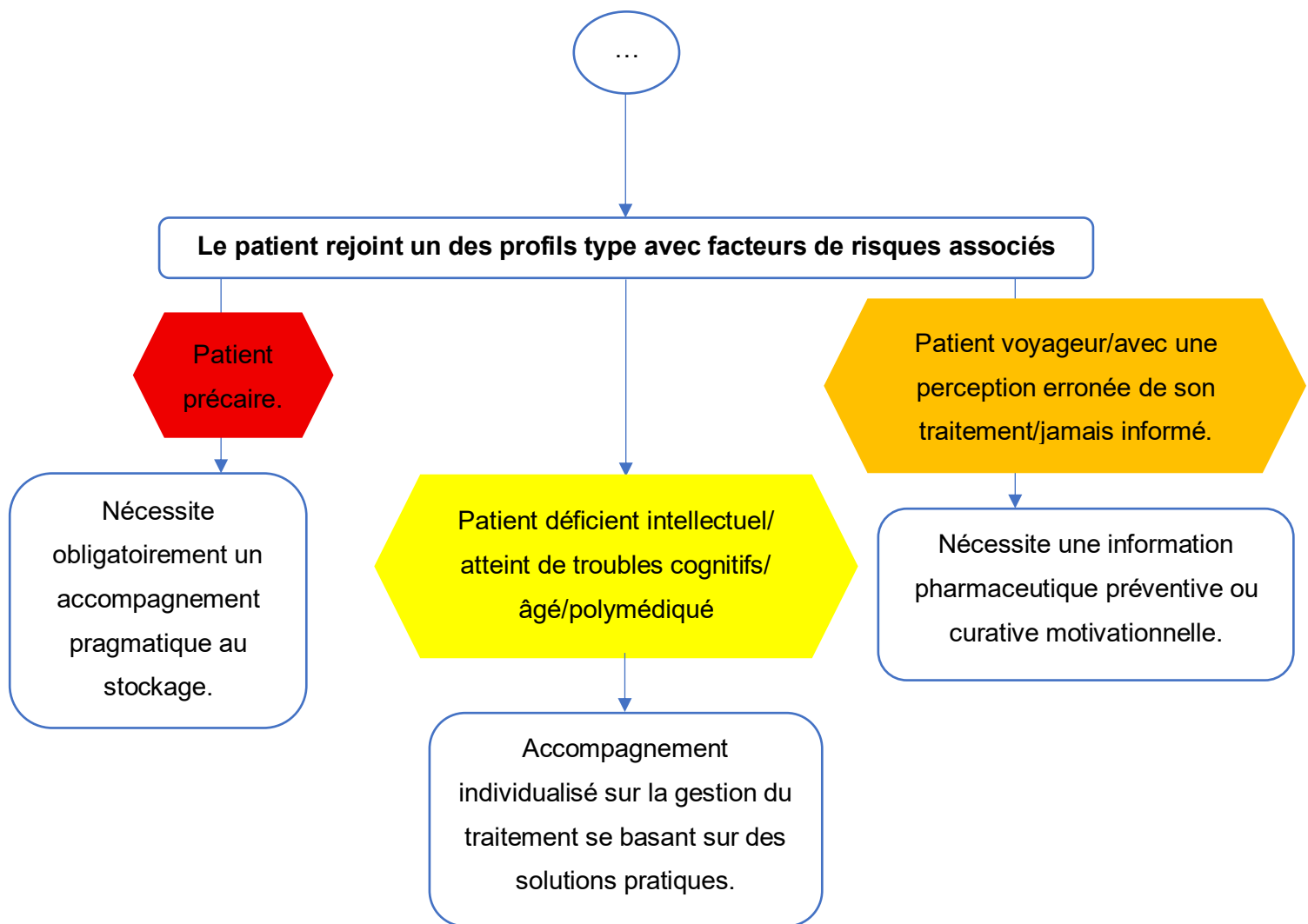


Figure 35. Seconde partie du logigramme avec comme donnée d'entrée la gradation des facteurs de risque
(conception par l'auteur)

Nous arrivons à la dernière partie de cette thèse qui nous paraît d'une importance majeure : l'accompagnement au changement dans l'intérêt du patient et à destination d'un outil pour les professionnels de terrain. Les messages à délivrer aux patients se doivent d'être simples et percutants et les solutions à proposer faciles à mettre en place.

A partir de l'étude d'une situation « pire-cas », nous allons convenir pour la résoudre d'un ensemble de moyens pour garantir la conservation correcte des médicaments.

5.3 Pire-cas illustratif : le studio de Madame X

Nous allons pouvoir nous focaliser sur le cas de Madame X :

- Madame X est une patiente de 66 ans vivant seule à son domicile.
- Ce même domicile est un studio exigu exposé plein sud très mal isolé et qu'elle aère uniquement quand elle fait son ménage, c'est-à-dire une fois par semaine.
- C'est une patiente bien observante qui se rend toujours dans la même officine sans poser de question complémentaire à son pharmacien lors de la dispensation de ses médicaments. Par ailleurs, elle n'est pas en capacité de trouver des informations complémentaires dans les notices associées puisqu'elle ne maîtrise pas la langue française écrite.



Figure 36. Image de synthèse illustrant le domicile d'une patiente – Madame X.
(conception à l'aide d'un outil d'intelligence artificielle)

Solutions adoptées par Madame X pour gérer ses traitements :

- (1) Elle souffre de pathologies chroniques et a décidé au vu du nombre de médicaments à prendre à divers moments de la journée de réaliser des piluliers dits « semainiers » pour plus de facilité.
 - Les **piluliers**.
- (2) Les conditionnements se chevauchant suivant les différentes délivrances à l'officine, elle stocke le reliquat de blisters sur le rebord de la fenêtre avant de les inclure dans les piluliers suivants.
 - L'exposition au **soleil** au sein de l'habitat.
- (3) Travaillant encore à son âge, elle se trouve donc souvent à l'extérieur au moment de la prise de son traitement à prendre pendant son déjeuner et l'emporte toujours avec elle au fond de son sac.
 - Le transport des médicaments dans de potentielles **niches de chaleur**.
- (4) Afin de ne pas oublier la prise de son traitement du matin par inhalation, elle le place sur une tablette de sa cabine de douche.
 - L'exposition à l'**humidité** domestique.

Cas particulier de l'impact de l'humidité sur les dispositifs d'inhalation :

Le stockage des inhalateurs contenant de la poudre sèche a d'ailleurs donné lieu à plusieurs études transcrites dans des articles aux résultats inquiétant : l'humidité ambiante dégrade de manière significative l'effet thérapeutique de ces dispositifs convenus comme sensibles. Une humidité relative estimée à 75% (semblable à des valeurs usuelles relevées dans une salle de bain) pour un dispositif comme le Turbuhaler® représente une perte par prise d'un tiers de la dose théorique et jusqu'à 60% ! Au-delà de la dégradation du PA dans ces inhalateurs, cette perte s'explique par une fluidité réduite des poudres après stockage en atmosphère humide, il y a un phénomène évident d'agglomération de ces poudres.

Ces mêmes études ont mis en exergue une diminution notoire du dépôt pulmonaire et donc de l'effet thérapeutique escompté : les conséquences cliniques peuvent être sans conteste gravissimes pour des patients asthmatiques ou souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive. Pour illustrer simplement cette conséquence, nous pouvons nous accorder qu'une dose diminuée par deux c'est convertir une dose prescrite pour un adulte à une dose effective semblable à celle prescrite pour un enfant (165–167).

- (5) Elle prend également des traitements symptomatiques « si besoin » qui lui sont prescrits par son médecin et qu'elle laisse à disposition sur sa table de salon.
 - Le retrait de toute forme de conditionnement et/ou de surconditionnement.

Si ces conditions sont présentées ici, c'est bien entendu parce qu'elles sont impactantes pour le respect des conditions spécifiées de conservation des médicaments et de facto pour la réussite thérapeutique attendue en tout premier lieu par le patient et par l'ensemble des professionnels de santé participant à sa prise en charge.

Nous pouvons classier ces différentes situations en les associant aux écarts commis par les patients dans le stockage de leur traitement :

Altération réalisée	Solutions mises en place par Madame X
Rupture du conditionnement primaire	(1) (5)
Rupture du conditionnement secondaire	(1) (2) +/- (3) (4) (5)

La rupture du conditionnement secondaire est donc quasi systématique de sa part hormis le stockage des boîtes de médicaments au sein d'un endroit dédié type armoire à pharmacie.

5.4 Des solutions adaptées aux besoins des patients et aux exigences de conservation

Tout écart réalisé par les patients comme Madame X en comparaison avec ce qui est attendu – soit les conditions de conservation théoriques définies dans le RCP du dossier d'AMM – doit trouver une solution pratique pour qu'il n'y ait plus l'apparition de nouvelle occurrence de ces écarts.

Nous pouvons considérer ces actions comme faisant partie d'une structure de prérequis à assurer qui pourrait s'apparenter à un triangle avec une base solide qui correspondrait au fondement *sine qua non* que tout patient devrait maîtriser dans le cadre de la gestion de son traitement.

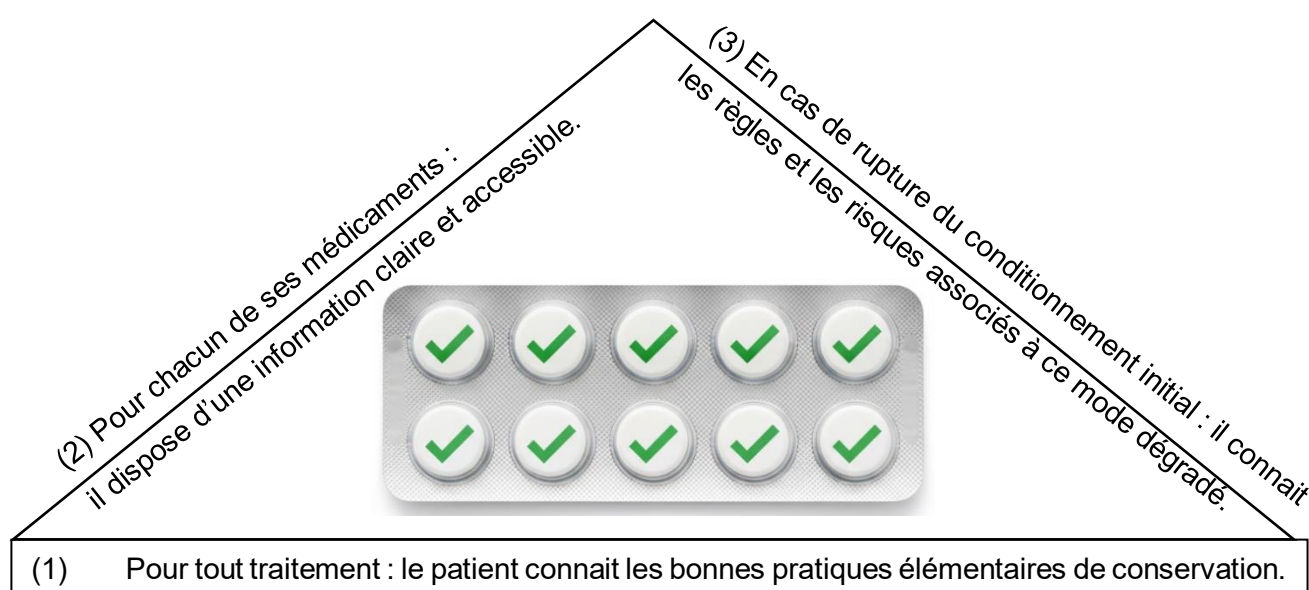


Figure 37. Les prérequis d'un patient pour bien conserver son traitement
(conception par l'auteur)

5.4.1 Les règles de base du respect de la conservation : des notions à maîtriser par tous.

La conservation s'entend donc comme le fait d'offrir, après la dispensation, un environnement permettant de maintenir des conditions adaptées et n'engendrant pas de dégradation pour un médicament. Concrètement, les spécialités auront été conservées jusqu'alors chez l'industriel selon les BPF ; chez le dépositaire ou le grossiste-répartiteur selon les Bonnes Pratiques de Dispensation en Gros (168) puis chez le pharmacien d'officine. Ainsi, la conservation en conformité à ces différentes normes des médicaments jusqu'à ces étapes est établie globalement à moins de 25°C pour les produits non thermosensibles sans exposition directe à la lumière pour les formes photosensibles et il convient également de

réaliser des contrôles à fréquence et enregistrements de température selon la teneur respective de ces textes.

Comprendre l'équation de la cinétique avec la réaction démontrée par Arrhenius, dans laquelle la température agit comme un facteur déterminant mais aussi balayer l'impact de l'environnement sur les médicaments les plus délivrés nous a permis de prouver la réactivité des molécules avec l'humidité, avec les UV ainsi qu'avec l'oxygène. On retrouve ces mêmes aléas dans l'habitat de Madame X.

Charge aux pharmaciens de les rappeler aux patients afin de les proscrire de leurs habitudes :

- ➔ S'éloigner de toute source de chaleur :
 - Le rayonnement solaire direct peut rapidement élever la température et en particulier d'une surface à proximité de l'entrée de cette source lumineuse où il est fréquent d'atteindre des températures supérieures à 40°C ;
 - Les appareils de chauffage et zones confinées telles les salles de bain ou les cuisines atteignent souvent les 40°C également ;
 - Nous nous permettons d'étendre la situation des degrés Celsius élevés aux voitures qui lors de fortes chaleurs peuvent atteindre facilement 60°C.
- ➔ Tendre vers une humidité relative inférieure à 60% : il faut donc proscrire le stockage des médicaments là où l'eau serait en suspension dans l'air et ce en grande proportion – c'est le cas des salles de bain et des cuisines.
- ➔ Eviter toute exposition au soleil : privilégier alors un endroit sombre et/ou clos.
- ➔ Favoriser un lieu sec et ventilé propice à un air ambiant de qualité.

Le constat démontré que la température accélère grandement les réactions chimiques de dégradation d'un médicament et de sa teneur en PA doit être central pour esquisser des préconisations de stockage puisqu'il influence chacun des facteurs environnementaux.

Une autre approche plus contemporaine de modélisation mathématique des fluctuations des températures dans la durée a été fournie par Jonh D. Haynes :

$$T_K = \frac{\frac{\Delta H}{R}}{-\ln \left(\frac{t_1 e^{\left(\frac{-\Delta H}{RT_1} \right)} + t_2 e^{\left(\frac{-\Delta H}{RT_2} \right)} + \dots + t_n e^{\left(\frac{-\Delta H}{RT_n} \right)}}{t_1 + t_2 + \dots + t_n} \right)}$$

Cette méthode permet de calculer ce qu'on appelle la « température cinétique moyenne » nommée T_K dans cette équation. Elle sera supérieure si on la compare à la moyenne arithmétique (169).

Cela nous permet d'introduire l'évolution de la température par fluctuation au cours de la période de conservation dénommée dans le chapitre 659 de l'USP comme une « température ambiante contrôlée ».

La plage cible de conservation est mince et située entre 20 et 25°C avec des fluctuations autorisées entre 15 et 30°C voire même transitoirement jusqu'à 40°C tant que la fameuse température cinétique ne dépasse pas 25°C (170,171).

Ce facteur a été utilisé lors de la simulation réalisée par un pharmacien allemand, le Prof. Dr. Reinhard Herzog, qui sur une base uniquement prévisionnelle mathématique, a conclu que :

- une période de conservation continuellement à 30°C pour une spécialité avec une date de péremption à un an, aboutit à une teneur à 82,5% au bout de cette période,
- pour un médicament avec une spécification de conservation en dessous de 25°C et une date de péremption de trois ans, trois périodes d'excursion de température à 30°C de trois à quatre semaines en admettant une alternance avec des périodes plus fraîches feront frôler la limite basse des spécifications en teneur à 90% (172,173).

→ Il faudrait prendre du recul sur ce second point car compte-tenu des changements climatiques actuels, les périodes au-delà de 30°C pendant lesquelles les médicaments sont conservés, sont de plus en plus fréquentes. Qui plus est, cette étude était à destination des pharmacies où la température est censée être contrôlée et/ou dirigée. La conservation au domicile des patients y est bien plus risquée...

Certes les patients ne sont pas tous en mesure d'avoir un système efficace pour maîtriser la température d'une pièce de leur habitation dans une plage de température de 15 à 25°C (laquelle est à considérer comme la condition requise), néanmoins ils peuvent facilement proscrire les situations de conservation considérées à risque que nous venons d'identifier :

- ✓ Choisir un espace à température relativement stable, sans humidité et doté d'une circulation de l'air suffisante.
- ✓ Adopter une solution de type armoire à pharmacie pour maintenir des conditions stables, fraîches, sèches et sombres.
- ✓ Y conserver les médicaments dans leur emballage d'origine.

• **L'armoire à pharmacie**

Il existe pléthore de modèles d'armoire à pharmacie à disposition des patients à l'achat – à nous de connaître les références qui sauront au maximum préserver l'intégrité des médicaments qu'elles contiennent. Nous pouvons à juste titre considérer cet emplacement comme un conditionnement tertiaire puisqu'il regroupe un ensemble de conditionnements secondaires (en partant du principe qu'il n'y a pas rupture des étuis).

Par l'ensemble des affirmations recueillies jusqu'à présent, nous savons que le but recherché de cet entreposage sera de tendre vers l'isothermie.

Le facteur décisif à prendre en compte pour un éventuel choix est la matière de ces armoires. La donnée physique pour évaluer si la température extérieure s'équilibrera rapidement ou pas avec la température à l'intérieur est la conductivité thermique exprimée en $W.m^{-1}.K^{-1}$. Plus cette valeur est grande, plus le matériau en question est admis comme conducteur.

La différence est significative, de l'ordre d'un facteur 100 entre les deux matériaux les plus retrouvés pour les armoires, l'acier inoxydable/époxy/galvanisé ou les plastiques techniques (174).

Une armoire en inox qui serait placée dans un environnement chaud et/ou exposée au soleil devrait atteindre très rapidement une température interne similaire à celle de son environnement. De par cette même explication, les températures à l'intérieur d'une voiture en été sont très élevées.

Les armoires en plastique technique comme l'Acrylonitrile Butadiène Styrène (ABS) (ou des matériaux plus onéreux comme le Polycarbonate, le Polyétheréthercétone) présentent des niveaux de résistance mécanique et chimique avantageux et surtout préservent au maximum la cible de stockage à 15-25°C (175–177).

Après évaluation par les pharmaciens des références imparties, les armoires adaptées aux conditions de sécurisation des médicaments pourraient tout à fait être référencées en officine ; cela permettrait de répondre aux exigences de conservation en offrant aux patients une solution pratique à cet enjeu soulevé.

Pour aller plus loin, si les fabricants revendiquaient une fin médicale de ces solutions de stockage, un marquage CE pourrait être sollicité pour des armoires et celles-ci auraient le statut de DM, facilitant ainsi son acceptation en pharmacie par la valeur donnée à cette certification (178).

Bien que beaucoup moins répandues que des modèles en métal « historiques », il existe également sur le marché des références d'armoires à pharmacie en plastique technique adaptées à l'usage d'un patient à son domicile mais aussi de plus petites boîtes qui représentent une solution déportée de conservation, utile pour le sujet âgé par exemple (179).



Figure 38. Armoire à pharmacie en acier (gauche), en ABS et boîte en polypropylène (droite)
(176, 177, 180)

- **Le placard domestique**

L'armoire à pharmacie est une solution qui n'est concrètement pas adoptée ordinairement par les patients car elle représente un investissement non négligeable mais également en raison de la faible contenance des exemplaires disponibles. En remplacement, les boîtes de médicaments sont alors très souvent entreposées dans un mobilier possédé par la plupart des foyers comme un placard, une armoire ou un tiroir. Lesquels sont composés essentiellement de bois, de contreplaqué ou de mélaminé : ces matériaux sont peu conducteurs à l'instar des plastiques techniques (174).

Cette solution est de ce fait tout à fait acceptable au même niveau qu'une armoire à pharmacie en plastique et en exigeant les mêmes critères pour l'espace où ils sont placés.

Au-delà de prévenir une éventuelle contamination croisée ou un potentiel risque de confusion médicamenteuse, il est important de préserver la barrière protectrice des médicaments que représente l'étui/le conditionnement secondaire. Il fournit à ce titre un rempart grâce à son opacité contre les expositions aux UV et renforce la protection offerte par le conditionnement primaire contre les autres facteurs environnementaux altérant.

- **Le sac à main**

Nous pouvons à présent nous intéresser au transport d'une partie de son traitement par Madame X dans son sac à main (solution n°3).

D'après les résultats assez faibles des valeurs de conductivité thermique des principaux matériaux utilisés pour la confection d'un sac à main (cuir naturel, simili cuir ou polyuréthane, nylon textile (174,181)), nous pouvons nous rendre compte qu'un tel moyen de transport est assez efficace contre des variations rapides de températures. En revanche, il est à considérer qu'un transfert thermique à long terme pourrait avoir lieu.

5.4.2 L'information à disposition des patients : un levier pour mieux conserver leur traitement

Nous pouvons estimer à trois les différents types de communication mobilisables par le pharmacien pour transmettre un message à un patient : orale, écrite et visuelle

La première, orale, correspond au conseil pharmaceutique – partie intégrante de l'acte de dispensation du médicament, selon l'article 48 du Code de déontologie des pharmaciens (2e version - 1995), paragraphe 3. (182)- et plus globalement à l'éducation thérapeutique mise en place par le pharmacien. Elle doit se fonder sur une relation de confiance entre deux parties reconnaissant implicitement les rôles et responsabilités de chacun et nécessite un espace-temps opportun pour approfondir certaines incompréhensions ou interrogations.

La seconde, écrite, regroupe l'ensemble des informations mises à disposition et correspond dans le cas des médicaments à ce qui est écrit sur l'ordonnance, sur les étuis et leur notice associée ou sur de la documentation associée à l'image, des livrets-patient remis pour certaines spécialités faisant l'objet d'un suivi renforcé.

La seconde source en plein essor et accessible à tout moment, est aujourd'hui représentée par internet qui propose un ensemble conséquent d'informations médicales et pharmaceutiques disponibles qui peut se révéler d'une précision fluctuante et d'une qualité de fond questionnable en fonction du site consulté. Et encore plus récemment, l'arrivée de l'intelligence artificielle comme vecteur d'informations est aussi à prendre en compte ; elle représente un outil facilement mobilisable par n'importe qui en étant extrêmement didactique. Enfin l'information visuelle est clairement considérée maintenant comme un vecteur supplémentaire pour transmettre un message. Elle peut utiliser des images, des dessins ou bien des pictogrammes – soit des moyens standardisés de communication – qui permettent d'assoir les messages donnés à l'écrit ou à l'oral et ce en surmontant la barrière de la langue (183).

Allan Paivio a formulé la théorie du « dual coding » dans les années 1970 en postulant que le cerveau de l'Homme mémorise une information via deux voies indépendantes : la voie verbale (langage, mots, phrases) et la voie non verbale (images, schémas, symboles, sons). Celles-ci encodent et stockent indépendamment les données d'entrée mais elles peuvent se renforcer mutuellement pour faciliter leur compréhension et mémorisation (184,185). Ce principe est largement utilisé en pédagogie et dans le cas présent afin de définir des messages visuels normés qui améliorent la communication et la sécurité.

- **A la base de l'information : un vecteur standardisé de communication.**

L'ANSM a fourni en 2018 ses recommandations à l'attention des industriels à propos de l'« Etiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide ». L'étiquetage, à savoir les mentions figurant à la fois sur les blisters et les étuis des spécialités, est défini dans le CSP où est stipulé son rôle essentiel dans l'information des utilisateurs et des patients en sécurisant l'emploi des thérapeutiques et en prévenant les erreurs médicamenteuses.

Le cadre réglementaire est donc le suivant : la directive européenne 92/27/CEE renforcée par la 2001/83/CE a été transposée en droit français par le décret n°94-19 du 5 janvier 1994 et repris dans les articles R. 5121-138 et suivants du CSP (25,186,187).

Le point 10 dudit article prévoit bien une place identifiée pour la mention qui nous intéresse à savoir « Les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu ». Comme les autres mentions légales, elle doit être « inscrite de manière à être facilement lisible, clairement compréhensible et indélébile ».

Cette même réglementation insiste bien sur le fait que la disposition et la typographie ne sont pas prédéfinies, ce qui constitue donc une absence de standardisation quant à la présentation formelle de cette mention (188).

Il peut donc avoir une diversité de présentations dans les graphismes des informations que l'on doit trouver sur la face latérale n°1 des étuis de médicaments :

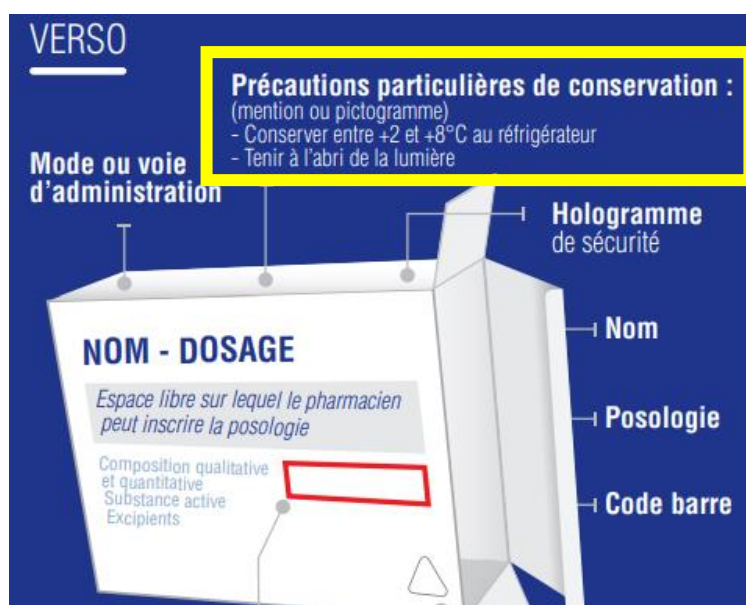


Figure 39. Positionnement des précautions particulières de conservation sur un étui (189)

L'article R. 5121-139 du CSP ouvre bien la voie à une possible standardisation de l'information en évoquant en son sein « des signes ou des pictogrammes explicitant des informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit ». Il est intéressant de souligner que ce texte juge du caractère « utile » de ces éléments pour les patients.

En France, en application de la réglementation, deux sortes de pictogrammes sur les étuis sont obligatoires et à faire figurer selon la spécialité en question s'ils présentent les risques associés :

- Depuis l'application de l'arrêté du 8 août 2008, un sur le niveau de risque pour la conduite automobile sous la forme d'un triangle jaune, orange ou rouge selon l'effet potentiel sur la capacité à conduire (190).



Figure 40. Pictogrammes relatifs au risque de conduire suite à la prise d'un médicament (191)

- Depuis l'application du décret du 14 avril 2017, un autre pictogramme à destination des femmes enceintes si un médicament présente un risque tératogène ou foetotoxique, et indiquant une interdiction ou une précaution renforcée quant à la prise d'un médicament pendant la grossesse (192).



Figure 41. Pictogrammes relatifs au risque d'une prise d'un médicament pendant la grossesse (193)

Sur le web, il n'existe que quelques traces des prémices d'une standardisation des pictogrammes de conservation sur interne, comme la série ci-dessous :



Figure 42. Projet de pictogrammes relatifs à la conservation des médicaments
(source initiale de l'image non identifiée)

Ce travail représente une base qui n'a jamais été concrètement appliquée ou même recommandée par un organisme public ou par une société savante. La clarté de ces illustrations mériterait d'être évaluée par un groupe d'experts car les liens d'incidence avec chacun des facteurs environnementaux y sont bien représentés.

A noter qu'à la demande de la Direction générale de la santé, une instance telle qu'un comité scientifique temporaire peut être mise en place dans des agences publiques comme l'ANSM pour examiner un sujet donné comme cela a été fait pour le pictogramme sur les médicaments et la grossesse.

La réglementation relative aux DM quant à elle impose clairement l'utilisation d'un ensemble de pictogrammes standardisés selon la norme ISO 15223-1 (194), lesquels sont repris dans le règlement européen 2017/745 (195). Les voici :



Figure 43. Pictogrammes relatifs à la conservation des DM (196)

Les indications disponibles sont claires et intelligibles afin qu'un utilisateur (patient ou professionnel de santé) puisse juger rapidement de la criticité des préconisations de conservation.

On peut expliquer ce retard de mise en œuvre par une différence d'approche dans la démarche de la gestion du risque entre les médicaments et les DM. Dorénavant, la législation sur le DM oppose une traçabilité et une compréhension immédiate par son utilisateur compte-tenu de la technicité d'un panel diversifié d'objets techniques.

Dans l'état actuel, pour le médicament, on privilégie encore une information à retrouver dans un texte et ce en positionnant la mention écrite sur la notice ou sur la boîte et en la considérant comme information suffisante.

En attendant la mise en place de normes établies, libre aux pharmaciens de mettre en place tout outil permettant aux patients d'appliquer les requis de conservation issus des différents RCP.

- **Définir le moment pour délivrer le message**

- 1) *La spécialité médicamenteuse comme voie d'entrée*

Pour un patient auquel on délivre un traitement épisodique pour traiter une pathologie aiguë, il ne recevra que quelques boîtes qui ne seront utilisées que sur une courte durée. Il faut toujours penser à se focaliser sur les situations en fonction de leur niveau de risque (qui résulte du produit du danger intrinsèque par l'exposition) ; c'est à l'expertise du pharmacien qu'il revient de cibler les situations nécessitant un niveau d'information plus ou moins précis.

Il doit pouvoir se baser sur des données fiables telles que nous les avons développées dans les parties précédentes.

Nous pouvons appliquer ce raisonnement au contexte d'introduction d'un nouveau traitement pour un patient chronique afin que le praticien-pharmacien ait le choix de se concentrer pour convenir de fournir ou non des informations sur le stockage de ce médicament en se basant sur le niveau de connaissances dont il dispose.

- 2) *La situation pathologique du patient utilisée comme justification d'informer*

Le bilan partagé de médication représente un outil adapté pour permettre au pharmacien de prendre en charge le patient dans le cadre d'une pratique clinique structurée visant à sécuriser, optimiser et adapter son traitement.

Les critères d'éligibilité sont liés à l'âge (> 65 ans) et au nombre de médicaments pris dans un contexte d'une prise en charge chronique (cinq principes actifs a minima pendant six mois) (197).

L'étude du cas pratique constitué par le studio de Madame X a permis d'illustrer avec des exemples concrets à quel point il est important de se rendre chez le patient pour contrevenir à toutes les déviations possibles que le patient serait incapable d'identifier lui-même. Aller à domicile, permet également d'analyser les conditions de vie du patient car la conservation est avant tout la conjonction d'un produit dans un environnement.

La structuration type d'un bilan de médication prévoit de collecter des données dont celles en relation avec la « gestion de stock » mais il n'est en aucun cas prévu d'aller plus loin sur les modalités de stockage et d'y inclure une revue critique de l'influence des facteurs environnementaux sur le panel thérapeutique dont dispose le patient (198).

Nous avons pu voir grâce à l'enquête réalisée que les pharmaciens étaient en grande majorité prêts à s'investir dans cet accompagnement des patients à bien conserver leurs médicaments. Toutefois, la dernière convention nationale pharmaceutique datant de 2022 ne prévoit pas une majoration de l'acte remboursé par la sécurité sociale si le pharmacien se rend au domicile, ce qui représente naturellement un frein et demeure un obstacle pour réussir dûment ce challenge du stockage acceptable (199).

5.4.3 La préparation des piluliers : une PDA ambulatoire

Comme instauré pour Madame X, il est convenu pour bon nombre de patients que d'avoir recours au quotidien à un pilulier leur permet de (se voir) préparer en amont la totalité de leur traitement médicamenteux de la semaine (voire du mois) et qu'ainsi cette démarche facilite grandement le moment de prise en n'ayant plus que l'administration en elle-même à effectuer.

Cette opération consiste donc (dans la grande majorité des cas) à déblister les formes orales pour les placer dans une boîte plastique compartimentée. Chaque compartiment contient l'ensemble des médicaments à prendre à un moment précis de la journée selon la (les) prescription(s) médicale(s) en cours (200).

- **Le contexte normatif incertain de la Préparation des Doses à Administrer (PDA)**

L'enjeu soulevé par la PDA est avant tout lié au déconditionnement car il y a bien rupture de la « protection » offerte initialement par le conditionnement primaire à une spécialité vrac (exemple : blister étanche) et aussi par le conditionnement secondaire qui empêche la pénétration des rayons UV jusqu'aux blisters qui ne sont pas systématiquement opaques (201).

Qu'elle soit donc manuelle ou (semi-)automatisée, cette opération pharmaceutique est à considérer comme un acte de déconditionnement (tout au moins de l'étui) puis reconditionnement en dehors de l'AMM (202). Le délai de conservation en dehors de l'emballage initial pour les formes solides ne sont jamais indiqués par le titulaire de l'AMM puisqu'il ne s'agit pas d'une donnée obligatoirement exigée dans le cadre du dépôt d'un dossier réglementaire (13).

De ce dit constat juridique, la responsabilité est déportée du titulaire de l'AMM à la personne réalisant cette PDA (203). C'est dans ce sens que la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM) a établi en 2018 ses « *Guidelines on best practice for the ADD process, and care and safety of patients* » qui incitent à inclure dans leurs études de stabilité des conditions similaires à la conservation en condition de PDA et à conclure à l'aptitude d'un médicament à cette solution de conditionnement (204).

En l'absence d'une règle établie pour une durée précise et disponible, deux pharmaciennes du service public de santé anglais ont pris l'initiative de collecter auprès de titulaires d'AMM des données de stabilité de 392 spécialités pour se voir confirmer leur durée de vie une fois déconditionnées (205).

A ce jour, les différents guides disponibles pour accompagner cette opération pharmaceutique limite à sept jours (hormis conservation du conditionnement primaire) et donc par extension n'acquiesce pas une préparation en piluliers au-delà d'une semaine (200,206,207).

Il est possible de conserver le conditionnement primaire initial en fonction de deux contraintes :

- 1) Il faut que la spécialité en question soit conditionnée dans une plaquette unitaire soit un blister prédécoupé qui permet de maintenir l'étanchéité initiale offerte depuis son conditionnement.

C'est une solution de conditionnement plus complexe techniquement à mettre en place par l'industriel. Aligné sur les recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie, le dernier « Palmarès du conditionnement », réalisé chaque année par la revue de praticiens Prescrire, déplore encore trop peu de présentations sous la forme de blisters unitaires, cette caractéristique contribuant au stockage optimal des médicaments (208,209).



Figure 44. Exemple d'un blister pré-découpé
(image libre de droit)

- 2) Les patients doivent de facto être encore en mesure de manipuler une alvéole dans le but de la rompre pour libérer le médicament se trouvant à l'intérieur.

Cette aptitude motrice conditionne la proposition d'une PDA à des patients encore autonomes pour déblisteriser extemporanément à l'administration, leur traitement déjà préparé. Sans cette habileté, se pose la question de l'autonomie dans la gestion complète de la prise de leur traitement. Bien que ce dispositif représente une facilitation en cas de difficultés dans l'observance, il ne représente pas une solution adaptée pour tout type de patient. L'administration est alors une problématique indépendante qu'il faudra gérer en apportant d'autres réponses.

- **Des solutions déterminantes pour la réalisation des piluliers**

La mise en pilulier, comme elle a été illustrée pour Madame X, correspond à un niveau de PDA manuelle, qui plus est réalisé dans un contexte ambulatoire le plus souvent par le patient lui-même ou alors par ses proches- aidants ou sinon par des infirmiers libéraux.

Il existe de nombreuses références de piluliers mais celles-ci n'offrent pas un niveau égal de protection aux spécialités qui y seront reconditionnées. Les piluliers dont les patients disposent à domicile sont les plus souvent composés de polypropylène et ou polyéthylène qui représentent l'un ou l'autre une barrière moindre que d'autres plastiques techniques (comme l'ABS cité plus haut) contre les facteurs environnementaux.

Il nous revient de les évaluer pour identifier lesquels sont les plus protecteurs des médicaments qu'ils doivent contenir.

Tableau 11. Comparatif de piluliers disponibles à l'achat

 Figure 45. Pilulier quotidien WIEGAND 41/49® (210)	 Figure 46. Pilulier semainier PILBOX Tempo® (211)
Opacité : non Etanchéité : non	Opacité : oui Etanchéité : +/-
Cette référence issue du monde hospitalier est privilégiée et utilisée en ville pour son aisance à être maniée. Cependant ce pilulier demeure très fragile.	Le fait que le plastique technique dont est fait ce pilulier représente un réel avantage. Aucun pilulier semainier en plastique technique ne revendique une étanchéité.
 Figure 47. Pilulier semainier PILBOX Liberty® (212)	 Figure 48. Pilulier semainier PILBOX Classic® (213)
Opacité : conditionnelle Etanchéité : +/-	Opacité : non Etanchéité : +/-
La malette en similicuir permet de lui conférer un caractère opaque à condition que les réglottes y soit rangées.	Ce pilulier représente un modèle non transportable et plus aisé pour la personne qui réalise le pilulier.

➔ Il est de la compétence du pharmacien de guider activement le patient dans le choix d'un modèle de pilulier présentant des options adaptées tout en maîtrisant les avantages techniques ainsi que les limites de chaque dispositif

Nous devons dissocier la simple mise en piluliers de la PDA qui est réalisée directement en structures hospitalières ou en officine à destination des établissements médico-sociaux ou au bénéfice des patients encore à domicile : même si il n'existe pas aujourd'hui un arrêté législatif sur les obligations de sa réalisation, celle-ci obéit à de multiples prérequis et préconisations sur l'ensemble de ses étapes (convention bilatérale ; choix de la PDA ; lieu de la PDA ; formation du personnel) en mettant en application des moyens adaptés comme le recours de plus en plus à fréquent à la PDA (semi-)automatisée permettant de réaliser des piluliers en carte blistérée ou à sachets-doses unitaires dits « en chaussette ».



Figure 49. PDA sous le format de sachets-doses (214)

La propriété primordiale des sachets-doses qui permet de convenir de la supériorité de cette option de PDA demeure dans le fait qu'elle est à l'origine de sachets étanches une fois sortis du robot grâce à la soudure des rouleaux de plastique souple. L'attribut des blisters est donc remplacé par ce reconditionnement scellé qui doit arguer un niveau de protection équivalent au conditionnement original.

Dans cette optique, la Société australienne de Pharmacie, qui a depuis longtemps fourni des *guidelines* concernant la PDA, recommande d'utiliser du matériel soudé et étanche pour la réaliser (215).

Dans son travail très complet de revue du déconditionnement des formes orales sèches solides et de leur stabilité, un pharmacien hospitalier français, en l'absence de réglementation sur les matériaux du matériel de reconditionnement oriente vers l'application des préconisations de l'USP relatives au conditionnement pour fournir une analyse des matériaux à choisir (216).

Il est essentiel de prendre exemple sur chacune de ces expériences et réglementations en dehors de notre pays afin d'envisager un travail similaire dans le cadre de la législation française avec, comme optique, d'améliorer les pratiques à ce sujet et par extension la prise en charge des patients.

5.4.4 Les règles d'or du pharmacien sur le sujet de la conservation

Ayant débuté ce dernier chapitre par la définition d'une structure de prérequis nécessaires afin que le patient conserve correctement ses traitements chez lui puis ayant détaillé les solutions adaptées, nous sommes en mesure de définir à présent une liste de dix règles d'or qui pourraient être mises à disposition du pharmacien :

- (1) Je m'assure que le patient dispose d'un endroit adapté au stockage de son traitement à son domicile et lui rappelle les situations à risque élémentaires à proscrire (chaleur, UV, humidité, air non renouvelé).
- (2) Hormis le déconditionnement définitif, je préviens qu'un médicament doit se conserver dans ses conditionnements primaire et secondaire jusqu'à son administration.
- (3) J'use de tous les moyens de communication à ma disposition pour cibler le message à faire passer : oral, écrit, visuel.
- (4) Je tente de m'appuyer sur une standardisation de l'information à disposition des patients pour créer les bons réflexes.
- (5) Je déconseille l'usage des armoires à pharmacie métalliques.
- (6) Pour chaque médicament sensible à l'environnement, je délivre une information afférente aux conditions de stockage de celui-ci.
- (7) Je pose avec sens et conviction, la question de la conservation dans les bilans partagés de médication.
- (8) Je me rends au domicile du patient pour évaluer son environnement, pour identifier les risques encourus lors de la conservation de son traitement et pour pouvoir lui proposer des solutions personnalisées.
- (9) J'oriente le choix d'un pilulier vers un modèle compromettant au minimum les altérations de l'environnement sur une spécialité et sa stabilité.
- (10) Je mets en place dans ma pharmacie une PDA compatible avec les recommandations des organismes publics et/ou de la future réglementation.

Ces règles n'ont pour vocation que de représenter la table d'orientation du pharmacien. En l'absence d'une réglementation opposable, libre à lui dans sa pratique de les adapter, les décliner et les faire évoluer en fonction de chaque situation et chaque patient rencontré. L'exercice pharmaceutique doit se baser sur des connaissances et des compétences solides, malgré tout il s'agit d'une science pratiquée avec et pour l'Humain. Toute l'exigence de l'art réside dans l'appréciation du risque et de la confiance pour la solution donnée à un instant t.

6 Conclusion et perspectives

6.1 Une liaison forte entre obligations de l'industriel et qualité et sécurité du médicament

Au-delà de repréciser point par point la responsabilité qui incombe au titulaire de l'AMM de mettre en place des études de stabilité, porter une attention particulière au contexte dans lequel ces études ont été définies nous a permis de mettre en évidence les points suivants :

- Ne pas suivre l'évolution d'un produit et donc sa stabilité, a pu par le passé être à l'origine de réelles catastrophes sanitaires.

Tous ces tristes exemples ont encore une fois justifié que le médicament n'est pas un produit inerte. La certification des produits finis se fait à partir d'un contrôle des paramètres selon des spécifications définies, ce qui est essentiel, mais également en prenant en considération la prédictibilité de leur évolution ; cette dernière étape étant réalisable grâce à la construction des études de stabilité, ce qui est capital pour justifier à la fois de l'efficacité d'une spécialité mais aussi de son innocuité jusqu'à sa péremption.

- Toutes ces études de stabilités se déroulent selon un protocole sur un échantillon défini. Ces mêmes études sont à initier à chaque étape du cycle du médicament – de la phase où il est prévu de déposer un dossier d'AMM pour commercialiser un produit jusqu'au suivi à échéance définie et ce tant que des lots seront produits en fonction d'une AMM en vigueur.

Outre le développement technique de chaque méthode qui appartient à l'industriel, il existe tout un système normatif et de guidelines qui sont définis à différents niveaux (du cadre légal opposable national à des guidelines internationales dont la tendance est de les appliquer *stricto sensu*. Le tout n'est pas scindable, chacun de ces textes s'articulent et les modifications de l'un engendrent l'évolution de l'autre.

Le fond même des prérogatives de ces textes a permis d'admettre que le risque extrinsèque pouvait venir des facteurs environnementaux puisque ce sont ces facteurs qui définissent les conditions du déroulé de ces études.

Nous pouvons déplorer une certaine forme de formalisme des prérequis de ce type d'études puisqu'elles se fondent sur des conditions de conservation respectées par les patients sans rupture du conditionnement initial sans aucunement explorer des écarts.

Sans concevoir actuellement des études en « piluliers » par exemple, il est regrettable que ces données ne soient pas à disposition des pharmaciens alors que ce sont eux qui doivent répondre aux patients en cas d'excursion par rapport aux conditions théoriques et engager leur responsabilité pour juger de l'existence d'un risque de non efficacité.

6.2 Une évolution des pratiques avec le pharmacien comme partie prenante

Les pharmaciens sont prêts à intervenir et à accompagner leurs patients, les chiffres de l'enquête réalisée sont là pour en attester. Par ailleurs, nous avons pu relever certaines incohérences dans leur réponse faisant état d'une vision erronée sur la problématique et une auto-évaluation altérée de leurs compétences et connaissances à ce sujet.

Nous n'avons nullement l'intention de juger l'état des lieux que les questionnés nous ont fourni. Au contraire, il nous a été grandement utile pour envisager des pistes d'amélioration :

- La première piste envisagée s'inscrit pour pallier à l'absence de sensibilisation pendant la formation initiale des futurs pharmaciens pour ces questions et en particulier sur les risques du non-respect des consignes de conservation.

Pourtant, nous pouvons affirmer que les patients en raison de multiples facteurs que nous avons pu énumérer – le manque d'informations fournies étant réel - ne peuvent pour la plupart être observants aux consignes fournies théoriques mais néanmoins opposables.

Ce travail mériterait alors d'être complété par une enquête sur les conditions réelles de stockage des traitements à domicile sur un échantillon représentatif de patients pour le consolider avec des données précises.

- La seconde piste est de travailler sur le manque d'informations mises à disposition des pharmaciens : aucune base de données ne permet actuellement de graduer le niveau de risque concernant la conservation des spécialités à délivrer.

Si celle-ci était opérationnelle, à l'heure de la digitalisation, elles pourraient être incluse dans des logiciels d'aide à la dispensation dans le but d'alerter le professionnel et de l'inciter à fournir à son patient une information sur les précautions à prendre.

La mise en place de ce type de plateforme fiable nécessiterait de disposer de résultats précis sur toute spécialité sur le marché. A ce titre, nous pouvons nous questionner sur la possibilité qu'aurait la législation d'exiger de la part des industriels de publier les tendances issues des études de stabilité réalisées dans le cadre du dépôt du dossier d'AMM, à l'image des principaux éléments des études cliniques dans les rapports publics européens d'évaluation disponibles en libre accès pour toute nouvelle AMM évaluée dont l'autorisation sera faite par l'EMA.

Il est donc essentiel que les pharmaciens puissent bénéficier d'une formation sur ces questions mais aussi d'informations disponibles pour être en mesure de se positionner en cas de doute et de pouvoir offrir aux patients l'expertise qu'ils sont en droit d'attendre.

Dans l'attente d'une refonte du cadre normatif et des pratiques concernant la bonne conservation des médicaments, l'objectif de cette thèse était de proposer des solutions pratiques que nous avons développées dans la dernière partie et qui pourrait représenter la première étape de l'évolution des connaissances et des compétences en lien avec les dix règles d'or. Nous avons décidé de les préciser dans la suite du logigramme qui dorénavant a pris la forme d'une fiche réflexe. Nous avons défendu tout au long de ces pages l'intelligibilité des informations à disposition des patients mais il en est de même pour les professionnels de santé.

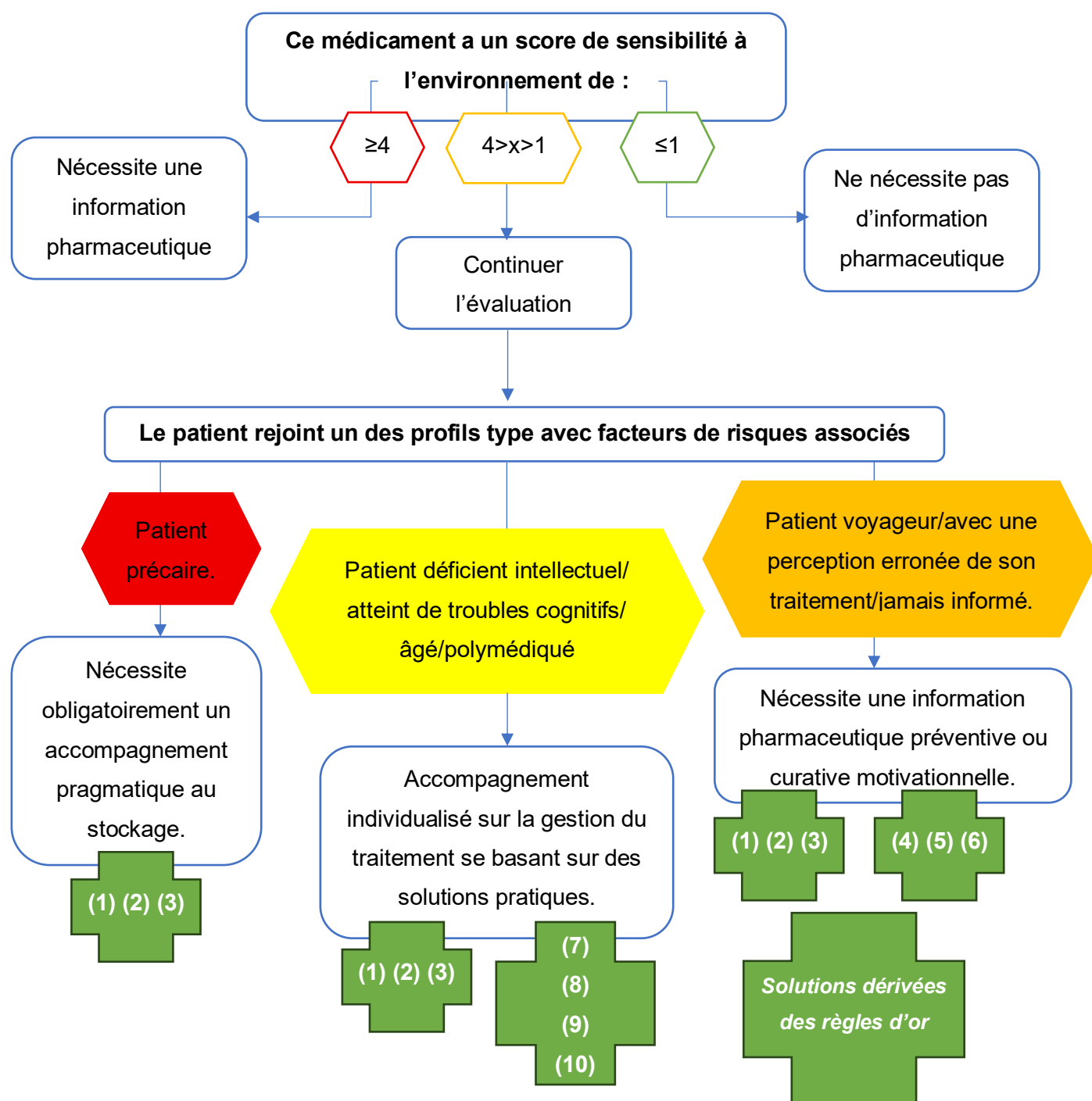


Figure 50. Fiche-réflexe sur la prise en charge d'un patient sous le prisme de la conservation des médicaments

(conception par l'auteur)

6.3 *Une progression attendue dans la réglementation et dans les politiques publiques*

Tout le monde, dans sa vie, est amené à être en position de patient et donc par analogie consommateur d'un médicament qui doit être conservé selon des règles établies.

Le fait de légiférer et définir des politiques publiques aurait alors un impact sur la santé publique.

Nous venons d'évoquer que les règlements européen et/ou français puissent imposer aux titulaires de publier les résultats des études de stabilité. Mais il est également toujours attendu des précisions sur des solutions de stockage convenues comme à risque telle que la PDA : à ce jour, aucune législation ne guide les praticiens dans la mise en place de telles solutions dans leur pharmacie. La Cour des comptes dans son dernier rapport recommande qu'en 2026 soit (enfin) défini un cadre juridique pour cette activité (217).

Cela devient indispensable dans un contexte où le déconditionnement est autorisé depuis 2022 pour faire aux pénuries de médicaments qui ne cessent de continuer (218).

Et plus globalement, concernant la conservation des médicaments, il serait important d'instaurer une communication publique pour rappeler que le médicament n'est pas un produit comme un autre et que ses modalités de conservation sont essentielles pour garantir sa qualité.

Cela ne doit pas avoir lieu uniquement en cas d'épisodes caniculaires comme lors de campagnes de communication globales réalisées dans l'urgence sur les bons réflexes à adopter, avec un zoom qui n'est pas forcément opéré sur l'effet délétère de la chaleur sur les traitements (219,220). Il conviendrait de mettre en place ces campagnes bien plus en amont lors d'informations préventives avec le souci d'une meilleure visée éducative. Elles devraient s'appuyer sur des chiffres permettant de mesurer l'inefficacité en cas de non-respect de ces consignes ; lesquelles pourraient être apportés par une étude de quantification des PA après exposition chez un patient avec les mêmes conditions de vie que Madame X.

Il faut faire très attention aux informations qu'un patient sans connaissance du sujet et des risques associés pourrait trouver sur internet à l'instar de l'enquête réalisée par une revue de consommateurs française qui a mesuré la concentration en PA de trente médicaments et qui argue que 8 sur 10 gardent 90% d'efficacité (221). Or, on ne peut en aucun cas opérer un raccourci entre concentration et efficacité sans tenir compte d'autres critères tout aussi importants comme l'uniformité de teneur, la dissolution, l'analyse des impuretés, etc.

Certes la FDA a entrepris de proroger des dates de péremption de spécialités mais à l'issue d'études de stabilité dûment réalisées !

La zone d'ombre informative et réglementaire est dommageable pour tous et il est urgent de considérer ce sujet à sa juste valeur.

Bibliographie

1. Naboulet JP. La géométrie secrète du médicament : qu'est-ce qu'un médicament de qualité ? actualité et dossier en santé publique. sept 2021;5-9.
2. Wotring VE. Chemical Potency and Degradation Products of Medications Stored Over 550 Earth Days at the International Space Station. AAPS J. janv 2016;18(1):210-6.
3. Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, Agrawal YK. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs—A review. J Pharm Anal. juin 2014;4(3):159-65.
4. Zhou D, Porter WR, Zhang GGZ. Drug Stability and Degradation Studies. Dans: Developing Solid Oral Dosage Forms [En ligne]. Elsevier; 2017 [cité le 8 nov 2025]. p. 113-49. Disponible: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128024478000054>
5. Bonciarelli S, Desantis J, Cerquiglini S, Goracci L. MassChemSite for In-Depth Forced Degradation Analysis of PARP Inhibitors Olaparib, Rucaparib, and Niraparib. ACS Omega. American Chemical Society; 21 févr 2023;8(7):7005-16.
6. Snape TJ, Astles AM, Davies J. Understanding the chemical basis of drug stability and degradation. Pharm J. 8 oct 2010;285(7622):416-7.
7. Article L5111-1 [En ligne]. Code de la santé publique, LEGIARTI000045404922. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922
8. Inserm [En ligne]. Bégaud B, Cortot C, Hébert JC, Hirsch F, Lachapelle L. Développement du médicament · De l'éprouvette à la pharmacie; 5 juill 2017 [cité le 8 nov 2025]. Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/medicament-developpement/>
9. spécialité pharmaceutique. Dans: Larousse Médical [En ligne]. Larousse; [cité le 8 nov 2025]. Disponible: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/sp%C3%A9cialit%C3%A9_pharmaceutique/16191
10. EM Formation Produit de Santé [En ligne]. Perroy AC. Les principaux types d'établissements pharmaceutiques - titulaire et exploitant; 30 mai 2024 [cité le 8 nov 2025]. Disponible: <https://www.emfps.fr/article/les-principaux-types-d-etablissements-pharmaceutiques---titulaire-et-exploitant>
11. ANSM [En ligne]. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments; 27 juin 2025 [cité le 8 nov 2025]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
12. European Medicines Agency [En ligne]. Marketing authorisation; [cité le 8 nov 2025]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation>
13. ICH - harmonisation for better health [En ligne]. M4 : The Common Technical Document; [cité le 8 nov 2025]. Disponible: <https://www.ich.org/page/ctd>
14. MedDRA [En ligne]. Vision for MedDRA; [cité le 8 nov 2025]. Disponible: <https://www.meddra.org/about-meddra/vision>
15. ICH guideline M4 (R4) on common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD. 2021.

16. ANSM [En ligne]. Modification d'AMM; 20 déc 2024 [cité le 8 nov 2025]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/modification-damm>
17. [En ligne]. Ministre du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. Base de Données Publique des Médicaments; [cité le 9 nov 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
18. Article R5121-149 [En ligne]. Code de la santé publique, LEGIARTI000029394874. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029394874
19. Ministère de la Santé, de la Famille, de l'Autonomie et des Personnes handicapées [En ligne]. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle; [cité le 9 nov 2025]. Disponible: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
20. Pharmacopée. Dans: Le dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie [En ligne]. 2017 [cité le 9 nov 2025]. Disponible: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Pharmacop%C3%A9e>
21. Pharmacopée Européenne. 11e édition. [En ligne]. Strasbourg : Direction européenne de la qualité du médicament et des soins en santé (EDQM); I-XX p. Disponible: <https://www.edqm.eu/fr/pharmacopeia-europeenne>
22. World Health Organization. Quality control of drugs. Geneva : World Health Organization; juill 1969 p. 99-105. (Part 1: Resolutions and decisions, annexes.).
23. Bonnemain H, Bonnemain B. Les relations entre l'industrie pharmaceutique et les pouvoirs publics en France au cours des deux derniers siècles : de la liberté à la liberté surveillée. Rev Hist Pharm. 2022;(334):239-56.
24. ANSM. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication [En ligne]. 2024. Disponible: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
25. Parlement européen. Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Journal officiel de l'Union européenne 6 nov 2001.
26. Ordre national des Pharmaciens. Pharmacien Responsable Rôle et Attributions. 2011.
27. ICH - harmonisation for better health [En ligne]. ICH. History; [cité le 10 nov 2025]. Disponible: <https://www.ich.org/page/history>
28. ICH. Overview of ICH. ICH harmonisation for better health; 2025.
29. ICH - harmonisation for better health [En ligne]. ICH. Mission; [cité le 10 nov 2025]. Disponible: <https://www.ich.org/page/mission>
30. European Commission. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) [En ligne]. 2025. Disponible: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en
31. LIDER née BARBIER P. Évolution de la base de données Stabilis® : création d'un système de cotation des publications relatives aux études de stabilité de médicaments anticancéreux. [MEMOIRE du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE]. Nancy; 2013.

32. Bonnah C. L'affaire du Stalinon et ses conséquences réglementaires, 1954-1959. Rev Prat. 15 sept 2007;57:1501-5.
33. Bonah C, Gaudillière JP. Faute, accident ou risque iatrogène?: La régulation des événements indésirables du médicament à l'aune des affaires Stalinon et Distilbène. Rev Fr Aff Soc. 1 sept 2007;(3):123-51.
34. « Stalinon »: a Therapeutic Disaster. Br Med J. 1 mars 1958;1(5069):515-515.
35. Anger JP. L'étain et les organoétains dans l'environnement. Ann Toxicol Anal. 2001;13(3):196-202.
36. Ordonnance n° 59-250 du 4 février 1959 relative à la réforme du régime de la fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du code de la santé publique. Journal officiel de la République française p. 1756-9.
37. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 10 Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. World Health Organization; 2018 p. 309-52. Rapport no 1010.
38. Gregersen E. Arrhenius equation. Dans: Britannica [En ligne]. 2025 [cité le 13 nov 2025]. Disponible: <https://www.britannica.com/science/Arrhenius-equation>
39. Sautou V. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. SFCP GERPA; 2013.
40. Herné P. La conservation des médicaments. Université de Liège; 2013.
41. ICH. STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS Q1A(R2). 2003.
42. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. STABILITY TESTING: PHOTOSTABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS Q1B. 1996.
43. ICH. STABILITY TESTING FOR NEW DOSAGE FORMS Annex to the ICH Harmonised Tripartite Guideline on Stability Testing for New Drugs and Products Q1C. 1996.
44. ICH. BRACKETING AND MATRIXING DESIGNS FOR STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS Q1D. 2002.
45. ICH. EVALUATION FOR STABILITY DATA Q1E. 2003.
46. ICH. STABILITY TESTING OF DRUG SUBSTANCES AND DRUG PRODUCTS Q1. 2025.
47. Cista Concept [En ligne]. Enceinte de stabilité ICH Modulaire grand volume; [cité le 16 nov 2025]. Disponible: <https://www.cista-concept.fr/enceinte-de-stabilite-ich-modulaire-grand-volume/>
48. Binder [En ligne]. Chambres climatiques avec éclairage pour les tests de photostabilité ICH; [cité le 16 nov 2025]. Disponible: <https://www.binder-world.com/fr-fr/produits/chambres-climatiques/chambres-climatiques-a-eclairage/chambres-de-tests-de-photostabilite>
49. PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME. GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PART I. août 2023. (PHARMACEUTICAL INSPECTION

50. Scodellaro A. Revue du processus des études de stabilité dans l'industrie pharmaceutique : de la réglementation à la réalisation et jusqu'à l'exploitation des tendances observées. Sciences pharmaceutiques. [Thèse d'exercice]. Université de Rouen; 2013.
51. Merienne C. Mesure, caractérisation et prédiction de la stabilité des médicaments. Université Lyon 1 - Claude Bernard; 2020.
52. Gold V, McNaught A, The International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), rédacteurs. The IUPAC Compendium of Chemical Terminology: The Gold Book. 5^e éd. [En ligne]. Research Triangle Park, NC : International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC); 2025 [cité le 14 nov 2025]. Disponible: <https://goldbook.iupac.org/>
53. Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, Agrawal YK. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs—A review. J Pharm Anal. juin 2014;4(3):159-65.
54. [En ligne]. OMéDIT Centre-Val-de-Loire. L'insulinothérapie -Prévenir les erreurs médicamenteuses liées aux insulines; [cité le 18 nov 2025]. Disponible: https://www.omedit-centre.fr/insuline_web_gen_web/co/2_Insulinothérapie.html
55. Arrêté du 12 novembre 2019 précisant, en application de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique [En ligne]. Code de la santé publique, JOEFTEXT000039345024 12 nov 2019. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000039393124/2022-04-19/>
56. Arrêté du 20 juillet 2022 modifiant l'arrêté du 12 novembre 2019 précisant, en application de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique [En ligne]. Code de la santé publique, JOEFTEXT000046102872 28 juill 2022. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046102872>
57. Habet S. Narrow Therapeutic Index drugs: clinical pharmacology perspective. J Pharm Pharmacol. 1 oct 2021;73(10):1285-91.
58. Article R5124-36 [En ligne]. Code de la santé publique, LEGIARTI000041721051 5 mai 2019. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038446019
59. Assurance Maladie. Chiffres-clés du médicament. nov 2024.
60. STABILIS [En ligne]. Infostab. Stabilis 4.0; [cité le 15 nov 2025]. Disponible: <https://stabilis.org/>
61. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 17th ed. Bethesda : American society of health-system pharmacists; 2013.
62. ASHP® Injectable Drug Information™: A Comprehensive Guide to Compatibility and Stability [En ligne]. ASHP; 2024 [cité le 15 nov 2025]. Disponible: <https://publications.ashp.org/view/book/9781585287444/9781585287444.xml>
63. King®Guide [En ligne]. King Guide IV Drug Compatibility and Stability; [cité le 15 nov 2025]. Disponible: <https://www.kingguide.com/>

64. Base de Données Publique des Médicaments [En ligne]. ANSM. DOLIPRANE 1000 mg, comprimé; 25 août 2025 [cité le 9 nov 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60234100/extrait#tab-rcp>
65. National Library of Medicine [En ligne]. PubChem. Acetaminophen; [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1983>
66. Qutob M, Hussein MA, Alamry KA, Rafatullah M. A review on the degradation of acetaminophen by advanced oxidation process: pathway, by-products, biotoxicity, and density functional theory calculation. *RSC Adv.* 22 juin 2022;12(29):18373-96.
67. Alatawi H, Hogan A, Albalawi I, O'Sullivan-Carroll E, Wang Y, Moore E. Fast determination of paracetamol and its hydrolytic degradation product p-aminophenol by capillary and microchip electrophoresis with contactless conductivity detection. *ELECTROPHORESIS.* avr 2022;43(7-8):857-64.
68. Dahlin DC, Miwa GT, Lu AY, Nelson SD. N-acetyl-p-benzoquinone imine: a cytochrome P-450-mediated oxidation product of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci.* mars 1984;81(5):1327-31.
69. Jallouli N, Elghniji K, Trabelsi H, Ksibi M. Photocatalytic degradation of paracetamol on TiO₂ nanoparticles and TiO₂/cellulosic fiber under UV and sunlight irradiation. *Arab J Chem.* mai 2017;10:S3640-5.
70. Moctezuma E, Leyva E, Aguilar CA, Luna RA, Montalvo C. Photocatalytic degradation of paracetamol: Intermediates and total reaction mechanism. *J Hazard Mater.* déc 2012;243:130-8.
71. Rao RN, Narasaraaju A. Rapid Separation and Determination of Process-Related Substances of Paracetamol Using Reversed-Phase HPLC with Photo Diode Array as a Detector. *Anal Sci.* févr 2006;22(2):287-92.
72. Mostafa NM. Stability indicating method for the determination of paracetamol in its pharmaceutical preparations by TLC densitometric method. *J Saudi Chem Soc.* oct 2010;14(4):341-4.
73. Pech J, Kaminski C, Markus M, Hoheisel W, Heumann R, Winck J, et al. Predictive Modeling of Drug Product Stability in Pharmaceutical Blister Packs. *Pharmaceutics.* 22 sept 2025;17(9):1233.
74. World Health Organization. Guidelines on packaging for pharmaceutical products. 2002. Rapport no 902.
75. Testeur d'étanchéité d'emballage de produits pharmaceutiques [En ligne]. Dvaci. 2022 [cité le 19 nov 2025]. Disponible: <https://www.dvaci.com/fr/testeur-detancheite-demballage-de-produits-pharmaceutiques/>
76. Patel Z, Patel C. ALU-ALU Packaging Vs ALU-PVC Blister Packaging: Waste to Value - A Comparative Analysis. *Int J Pharm Sci* [En ligne]. International Journal of Pharmaceutical Sciences; 28 mars 2025 [cité le 10 nov 2025];3. Disponible: <https://zenodo.org/doi/10.5281/zenodo.15100484>
77. Base de Données Publique des Médicaments [En ligne]. ANSM. LEVOTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable; 4 mars 2024 [cité le 9 nov 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/68416845/extrait#tab-rcp>
78. Prise en charge des hypothyroïdies chez l'adulte. 2022.

79. [En ligne]. PubChem. Levothyroxine Sodium; [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23666112>
80. Sreeramoju MK, Digenis GA, May J. Detection and Characterization of an Unknown Impurity in Levothyroxine Oral Solution Product: Implications for Formulation Development and Storage. *J Pharm Sci.* févr 2021;110(2):682-6.
81. Shabab K. Development, characterisation and assessment of chemical stability of fast dissolving oral levothyroxine films. Brighton; 2018.
82. Abdallah S, Mohamed I. Factor Affecting Photo and Thermal Stability of Levothyroxine Sodium. *Br J Pharm Res.* 10 janv 2016;10(2):1-11.
83. Hamad ML, Engen W, Morris KR. Impact of hydration state and molecular oxygen on the chemical stability of levothyroxine sodium. *Pharm Dev Technol.* 3 avr 2015;20(3):314-9.
84. Collier JW, Shah RB, Gupta A, Sayeed V, Habib MJ, Khan MA. Influence of formulation and processing factors on stability of levothyroxine sodium pentahydrate. *AAPS PharmSciTech.* juin 2010;11(2):818-25.
85. Base de Données Publique des Médicaments [En ligne]. ANSM. KARDEGIC 75 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose; 18 sept 2024 [cité le 9 nov 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/64755969/extrait#tab-rcp>
86. Steg PG. Infarctus du myocarde · Inserm, La science pour la santé [En ligne]. Inserm. 2017 [cité le 16 nov 2025]. Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/infarctus-myocarde/>
87. National Library of Medicine [En ligne]. PubChem. Aspirin lysine; [cité le 14 nov 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/91626>
88. Kamal O, Benlyamani A, Serdaoui F, Riri M, Cherif A, Hlaïbi M. Stability Studies of Lysine Acetylsalicylate (Aspirin Derivative): Mechanisms of Hydrolysis. *Open J Phys Chem.* 2012;02(02):81-7.
89. Daescu M, Iota M, Serbschi C, Ion AC, Baibarac M. The Influence of UV Light on Photodegradation of Acetylsalicylic Acid. *Int J Mol Sci.* 14 avr 2021;22(8):4046.
90. Skibinski R, Komsta L. The stability and degradation kinetics of acetylsalicylic acid in different organic solutions revisited – an UHPLC–ESI-QTOF spectrometry study. *Curr Issues Pharm Med Sci.* 1 avr 2016;29(1):39-41.
91. World Health Organization. Guidelines on packaging for pharmaceutical. 2002. Rapport no 902.
92. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 7th Edition. Pharmaceutical Press; 2012.
93. Base de Données Publique des Médicaments [En ligne]. ANSM. EFFERALGANMED 1000 mg, comprimé effervescent; 2 avr 2024 [cité le 9 nov 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67058605/extrait#tab-rcp>
94. USP. <670> Auxiliary Packaging Components [En ligne]. [cité le 9 nov 2025]. Disponible: https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M2316_03_01.html

95. gel-de-silice.com [En ligne]. Gel de silice blanc en vrac ou conditionné selon vos besoins; 16 avr 2020 [cité le 25 sept 2011]. Disponible: <https://gel-de-silice.com/boutique/gel-de-silice-blanc-en-vrac-ou-conditionne-selon-vos-besoins/>
96. Base de Données Publique des Médicaments [En ligne]. ANSM. ZYMAD 50 000 UI, solution buvable en ampoule; 23 avr 2025 [cité le 9 nov 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/69441965/extrait#tab-rcp>
97. Dubost C, Uebelhart N. L'HYPOVITAMINOSE D. Hôpitaux Universitaires de Genève; 2017.
98. Utilité clinique du dosage de la vitamine D - Rapport d'évaluation [En ligne]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1356838/fr/utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d-rapport-d-evaluation
99. [En ligne]. PubChem. Vitamin D3; [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280795>
100. Grady LT, Thakker KD. Stability of Solid Drugs: Degradation of Ergocalciferol (Vitamin D2) and Cholecalciferol (Vitamin D3) at High Humidities and Elevated Temperatures. J Pharm Sci. sept 1980;69(9):1099-102.
101. Mahmoodani F, Perera CO, Fedrizzi B, Abernethy G, Chen H. Degradation studies of cholecalciferol (vitamin D3) using HPLC-DAD, UHPLC-MS/MS and chemical derivatization. Food Chem. mars 2017;219:373-81.
102. Jones G, Vriezen D, Lohnes D, Palda V, Edwards NS. Side-chain hydroxylation of vitamin D3 and its physiological implications. Steroids. janv 1987;49(1-3):29-53.
103. Holick MF, MacLaughlin JA, Parrish JA, Anderson RR. The Photochemistry and Photobiology of Vitamin D3. Dans: Regan JD, Parrish JA, rédacteurs. The Science of Photomedicine [En ligne]. Boston, MA : Springer US; 1982 [cité le 10 nov 2025]. p. 195-218. Disponible: https://link.springer.com/10.1007/978-1-4684-8312-3_7
104. Wagner C. Le verre à usage pharmaceutique. techniques hospitalières . 743^e éd. Paris; 6 févr 2014;52-5.
105. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé [En ligne]. La Ph. Eur. publie la version révisée du chapitre général 3.2.1. Récipients de verre pour usage pharmaceutique dans Pharmed 37.3; 17 juill 2025 [cité le 10 nov 2025]. Disponible: <https://www.edqm.eu/fr/-/ph.-eur.-publishes-revised-general-chapter-3.2.1.-glass-containers-for-pharmaceutical-use-in-pharmed-37.3>
106. Base de Données Publique des Médicaments [En ligne]. ANSM. SERESTA 10 mg, comprimé; 11 juin 2025 [cité le 9 nov 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/68269975/extrait#tab-rcp>
107. [En ligne]. PubChem. Oxazepam; [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4616>
108. Han WW, Yakatan GJ, Maness DD. Kinetics and Mechanisms of Hydrolysis of 1,4-Benzodiazepines II: Oxazepam and Diazepam. J Pharm Sci. avr 1977;66(4):573-7.
109. You WD, Ye P, Yang B, Luo X, Fang J, Mai ZT, et al. Degradation of 17 Benzodiazepines by the UV/H2O2 Treatment. Front Environ Sci. 19 oct 2021;9:764841.
110. Base de Données Publique des Médicaments [En ligne]. ANSM. MACROGOL 4000 ARROW 10 g, poudre pour solution buvable en sachet; 6 juin 2023 [cité le 9 nov 2025].

111. [En ligne]. PubChem. Macrogol 4000; [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/27174>
112. Glastrup J. Stabilisation of polyethylene and polypropylene glycol through inhibition of a β -positioned hydroxyl group relative to an ether group. A study of modified triethylene and tripropylene glycols. *Polym Degrad Stab.* janv 2003;81(2):273-8.
113. Glastrup J. Degradation of polyethylene glycol. A study of the reaction mechanism in a model molecule: Tetraethylene glycol. *Polym Degrad Stab.* juin 1996;52(3):217-22.
114. Bose A, Paul S, Pandey VK, Mondal T, Das S, Mazumder S, et al. Review of Past and Contemporary Coating Technology Used In Industrial Applications. *Int J Pharm Res Appl.* 2022;7(3).
115. Salawi A. Pharmaceutical Coating and Its Different Approaches, a Review. *Polymers.* 15 août 2022;14(16):3318.
116. National Library of Medicine [En ligne]. PubChem. Apixaban; [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10182969>
117. Yassine M, Fuster L, Dévier MH, Geneste E, Pardon P, Grélard A, et al. Photodegradation of novel oral anticoagulants under sunlight irradiation in aqueous matrices. *Chemosphere.* févr 2018;193:329-36.
118. Tantawy MA, El-Ragehy NA, Hassan NY, Abdelkawy M. Stability-indicating spectrophotometric methods for determination of the anticoagulant drug apixaban in the presence of its hydrolytic degradation product. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* avr 2016;159:13-20.
119. Secrétan PH, Sadou-Yayé H, Aymes-Chodur C, Bernard M, Solgadi A, Amrani F, et al. A comprehensive study of apixaban's degradation pathways under stress conditions using liquid chromatography coupled to multistage mass spectrometry. *RSC Adv.* 2015;5(45):35586-97.
120. Base de Données Publique des Médicaments [En ligne]. ANSM. METHADONE AP-HP 20 mg/ 15 ml, sirop en récipient unidose; 17 janv 2025 [cité le 9 nov 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/61687452/extrait#tab-rcp>
121. De Wulf I, Duquet N, Puttemans K, Saevels J. ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS EN TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES - BONNES PRATIQUES EN OFFICINE. Bruxelles : Centre de Développement Scientifique des Pharmaciens;
122. Centre d'Addictovigilance de Marseille. SUIVI NATIONAL D'ADDICTOVIGILANCE DE LA MÉTHADONE. nov 2019.
123. [En ligne]. PubChem. Methadone Hydrochloride; [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14184>
124. Postigo C, Sirtori C, Oller I, Malato S, Maldonado MI, López De Alda M, et al. Photolytic and photocatalytic transformation of methadone in aqueous solutions under solar irradiation: Kinetics, characterization of major intermediate products and toxicity evaluation. *Water Res.* oct 2011;45(16):4815-26.

125. Lee D, Watson N, Whitem T. Chemical stability of morphine and methadone, and of methadone in combination with acepromazine, medetomidine or xylazine, during prolonged storage in syringes. *Aust Vet J.* août 2017;95(8):289-93.
126. Favretto D, Tucci M, Monaldi A, Ferrara SD, Miolo G. A study on photodegradation of methadone, EDDP, and other drugs of abuse in hair exposed to controlled UVB radiation. *Drug Test Anal.* juin 2014;6(S1):78-84.
127. Base de Données Publique des Médicaments [En ligne]. ANSM. AMOXICILLINE VIATRIS 1 g, comprimé dispersible; 19 sept 2025 [cité le 9 nov 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67406937/extrait#tab-rcp>
128. National Library of Medicine [En ligne]. PubChem. Amoxicillin Trihydrate; [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/62883>
129. Su S, Guo W, Yi C, Leng Y, Ma Z. Degradation of amoxicillin in aqueous solution using sulphate radicals under ultrasound irradiation. *Ultrason Sonochem.* mai 2012;19(3):469-74.
130. Trovó AG, Pupo Nogueira RF, Agüera A, Fernandez-Alba AR, Malato S. Degradation of the antibiotic amoxicillin by photo-Fenton process – Chemical and toxicological assessment. *Water Res.* janv 2011;45(3):1394-402.
131. Ellepola N, Rubasinghege G. Heterogeneous Photocatalysis of Amoxicillin under Natural Conditions and High-Intensity Light: Fate, Transformation, and Mineralogical Impacts. *Environments.* 24 juin 2022;9(7):77.
132. Hirte K, Seiwert B, Schüürmann G, Reemtsma T. New hydrolysis products of the beta-lactam antibiotic amoxicillin, their pH-dependent formation and search in municipal wastewater. *Water Res.* janv 2016;88:880-8.
133. Zhao J, Sun Y, Wu F, Shi M, Liu X. Oxidative Degradation of Amoxicillin in Aqueous Solution by Thermally Activated Persulfate. *J Chem.* 12 mars 2019;2019:1-10.
134. Habib G. Stability and Manufacturing Recommendations and Precautions for the Production of Amoxicillin and Amoxicillin/Clavulanate Finished Pharmaceutical Products [Master's Thesis]. universität Wien; 2017.
135. Base de Données Publique des Médicaments [En ligne]. ANSM. BISOPROLOL VIATRIS 5 mg, comprimé pelliculé sécable; 24 juill 2025 [cité le 9 nov 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/64791577/extrait#tab-rcp>
136. [En ligne]. PubChem. Bisoprolol Fumarate; [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281064>
137. Verma M, Pandey S, Gidwani B, Pandey RK, Shukla SS. Bisoprolol Fumarate: An Exploration on its Properties and Analytical Methods. *Palest Med Pharm J.* déc 2024;9(4):483-96.
138. Chandramore K, Sonawane S. Characterization of Degradation Products of Bisoprolol by LC-MS and In-silico Determination of Toxicity and Biological Activity Prediction of its Degradation Product: A Comprehensive Approach during Drug Development. *Int J Pharm Qual Assur.* 25 sept 2023;14(03):501-6.
139. Dulin WA. Degradation of Bisoprolol Fumarate in Tablets Formulated with Dicalcium Phosphate. *Drug Dev Ind Pharm.* janv 1995;21(4):393-409.

140. Lazarevska-Todevska E, Piponski M, Stefova M. Forced degradation studies and structural characterization of related substances of bisoprolol fumarate in finished drug product using LC-UV-MS/MS. *J Serbian Chem Soc.* 2022;87(10):1185-202.
141. Szalka M, Lubczak J, Naróg D, Laskowski M, Kaczmarek K. The Maillard reaction of bisoprolol fumarate with various reducing carbohydrates. *Eur J Pharm Sci.* août 2014;59:1-11.
142. Base de Données Publique des Médicaments [En ligne]. ANSM. ATORVASTATINE BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé; 8 janv 2025 [cité le 9 nov 2025]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/69522513/extrait#tab-rcp>
143. National Library of Medicine [En ligne]. PubChem. Atorvastatin Calcium; [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60822>
144. Krauß J, Klimt M, Luber M, Mayer P, Bracher F. Characterization of two new degradation products of atorvastatin calcium formed upon treatment with strong acids. *Beilstein J Org Chem.* 2019;15:2085-91.
145. Hoffmann M, Nowosielski M. DFT study on hydroxy acid–lactone interconversion of statins: the case of atorvastatin. *Org Biomol Chem.* 2008;6(19):3527.
146. Vukkum P, Moses Babu J, Muralikrishna R. Stress Degradation Behavior of Atorvastatin Calcium and Development of a Suitable Stability-Indicating LC Method for the Determination of Atorvastatin, its Related Impurities, and its Degradation Products. *Sci Pharm.* 2013;81(1):93-114.
147. World Health Organization. Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action. Geneva; 2003.
148. Lussier-Desrochers D, Roux J, Sparnaay C. La prise de médicaments de façon autonome pour des personnes présentant une déficience intellectuelle. *Rev Francoph Défic Intellect.* 17 nov 2014;25:24-36.
149. Lee L, Patel T, Molnar F, Seitz D. Optimisation de la pharmacothérapie chez les personnes âgées qui présentent un déficit cognitif. *Can Fam Physician Med Fam Can.* sept 2018;64(9):e366-72.
150. Le Cossec C, Sermet C, Perronnin M. Mesurer la polymédication chez les personnes âgées : impact de la méthode sur la prévalence et les classes thérapeutiques. *Quest D'économie Santé.* 2015;(213).
151. Agence nationale de l'habitat [En ligne]. Les Cahiers de l'Anah - Hors série n°5 - Spécial lutte contre l'habitat indigne; 23 oct 2024 [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://www.anah.gouv.fr/anatheque/les-cahiers-de-l-anah-hors-serie-ndeg5-special-lutte-contre-l-habitat-indigne>
152. Les services de l'État dans le Nord [En ligne]. La lutte contre l'habitat indigne; [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://www.nord.gouv.fr/Actions-de-l-Etat/Egalite-des-chances-et-politique-de-la-ville/Hebergement-acces-au-logement-renouvellement-urbain-habitat-et-transition-ecologique/Habitat/La-lutte-contre-l-habitat-indigne>
153. Fondation pour le Logement des Défavorisés. Rapport sur l'état du mal-logement en France 2025 [En ligne]. janv 2025. Rapport no 30. Disponible: <https://www.fondationpourlelogement.fr/30e-rapport-sur-letat-du-mal-logement-en-france-2025/>

154. Cha O. La santé des sans-abri. Bull Académie Natl Médecine. févr 2013;197(2):277-91.
155. Moisy M. La santé et le recours aux soins des personnes sans domicile en France en 2012. Bull Épidémiologique Hebd. 16 juin 2025;(36-37).
156. Collectif Les Morts de La Rue. Mortalité des personnes sans chez-soi en 2023. oct 2024.
157. Arnaud A, Chosidow O, Détrez M -A., Bitar D, Huber F, Foulet F, et al. Prevalences of scabies and pediculosis corporis among homeless people in the Paris region: results from two randomized cross-sectional surveys (HYTPEAC study). Br J Dermatol. janv 2016;174(1):104-12.
158. Ly TDA, Dao TL, Hoang VT, Braunstein D, Brouqui P, Lagier JC, et al. Pattern of infections in French and migrant homeless hospitalised at Marseille infectious disease units, France: A retrospective study, 2017–2018. Travel Med Infect Dis. juill 2020;36:101768.
159. Laporte A, Chauvin P. LA SANTÉ MENTALE ET LES ADDICTIONS CHEZ LES PERSONNES SANS LOGEMENT PERSONNEL D'ILE-DE-FRANCE. Observatoire du Samu Social de Paris; janv 2010.
160. Comment isoler sa maison ? ADEME; 2024.
161. [En ligne]. Moisissure - HUG; [cité le 19 nov 2025]. Disponible: <https://www.hug.ch/atlas-sante/pathologie/moisissure>
162. Barlett FC. Remembering: A Study in Experimentam and Social Psychology. Cambridge University Press; 1932.
163. Braun M, Martiny S, Bruckmüller S. From serial reproduction to serial communication: transmission of the focus of comparison in lay communication about gender inequality. Hum Commun Res. 21 déc 2022;49(1):35-46.
164. Article L1111-2 [En ligne]. Code de la santé publique, LEGIARTI000041721051. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721051
165. Janson C, Lööf T, Telg G, Stratelis G, Nilsson F. Difference in resistance to humidity between commonly used dry powder inhalers: an in vitro study. Npj Prim Care Respir Med. 17 nov 2016;26(1):16053.
166. Maggi L. Influence of the moisture on the performance of a new dry powder inhaler. Int J Pharm. 15 janv 1999;177(1):83-91.
167. Radivojev S, Pinto JT, Fröhlich E, Paudel A. Insights into DPI sensitivity to humidity: An integrated in-vitro-in-silico risk-assessment. J Drug Deliv Sci Technol. août 2019;52:803-17.
168. ANSM. Bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain. 2014.
169. Haynes JD. Worldwide Virtual Temperatures for Product Stability Testing. J Pharm Sci. juin 1971;60(6):927-9.
170. USP. <659> Packaging and Storage Requirements [En ligne]. 2024 [cité le 11 nov 2025]. Disponible: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/659_rb_notice.pdf

171. USP. <1079> Risks and Mitigation Strategies for the Storage and Transportation of Finished Products [En ligne]. 2017 [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/supply-chain/apec-toolkit/USP%20GC1079.pdf>
172. Association des pharmaciens suisses de l'administration des hôpitaux. Recommandations de la GSASA pour le stockage des médicaments à température ambiante en cas de vague de chaleur. 2021.
173. Herzog R. Trau keine über 25... Über Lagertemperaturen in Apotheken: nachgedacht und nachgerechnet. DAZ. 39;(39):42.
174. Pompeo C, Gueret C. CONDUCTIVITE THERMIQUE DES MATERIAUX. CENTRE SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE DU BATIMENT; 2000.
175. Holimaker [En ligne]. ABS : Propriétés, Applications et Résistance aux Chocs; 11 sept 2025 [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://holimaker.fr/abs-proprietes-applications-et-resistance-aux-chocs/>
176. Prorisk [En ligne]. Armoire d'infirmier vide en résine ABS 1 porte; [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://www.prorisk.fr/trousses-et-armoires-de-secours/contenants-vides/armoires-a-pharmacie-vides/p-153-armoire-infirmier-abs.html>
177. Securimed [En ligne]. Armoire à pharmacie en ABS 2 portes - vide; [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://www.securimed.fr/armoire-plastique.html>
178. L5211-1 [En ligne]. Code de la Santé Publique, LEGIARTI000046126069. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046126069
179. Boîtes-de-rangement.com [En ligne]. Boîte à pharmacie; [cité le 11 nov 2025]. Disponible: https://www.cepos.fr/produit/boite-a-pharmacie/?srsltid=AfmBOorKZ2wpBggNICLxE_SUJp_-3Mow9Lw3iYOy4MyQB8P2BcCJUjpo
180. Facon Médical [En ligne]. Armoire à pharmacie 1 porte métal; [cité le 19 nov 2025]. Disponible: <https://faconmedical.fr/armoire-a-pharmacie-1-porte-metal-p277>
181. Thermtest instruments [En ligne]. Thermal Resistance & Thermal Conductivity of Textiles; [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://thermtest.com/application/thermal-resistance-thermal-conductivity-of-textiles>
182. Code de Déontologie des Pharmacies. Code de la Santé Publique. Sect. Livre II - Titre III - Chapitre V 1995.
183. Revol M. L'UTILISATION DE PICTOGRAMMES POUR AMELIORER LA COMMUNICATION PATIENT PHARMACIEN [Thèse d'exercice]. Lyon 1 - Claude Bernard; 2016.
184. Paivio A. Imagery and verbal processes. Holt, Rinehart and Winston. [En ligne]. 1971. Disponible: <https://archive.org/details/imageryverbalpro0000paiv/page/n3/mode/2up>
185. Paivio A. Mental Representations [En ligne]. Oxford University Press; 1990 [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780195066661.001.0001/acprof-9780195066661>
186. Sous-section 1 : Dispositions générales. (Articles R5121-137 à R5121-142) - Légifrance [En ligne]. Code de Santé Publique. Disponible:

187. Parlement européen. Directive Européenne n°92-27 du 31 mars 1992, concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain. Journal officiel de l'Union européenne.
188. ANSM. Etiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide (hors homeopathie). ANSM; janv 2018.
189. SUR LA BOÎTE DE MÉDICAMENT, QUE TROUVE-T-ON ?
190. Arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits [En ligne]. Journal officiel de la République Française, JORFTEXT000019563838 8 août 2008. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000019563838>
191. VIDAL [En ligne]. Paitraud D. Médicaments à risque pour la sécurité routière : les pictogrammes sur les boîtes s'avèrent insuffisants; 1 sept 2016 [cité le 19 nov 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/actualites/19940-medicaments-a-risque-pour-la-securite-routiere-les-pictogrammes-sur-les-boites-s-averent-insuffisants.html>
192. Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits [En ligne]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000034429407>
193. VIDAL [En ligne]. Paitraud D. Grossesse : les boîtes de médicaments à risque arborent le pictogramme; 16 oct 2017 [cité le 19 nov 2025]. Disponible: <https://www.vidal.fr/actualites/22262-grossesse-les-boites-de-medicaments-a-risque-arborent-le-pictogramme-femmes-enceintes.html>
194. Organisation internationale de normalisation. ISO 15223-1:2021 [En ligne]. 2021 [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://www.iso.org/fr/standard/77326.html>
195. Parlement européen. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.) [En ligne]. Journal officiel de l'Union européenne. Disponible: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj?locale=fr>
196. [En ligne]. OMéDIT Centre-Val-de-Loire. Symboles concernant le stockage et la conservation des DM; mars 2024 [cité le 19 nov 2025]. Disponible: https://www.omedit-centre.fr/Symboles_DM/co/3_-_Symboles_concernant_la_conservation_des_DM.html
197. [En ligne]. Assurance Maladie. Le bilan partagé de médication : l'accompagnement pharmaceutique des patients âgés polymédiqués; 26 févr 2025 [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://www.ameli.fr/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/bilan-partage-medication>
198. Bilan Partagé de Médication [En ligne]. OMEDIT Pays de la Loire. 2021 [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/lien-ville-hopital/pharmacie-clinique/accompagnements-pharmaceutiques-ville/bilan-partage-de-medication/>
199. Arrêté du 31 mars 2022 portant approbation de la Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie [En ligne].

200. Pinel A. La PDA en officine à destination des établissements médico-sociaux [Thèse d'exercice]. Université de Clermont Auvergne; 2021.
201. Santini C, Le Hir C, Lo-Gatto V, Poitou P, Chaumeil JC. Séance thématique - Qualité, sécurité et bon usage du médicament : le rôle du conditionnement pharmaceutique [En ligne]. 2003. Disponible: <https://www.em-consulte.com/revue/PHARMA/61/5/table-des-matieres/>
202. Megerlin F, Vion D, Begue D. Le droit du reconditionnement des médicaments au profit des patients : entre Charybde et Scylla. *Médecine Droit*. 1 janv 2009;2009(94):17-23.
203. Veran A. Préparation des doses à administrer : quelle réglementation ? [En ligne]. HOUDART & ASSOCIÉS. 2019 [cité le 13 nov 2025]. Disponible: <https://www.houdart.org/preparation-des-doses-a-administrer-rien-de-nouveau-a-l-horizon/>
204. Committee of Experts on Quality and Safety Standards in Pharmaceutical Practices and Pharmaceutical Care. AUTOMATED DOSE DISPENSING (ADD) Guidelines on best practice for the ADD process, and care and safety of patients. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM); 2018.
205. Church C, Smith J. How stable are medicines moved from original packs into compliance aids? *Pharm J*. 21 janv 2006;276:75-81.
206. ARS Centre-Val-de-Loire, OMéDIT Centre-Val-de-Loire. Les Bonnes Pratiques de réalisation des Piluliers dans les établissements sanitaires. 2015.
207. ARS Provence-Alpes-Côte-d'Azur. Guide pour la préparation des doses à administrer (PDA) en Ehpad et autres établissements médico-sociaux. 2017.
208. Académie nationale de Pharmacie. La préparation des doses à administrer - PDA : la nécessaire évolution des pratiques de dispensation du médicament. 2013.
209. Prescrire [En ligne]. À propos du Palmarès du conditionnement; [cité le 11 nov 2025]. Disponible: <https://www.prescrire.org/palmares-prescrire/a-propos-du-palmares-du-conditionnement>
210. Wiegand AG [En ligne]. MediDistributeur 41/49; [cité le 12 nov 2025]. Disponible: <https://www.wiegand.ch/fr/p/medidistributeur-41-49/41-49>
211. Matériel Médical [En ligne]. { skeepers-Widget-Wrapper-Bdae940c-6469-45e6-8c51-3d5527375a2a { Display: Pilulier semainier Pilbox Tempo; [cité le 12 nov 2025]. Disponible: https://www.materielmedical.fr/www.materielmedical.fr/15949-pilulier-semainier-pilbox-tempo.html?srsId=AfmBOoqf6CnG6grCU_ZWec2fiOEbPtVHjSvnjX3Faymge7G5oKt-QSa
212. Matériel Médical [En ligne]. Pilulier semainier Pilbox Liberty; [cité le 12 nov 2025]. Disponible: https://www.materielmedical.fr/www.materielmedical.fr/15953-pilulier-semainier-pilbox-liberty.html?srsId=AfmBOOpTtUBYNrW5oNX8_sV3GozWkcQXLCcfNga_lhBafQnc5C726FGZ
213. Securimed [En ligne]. Pilulier semainier Pilbox Classic; [cité le 12 nov 2025]. Disponible: <https://www.securimed.fr/pilulier-semainier-pilbox-classic.html>

214. Pharmacie populaire. Faciliter la prise de médicaments grâce au semainier [En ligne]. 2021 [cité le 9 nov 2025]. Disponible: <https://www.santemieuxetre.ch/2021/04/01/faciliter-la-prise-de-medicaments-grace-au-semainier/>
215. Pharmaceutical Society of Australia. Dose Administration Aids. juill 2007. (Guidelines and standards for pharmacists).
216. Lagrange F. Déconditionnement et stabilité des formes orales sèches solides : états des connaissances. Ann Pharm Fr. nov 2010;68(6):332-58.
217. Cour des cpmptes. LA DÉLIVRANCE À L'UNITÉ DES MÉDICAMENTS. nov 2025.
218. CNOP [En ligne]. Ordre national des Pharmaciens. Autorisation de dispensation à l'unité pour les médicaments antibactériens à usage systémique; 12 mars 2022 [cité le 17 nov 2025]. Disponible: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/autorisation-de-dispensation-a-l-unite-pour-les-medicaments-antibacteriens-a-usage-systemique>
219. Ministère de la Santé et des Sports. RECOMMANDATIONS « CANICULE » : MÉDICAMENTS ET CHALEUR. 2009.
220. ANSM [En ligne]. Dossier thématique - Votre traitement en cas de fortes chaleurs; 3 juill 2025 [cité le 17 nov 2025]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/produits-de-sante-cosmetiques-et-tatouages-en-ete-adoptez-les-bons-reflexes/le-point-sur-vos-traitements>
221. UFC-Que Choisir [En ligne]. Maleysson F, Vennetier P, Théry G. Médicaments périmés - Encore actifs longtemps après; 19 sept 2024 [cité le 17 nov 2025]. Disponible: <https://www.quechoisir.org/enquete-medicaments-perimes-encore-actifs-longtemps-apres-n131086/>

Annexe 1 : Enquête réalisée dans le cadre de cette thèse auprès de pharmaciens d'officine exerçant en France.



Merci d'avoir accepté de vous prêter au jeu de ce questionnaire ; ses questions ne sont pas ouvertes afin d'obtenir des réponses facilement qualifiables.

Laissez vous guider, cela ne devrait vous prendre que 5 minutes maximum. A la fin du questionnaire, merci de cliquer "Envoyer" sans quoi vos réponses ne pourront pas être prises en compte.

Il s'adresse aux pharmaciens diplômés exerçant en France ou ayant exercé ces cinq dernières années.

Les médicaments évoqués ne sont pas thermosensibles, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas à conserver en respectant la chaîne du froid.

Partie A: Public cible

A1. Je certifie sur l'honneur être pharmacien et exercer (ou avoir exercé durant ces cinq dernières années) en France.

Oui ☐

Non ☐



Partie B: L'état de mes connaissances sur la conservation des médicaments

- B1.** Je considère disposer de connaissances suffisantes sur la conservation des médicaments : je suis donc en capacité d'identifier les spécificités et les risques associés pour la conservation de chaque spécialité.

Cela signifie que je saurai identifier pour tout médicament que je suis amené à dispenser, ses dispositions spécifiques de conservation, les effets de l'environnement sur cette spécialité et l'impact final possible sur la réussite thérapeutique (Le patient disposera in fine d'une dose dans la fenêtre thérapeutique efficace).

Exemple : je sais dire quel est l'effet de l'humidité sur une statine ; de l'oxygène sur le paracétamol ; de la lumière sur le bisoprolol.

Graduez votre réponse avec les bornes suivantes : 1 équivalant à "Pas du tout" et 5 à "Absolument".

1	☐
2	☐
3	☐
4	☐
5	☐

- B2.** Dans l'éventualité d'une question précise sur la conservation d'un produit, je sais par quelle(s) source(s) fiable(s) je pourrais obtenir l'information recherchée.

Lesdites informations sont les dispositions spécifiques de conservation, les effets de l'environnement sur cette spécialité et l'impact final possible sur la réussite thérapeutique.

Exemple : je sais rechercher une source scientifique acceptée pour convenir de la dégradation liée à l'humidité sur une statine ; l'oxygène sur le paracétamol ; la lumière sur le bisoprolol.

Graduez votre réponse avec les bornes suivantes : 1 équivalant à "Pas du tout" et 5 à "Absolument".

1	☐
2	☐
3	☐
4	☐
5	☐



B3. Je devrais disposer de plus d'informations et/ou d'une formation spécifique sur le respect de la conservation des médicaments et sur les effets possibles en cas de non-respect de ces conditions.

Graduez votre réponse avec les bornes suivantes : 1 équivalant à "Pas du tout" et 5 à "Absolument".

1 ☐

2 ☐

3 ☐

4 ☐

5 ☐

Partie C: Ma pratique actuelle en lien avec cette problématique et ses perspectives d'évolution.

C1. Je sais identifier les patients cibles pour lesquels le non-respect des conditions de conservation pourrait être plus probable.

Cela signifie que je saurai énoncer quels sont les facteurs principaux qui amènent un patient à ne pas respecter les conditions de stockage théoriques de chaque médicament.

Oui ☐

Non ☐

C2. L'identification de ces patients passe obligatoirement par un acte pharmaceutique à domicile et une appréciation de leurs conditions de vie.

Oui ☐

Non ☐

C3. Je mets en garde sur le non-respect des conditions de conservation des médicaments non thermosensibles.

Graduez votre réponse : 1 pour "Jamais"; 2 pour "Très épisodiquement dans ma carrière"; 3 pour "Moins d'une fois par an"; 4 pour "Moins d'une fois par mois"; 5 pour "Régulièrement"

1 ☐

2 ☐

3 ☐

4 ☐

5 ☐



C4. Je suis convaincu de l'importance de la "bonne" conservation des médicaments comme un des facteurs de la réussite thérapeutique.

Oui ☐

Non ☐

Je ne dispose pas d'assez de connaissances sur le sujet pour me positionner. ☐

C5. Je serais prêt, en considérant une rémunération adaptée et un niveau de formation suffisant, à accompagner mes patients dans le respect des conditions de conservation des médicaments.

Oui ☐

Non ☐

Je vous remercie de nouveau sincèrement d'avoir pris le temps de répondre à cette enquête qui sera sans conteste très utile pour mon travail de thèse.

SERMENT DE GALIEN



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signature de l'étudiant(e) et du Président du jury

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : MEGRET
Prénom : Constantin

Titre de la thèse :
IMPORTANCE DU RESPECT DES MODALITES DE CONSERVATION DES
MEDICAMENTS PAR LES PATIENTS :
DES ETUDES DE STABILITE MENEES PAR L'INDUSTRIEL A L'ACCOMPAGNEMENT
PAR LE PHARMACIEN, FACTEURS ESSENTIELS A LA REUSSITE THERAPEUTIQUE

Mots-clés : Dégradation des médicaments ; études de stabilité ; législation pharmaceutique, modalités de conservation, facteurs de risques, accompagnement du patient, amélioration de la prise en charge.

Résumé : Le médicament doit sans aucun doute être considéré comme un produit subissant des phénomènes de dégradation au cours du temps, cela en interaction avec les facteurs environnementaux du lieu où il est stocké. La connaissance du produit par les industriels tout au long du cycle de vie ainsi que les études de stabilité réalisées en vue d'une demande d'autorisation médicament permettent de prédire sa tendance d'évolution et de définir des précautions de conservation spécifiques et adaptées.

L'enjeu est grand à ce sujet pour le pharmacien, étant automatiquement identifié comme le spécialiste de la question. En l'absence d'une réglementation et d'une base de données existantes, ce travail permet de fournir à la profession une analyse du risque intrinsèque des spécialités les plus prescrites en France. Il y est ensuite défini des facteurs de risque théoriques qui amènent un patient à mal conserver son traitement. Dans un derniers temps, cette thèse vise à apporter des solutions pratiques pour assurer ces prérogatives avec comme objectif la réussite thérapeutique souhaitée par tous.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Pr. Bertrand DECAUDIN,
Professeur des Universités, Premier vice-président, Université de Lille
Praticien Hospitalier, CHU de Lille

Assesseur, Directeur, conseiller de thèse : Madame le Dr. Hélène LEHMANN,
Maître des Conférences des Université-HDR, Université de Lille

Membres extérieurs :
Madame le Dr. Samira NEHARI,
Pharmacien adjoint de l'industrie, DELPHARM LILLE

Monsieur le Dr. Geoffrey PAWLAK,
Pharmacien adjoint sapeur-pompier, SDIS du Nord