

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 21

LES MÉDICAMENTS ENTAMÉS
ETUDE DANS LES MÉNAGES DE LA VILLE DE SALÉ

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Yasmine RBAH
Née le 03 juillet 1989 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

MOTS CLES : Médicaments entamés – Stabilité – Conservation – Délai d'utilisation– Enquête

JURY

| | |
|---|-------------------|
| Mr. A. BELMEKKI Professeur d'Hématologie | PRESIDENT |
| Mr. A. LAATIRIS Professeur de Pharmacie Galénique | RAPPORTEUR |
| Mme. S. EL HAMZAOUI Professeur de Microbiologie | } JUGES |
| Mme. S. TELLAL Professeur de Biochimie | |
| Mr. M. BOUATIA Professeur de Chimie Analytique | |

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَلِّ عَلَى اللَّهِ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

| | |
|--------------------------|-----------------------------|
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

| | |
|-------------------------|----------------------|
| Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
|-------------------------|----------------------|

Novembre 1983

| | |
|-------------------------------|--------------|
| Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |
|-------------------------------|--------------|

Décembre 1984

| | |
|--------------------------|---|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| Pr. SETTAF Abdellatif | pathologie Chirurgicale |

Novembre et Décembre 1985

| | |
|---------------------------------------|-------------------------|
| Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| Pr. BENSALID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie

Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie

Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*

Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie

Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie

Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

| | |
|---------------------------------|--|
| Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie – chimie |
| Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| Pr. BARKYOU Malika | Histologie-Embryologie |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie – chimie |
| Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootchnie |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| Pr. HAMZAOUI Laila | Biophysique |
| Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biologie moléculaire |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| Pr. REDHA Ahlam | Chimie |
| Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces

À ma tante Fatna, à ma mère et à mon père,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

À mon frère Wassim, et ma sœur Majda

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

À mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses à mes chers cousins cousines,

Aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste valeur, le respect et l'estime que je vous dois.

À toute ma famille,

Que ce travail soit le témoignage de mon respect avec mes souhaits de bonheur pour vous tous. Que dieu vous procure santé, bonheur et succès.

***À mes amis de toujours, Meryem, Nazha, Kawtar, Siham,
Maha,***

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

***À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ
A L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL À TOUS
CEUX QUE J'AI OMIS DE CITER.***



Remerciements

A notre maître et président de thèse
Monsieur le Professeur Abdelkader BELMEKKI
Professeur d'Hématologie

Nous sommes très honorés de vous avoir comme président du jury de notre thèse. Veuillez, monsieur le professeur, trouver dans ce travail l'expression de notre sincère considération et de notre profond respect.

A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Abdelkader LAATIRIS
Professeur de Pharmacie Galénique

Vous m'avez toujours accueilli et encouragé avec bienveillance et compréhension, c'est à vous que revient tout le mérite de cette thèse ; J'ai été profondément touché par votre rigueur scientifique et votre précieuse attention ; Je garderai pour toujours de vous la meilleure des impressions.

Veillez trouver ici, mon cher professeur, l'expression de ma grande reconnaissance, de mes vifs remerciements, de ma profonde estime et de ma gratitude.

A notre maître et juge de thèse
Madame le Professeur Saida TELLAL
Professeur de Biochimie

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury. Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez trouver, chère Maître, le témoignage de notre grande Reconnaissance et de notre profond respect.

A notre maître et juge de thèse
Madame le Professeur Sakina ELHAMZAOUI
Professeur de microbiologie

Je tiens à vous exprimer ici mes sincères remerciements pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce modeste travail ; La richesse de votre savoir, votre esprit de synthèse et votre ardeur ont toujours suscité l'admiration de vos étudiants ; Veuillez trouver, dans ce travail, le témoignage de ma haute considération et de mon profond respect.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Mustapha Bouatia
Professeur de chimie analytique

Je vous remercie chaleureusement pour le privilège que vous m'avez accordé en siégeant parmi mon jury ; J'ai pour vous le respect d'admiration qu'imposent votre compétence et vos qualités humaines ; Permettez-moi, cher maître, de vous exprimer mon immense reconnaissance et ma respectueuse estime.

Liste des abréviations

- USP** : L'United States Pharmacopeia
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ICH** : The International Conference on Harmonisation
- EMA** : Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- FDA** : Food and Drug Administration
- HR** : Humidité Relative
- ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : La date de péremption d'un médicament précédée par la mention « à utiliser avant»..... | 12 |
| Figure 2 : Flacon ambré pour les préparations liquides | 38 |
| Figure 3 : La boîte d'un médicament | 40 |
| Figure 4 : Les pictogrammes de la conservation des médicaments | 41 |
| Figure 5 : Armoire à pharmacie | 44 |
| Figure 6 : Répartition du pourcentage des personnes interrogées en fonction du sexe..... | 56 |
| Figure 7 : Répartition du pourcentage des personnes interrogées en fonction de l'âge..... | 57 |
| Figure 8 : Répartition des pourcentages des personnes interrogées en fonction du niveau d'étude | 57 |
| Figure 9 : L'estimation de la conservation correcte des médicaments au foyer..... | 58 |
| Figure 10 : L'emplacement des médicaments au foyer des personnes interrogées | 59 |
| Figure 11 : Les endroits de conservation des médicaments entamés | 60 |
| Figure 12 : L'emplacement des comprimés, capsules et gélules au foyer | 62 |
| Figure 13 : L'emplacement des suppositoires, ovules au foyer des personnes interrogées | 62 |
| Figure 14 : L'emplacement des sirops, suspensions au foyer des personnes interrogées | 63 |
| Figure 15 : L'emplacement des pommades, des crèmes et des gels au foyer des personnes interrogées..... | 63 |
| Figure 16 : L'emplacement des collyres au foyer des personnes interrogées | 64 |
| Figure 17 : L'emplacement des pommades ophtalmiques au foyer des personnes interrogées .. | 64 |
| Figure 18 : L'emplacement des injectables au foyer des personnes interrogées | 65 |

| | |
|---|----|
| Figure 19 : L'emplacement des liquides externes au foyer des personnes interrogées..... | 65 |
| Figure 20 : La recherche des informations sur les conditions de conservation | 66 |
| Figure 21 : La source d'information des personnes interrogées | 66 |
| Figure 22 : Le rangement du médicament dans sa boîte d'origine | 67 |
| Figure 23 : L'écriture de la date d'ouverture du médicament sur l'emballage..... | 67 |
| Figure 24 : La réutilisation des médicaments entamés à la fin du traitement..... | 68 |
| Figure 25 : La vérification de la date de péremption par les personnes interrogées..... | 69 |
| Figure 26 : La durée de conservation des comprimés, des gélules et des capsules entamés..... | 69 |
| Figure 27 : La durée de conservation des sirops et des suspensions entamés | 70 |
| Figure 28 : La durée de conservation des pommades, des crèmes et des gels entamés | 70 |
| Figure 29 : La durée de conservation des collyres entamés | 71 |
| Figure 30 : La durée de conservation des suppositoires et des ovules entamés | 71 |
| Figure 31 : La durée de conservation des liquides externes | 72 |
| Figure 32 : La connaissance sur la stabilité des médicaments..... | 72 |
| Figure 33 : La connaissance de la population sur les formes galéniques les plus stables..... | 73 |
| Figure 34 : La connaissance de la population sur les formes galéniques les moins stables..... | 74 |
| Figure 35 : La connaissance des personnes interrogées sur la stabilité des médicaments après ouverture | 76 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Principaux objectifs des études de stabilité..... | 7 |
| Tableau 2 : Caractéristiques des différentes zones climatiques selon l'OMS | 10 |
| Tableau 3 : Exemple de protocole d'études de stabilité pour les zones I et II | 10 |
| Tableau 4 : Les températures de stockage définies par la Pharmacopée Européenne | 36 |
| Tableau 5 : Répartition du nombre des personnes interrogées en fonction de l'âge | 56 |
| Tableau 6 : La disposition d'une armoire à pharmacie au foyer | 60 |
| Tableau 7 : L'emplacement de l'armoire à pharmacie chez les personnes interrogées..... | 61 |
| Tableau 8 : Les médicaments entamés conservés par les participants..... | 61 |
| Tableau 9 : les formes galéniques utilisées après la fin du traitement par les personnes interrogées..... | 68 |
| Tableau 10 : Connaissance sur les conditions optimales de conservations des médicaments | 75 |



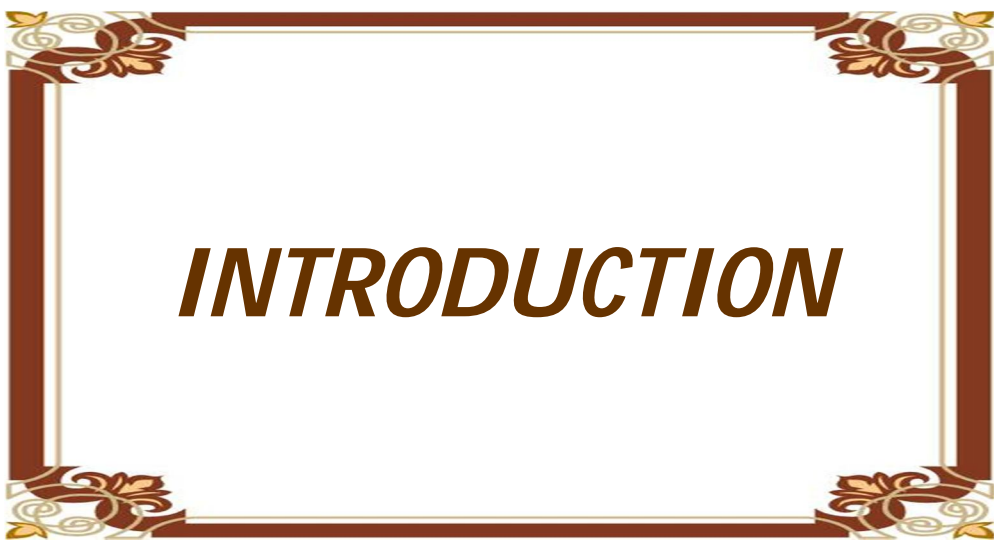
Sommaire

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION..... | 1 |
| PARTIE THEORIQUE | 4 |
| I. La stabilité des médicaments..... | 5 |
| 1.1 Les types de stabilité..... | 5 |
| 1.1.1 La stabilité chimique..... | 5 |
| 1.1.2 La stabilité physique | 6 |
| 1.1.3 La stabilité microbiologique..... | 6 |
| 1.2 Les études de stabilité | 6 |
| 1.2.1 Objectifs des études de stabilité | 7 |
| 1.2.2 Directives internationales..... | 8 |
| 1.2.3 Les types d'études de stabilité..... | 8 |
| 1.2.3.1 Etudes de dégradation accélérée | 9 |
| 1.2.3.2 Etudes de stabilité en temps réel (à long terme) | 9 |
| 1.2.3.3 Etudes de stabilité intermédiaires | 9 |
| II. La date de péremption | 12 |
| 2.1 Définition | 12 |
| 2.2 Estimation de la date de péremption..... | 13 |
| 2.3 Les médicaments périmés | 15 |
| III. La dégradation des médicaments : | 17 |
| 3.1. La dégradation chimique : | 17 |
| 3.1.1 L'hydrolyse : | 17 |
| 3.1.2 L'oxydation : | 18 |
| 3.1.3 La photo-dégradation : | 20 |
| 3.2. La dégradation physique : | 20 |
| 3.3. La contamination microbienne : | 21 |
| IV. Les facteurs influençant la stabilité des médicaments : | 23 |
| 4.1 La température..... | 23 |
| 4.2 La lumière | 24 |
| 4.3 L'humidité..... | 24 |

| | | |
|---------|--|----|
| 4.4 | L'air..... | 24 |
| 4.5 | Le pH..... | 25 |
| 4.6 | Le solvant..... | 25 |
| 4.7 | Les excipients..... | 25 |
| V. | Les formes galéniques et stabilité..... | 26 |
| 5.1 | La forme galénique..... | 26 |
| 5.1.1 | Définition..... | 26 |
| 5.1.2 | Le choix de la forme galénique..... | 26 |
| 5.1.3 | Les formes galéniques :..... | 27 |
| 5.1.3.1 | Les formes solides..... | 27 |
| 5.1.3.2 | Les formes semi-solides :..... | 28 |
| 5.1.3.3 | Les formes liquides :..... | 29 |
| 5.2 | L'instabilité des formes galéniques..... | 30 |
| 5.2.1 | Les formes solides :..... | 31 |
| 5.2.1.1 | Les comprimés :..... | 31 |
| 5.2.1.2 | Les comprimés effervescents..... | 31 |
| 5.2.1.3 | Les capsules..... | 31 |
| 5.2.1.4 | Les poudres et les granulés..... | 31 |
| 5.2.2 | Les formes semi-solides..... | 32 |
| 5.2.2.1 | Les crèmes..... | 32 |
| 5.2.2.2 | Les pommades..... | 32 |
| 5.2.2.3 | Les pâtes :..... | 32 |
| 5.2.2.4 | Les gels :..... | 32 |
| 5.2.2.5 | Les suppositoires..... | 32 |
| 5.2.3 | Les formes liquides..... | 33 |
| 5.2.3.1 | Les solutions et les sirops..... | 33 |
| 5.2.3.2 | Les émulsions..... | 33 |
| 5.2.3.3 | Les suspensions..... | 33 |
| 5.2.3.4 | Les liquides stériles..... | 34 |
| VI. | La conservation des médicaments..... | 35 |

| | | |
|-----------------------|---|----|
| 6.1 | Les conditions de conservation | 35 |
| 1.1.1. | La température..... | 35 |
| 1.1.2. | L'humidité..... | 37 |
| 1.1.3. | La lumière | 38 |
| 6.2 | Les conditions de conservation sur le conditionnement | 39 |
| 6.2.1 | Le conditionnement du médicament..... | 39 |
| 6.2.2 | Les conditions de conservation sur l'emballage :..... | 40 |
| 6.2.3 | La notice et information sur la conservation..... | 41 |
| 6.3 | Lieu de conservation des médicaments..... | 43 |
| 6.3.1 | Où conserver les médicaments | 43 |
| 6.3.2 | L'armoire à pharmacie | 43 |
| VII. | La conservation des médicaments entamés : | 46 |
| 7.1 | Le délai d'utilisation des formes solides : | 46 |
| 7.2 | Le délai d'utilisation des formes liquides : | 47 |
| 7.2.1 | Les formes liquides orales :..... | 47 |
| 7.2.2 | Les formes liquides à usage externe : | 47 |
| 7.3 | Le délai d'utilisation des formes semi-solides | 48 |
| 7.4 | Le délai d'utilisation des formes ophtalmiques, auriculaires et nasales | 48 |
| 7.4.1 | Les formes ophtalmiques | 48 |
| 7.4.2 | Les formes nasales et auriculaires | 49 |
| 7.5 | Le délai d'utilisation des formes injectables | 49 |
| VIII. | Le rôle du pharmacien dans l'information du patient : | 50 |
| IX. | Règles pour la conservation des médicaments à la maison : | 51 |
| PARTIE PRATIQUE | | 53 |
| I. | Introduction | 54 |
| II. | Matériels et méthodes..... | 55 |
| 2.1 | Type d'étude..... | 55 |
| 2.2 | Critères d'inclusion et d'exclusion : | 55 |
| 2.3 | Modalités de recueil des données : | 55 |
| 2.4 | Analyse des données : | 55 |

| | |
|-------------------------|----|
| III. Résultats..... | 56 |
| IV. Discussion :..... | 77 |
| LIMITES DE L'ETUDE..... | 82 |
| CONCLUSION..... | 84 |
| RESUMES | |
| ANNEXES | |
| BIBLIOGRAPHIE | |



INTRODUCTION

Au fil des années le médicament est devenu un outil thérapeutique de premier choix [1], il n'est pas un produit de consommation comme les autres. Sa qualité est assurée à toutes les étapes de sa vie, de sa conception à sa dispensation [2].

Les médicaments sont des produits sensibles : l'humidité, la lumière ou une température de conservation trop élevée ou trop basse peuvent influencer la qualité. Il peut en résulter une diminution, voire une perte de l'efficacité ou une atteinte à la santé par des produits de dégradation.

La stabilité d'un médicament est l'un des critères de qualité les plus importants pour un médicament. Elle garantit la sécurité prescrite par la loi pour la commercialisation des médicaments et la qualité exigée pendant toute la durée de validité, c.-à-d. depuis le moment de la fabrication du produit jusqu'à son utilisation par le patient. Pour le pharmacien, il y a obligation, lors de la dispensation d'un médicament, de rendre attentif le patient aux conditions adéquates de stockage.

Une conservation idoine est donc indispensable et garantit que les médicaments seront sûrs, efficaces et irréprochables en ce qui concerne leur qualité jusqu'au moment de leur utilisation [3]. L'efficacité des médicaments n'est garantie que si les conditions de conservation sont respectées. Elles sont essentielles au bon usage du médicament : par exemple, la date de péremption et la durée de conservation, une fois le produit entamé (tels les collyres et sirops) sont à respecter [4].

La conservation des médicaments dans les ménages est largement pratiquée dans les pays du tiers monde. Des études réalisées ailleurs dans le monde (Jassim A. et al., Kumar, P. et al.) ont montré que les médicaments sont conservés de façon inappropriée dans les ménages [5][6].

Dans ce sens, nous avons décidé de mener une enquête sur les médicaments entamés dans les ménages.

Notre travail sera organisé en deux parties :

- Partie théorique : Cette partie comprendra des généralités sur la stabilité des médicaments, la dégradation et la conservation des médicaments.

- Partie pratique : Cette partie sera réservée à notre travail qui porte sur une enquête réalisée auprès de la population de la ville de Salé sur les médicaments entamés.



PARTIE THEORIQUE

I. La stabilité des médicaments

La stabilité d'un médicament peut être définie comme son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées, pendant toute sa durée de validité [7]. La stabilité stipule qu'un médicament est considéré comme pratiquement stable lorsque sur un laps de temps déterminé, ses propriétés essentielles ne changent pas ou le font dans des proportions tolérables [8].

L'United States Pharmacopea (USP) définit la stabilité d'un produit comme étant son aptitude à conserver, dans les limites fixées et durant toute la période de stockage et d'utilisation, les propriétés et les caractéristiques qu'il possédait au moment de sa fabrication [9].

L'USP définit 5 types de stabilité :

- La stabilité chimique : caractérisée par le fait que chaque substance active conserve son intégrité chimique et son activité dans les limites fixées.
- La stabilité physique : assurée par le maintien des propriétés physique initiales, y compris l'aspect, la saveur, l'uniformité, ainsi que la dissolution et pouvoir de remise en suspension.
- La stabilité microbiologique : réside dans le maintien de la stérilité ou de la résistance au développement microbien dans les limites spécifiées. Les agents antimicrobiens éventuellement présents conservent leur efficacité dans les limites fixées.
- La stabilité thérapeutique : exclut tout changement de l'effet thérapeutique.
- La stabilité *toxicologique* : ne tolère aucune hausse notable de la toxicité [9].

1.1 Les types de stabilité

Il existe trois types de stabilité qui doivent être considérés pour tout produit médicamenteux : chimique, physique et microbiologique.

1.1.1 La stabilité chimique

C'est l'absence de toute modification de la composition chimique du médicament. En général, avec le temps, la plupart des produits pharmaceutiques peuvent subir une dégradation par des réactions chimiques telles que l'hydrolyse, l'oxydation et la photolyse. Ces réactions

peuvent conduire à une diminution des concentrations de principes actifs du médicament ainsi que la formation de produits secondaires indésirables. Ceci, peut entraîner une diminution ou une absence d'effet thérapeutique du médicament ou même contenir une substance nocive ou toxique. Les conservateurs et les excipients contenus dans les produits pharmaceutiques peuvent également subir une dégradation chimique. Il a été constaté que les formes solides sont plus stables que les formes liquides car ils subissent une dégradation chimique plus lente. [10].

1.1.2 La stabilité physique

Elle implique que le médicament reste inchangé tout au long de sa durée de conservation sans altération de ses propriétés physiques qui incluent l'aspect, les propriétés organoleptiques, la dureté, la taille des particules, etc. Cette stabilité est essentielle pour assurer l'efficacité et l'innocuité des médicaments et doit être maintenue pendant toutes les étapes de la formulation, la fabrication, le conditionnement et le stockage du produit pharmaceutique et étroitement surveillée et évaluée par des tests spéciaux [10].

1.1.3 La stabilité microbiologique

C'est l'absence de contamination par les différents types de micro-organismes (par exemple, les champignons et les bactéries). De toute évidence, la croissance microbienne dans un produit pharmaceutique peut compromettre sa sécurité et entraîner des effets graves. En raison de leur forte teneur en eau, les solutions et les formes semi-solides à base d'eau sont plus susceptibles de subir une contamination microbienne. Cela rend l'addition de conservateurs antimicrobiens à ces formes galéniques, essentiels pour assurer leur stérilité notamment pour les formes multidoses. En outre, pour empêcher la contamination de la formulation pendant le stockage, le récipient doit être conçu de manière appropriée en utilisant de préférence un récipient à dose unique [10].

1.2 Les études de stabilité

Les études de stabilité des médicaments sont menées par les industries pharmaceutiques pour s'assurer que le médicament peut répondre aux spécifications approuvées avant sa date de péremption imprimée sur l'emballage. De telles études sont conçues pour définir la

dégradation du médicament au fil du temps [10]. Les études de stabilité sont réalisées dans le cadre de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament. Elles doivent être réalisées non seulement pour les principes actifs contenus dans le médicament mais aussi pour le médicament lui-même. Les études de stabilité pour le principe actif sont généralement réalisées avant celles du médicament et donnent des indications sur la sensibilité de ce dernier [11].

Même si les études de stabilité visent principalement à déterminer la durée de vie, ils aident généralement à fournir des preuves sur la façon dont la qualité d'un produit pharmaceutique varie avec le temps sous l'influence de divers facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité, la lumière, etc. Ces informations sont utilisées pour déterminer les conditions de stockage recommandées [12].

1.2.1 Objectifs des études de stabilité

Tous les essais de stabilité ont pour objectif d'apporter la preuve de la manière dont évolue la qualité d'un médicament au fil du temps sous l'influence d'un certain nombre de facteurs extérieurs (l'humidité, la lumière et la température par exemple) par rapport aux seuils de tolérance fixés (spécifications ; limites inférieure et supérieure de tolérance pour différents paramètres d'analyse, dont la teneur en principe actif). Les données obtenues permettent de déduire la durée de conservation, qui constitue un paramètre important dans la sécurité d'utilisation d'un médicament. [13].

Les principaux objectifs des études de stabilité sont indiqués au tableau 1.

Tableau 1 : Principaux objectifs des études de stabilité [14]

| Objectif | Type d'étude | Phase |
|---|----------------------------|--|
| Choisir une formulation et un système récipient-fermeture satisfaisant (du point de vue de la stabilité) | Accélérée | Mise au point du produit |
| Déterminer la durée de validité et les conditions de stockage | Accélérée et en temps réel | Mise au point du produit et constitution du dossier d'homologation |
| Confirmer la durée de validité annoncée | En temps réel | Dossier d'homologation |
| Vérifier qu'aucun changement susceptible d'avoir un effet défavorable sur la stabilité du produit n'a été apporté à la formulation ou au procédé de fabrication | Accélérée et en temps réel | Assurance de la qualité au sens large, y compris le contrôle de la qualité |

1.2.2 Directives internationales

Les études de stabilité sont réalisées selon les lignes directrices internationalement reconnues qui définissent un certain nombre de conditions de réalisation des études [13].

The International Conference on Harmonisation (ICH) réunit les organismes de réglementation et l'industrie pharmaceutique pour examiner les aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments afin de s'assurer de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité des médicaments [15]. Elle réunit les autorités européennes dont l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (EMA), des Etats Unis et du Japon. Parmi ses directives, l'ICH Q1 qui traite des tests de stabilité [8].

Cet ensemble de guide est inclus dans la thématique qualité et se subdivise en six chapitres :

ICH Q1 A(R2) : « Essais de stabilité des nouveaux principes actifs et produits pharmaceutiques ».

ICH Q1 B : « Essais de photostabilité des nouveaux produits et substances médicamenteuses »

ICH Q1 C : « Essais de stabilité des nouvelles formes pharmaceutiques »

ICH Q1 D : « Application de la méthode des extrêmes et de la méthode de la matrice aux essais de stabilité de nouveaux produits et substances pharmaceutiques »

ICH Q1 E : « Evaluation des données de stabilité ».

ICH Q1 F : « Paquet de données de stabilité pour les demandes d'homologation dans les zones climatiques III et IV ».

Mais le principal guide est le Q1A (R2), puisqu'il offre un exemple des données de stabilité de base requises pour les nouvelles substances et les nouveaux produits médicamenteux [15].

1.2.3 Les types d'études de stabilité

Il existe deux types d'études de stabilité :

1.2.3.1 Etudes de dégradation accélérée

Ce sont des études destinées à augmenter la vitesse de dégradation chimique ou physique d'un médicament en le soumettant à des conditions de stockage exagérées dans le cadre du programme officiel des études de stabilité [4]. Ils permettent de définir les propriétés du médicament et d'estimer le temps de conservation dans un court terme [10]. Ceci est réalisé en exposant le médicament à $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $75\% \pm 5\%$ HR pendant 6 mois. Pour ces conditions dites « accélérées », l'obtention des résultats non conformes entraîne l'apposition d'une condition de température sur le conditionnement du médicament : « à conserver à une température ne dépassant pas $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ » [16]. Par conséquent, les entreprises pharmaceutiques mènent généralement ce type d'étude de stabilité en particulier dans les premiers stades de développement d'un produit pharmaceutique [10].

1.2.3.2 Etudes de stabilité en temps réel (à long terme)

C'est l'étude expérimentale des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un médicament pendant sa durée de validité et d'utilisation prévue et au-delà, dans les conditions de stockage prévues pour le marché auquel il est destiné.

Ces études sont réalisées à $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et $75\% \pm 5\%$ HR durant toute la période revendiquée de conservation [16]. Les résultats de ces études sont utilisés pour établir la durée de validité, pour confirmer les prévisions en la matière et pour recommander des conditions de stockage [4].

1.2.3.3 Etudes de stabilité intermédiaires

Les études intermédiaires sont utilisées pour augmenter de façon modérée la dégradation chimique des médicaments ou des principes actifs stockés à 25°C [17]. Ces études sont réalisées à $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ et $65\% \pm 5\%$ HR pendant 6 mois. Elles peuvent être poursuivies au-delà de 6 mois en cas de mauvais comportement du produit dans les conditions dites « accélérées » [16].

Il est donc nécessaire d'effectuer des études de stabilité en fonction des conditions climatiques du pays de destination. A cet effet, le monde a été divisé selon les recommandations de l'OMS en quatre zones climatiques, avec pour chaque zone des

caractéristiques de température et d'humidité destinées à standardiser ces études de stabilité [18].

Tableau 2 : Caractéristiques des différentes zones climatiques selon l'OMS [19].

| Zone | Climat | Conditions |
|-------------|------------------------------|-------------------|
| I | Tempéré | 21°C/ 45% HR |
| II | Subtropical et méditerranéen | 25°C /60% HR |
| III | Chaud et sec | 30°C /35% HR |
| IV | Climat chaud et humide | 30°C /65% HR |

Le Maroc est un pays appartenant à la zone II (méditerranéenne). De ce fait, les études en temps réel s'y déroulent sous des conditions climatiques de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et $60\% \pm 5\%$ pendant une période minimale de 12 mois, renouvelable.

Tableau 3 : Exemple de protocole d'études de stabilité pour les zones I et II [20]

| Etude | Conditions d'étude | Période minimale pour laquelle des données sont disponibles au moment de la présentation |
|---|--|---|
| Pour les médicaments conservés à 25°C : | | |
| Longue durée | $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} /60\% \text{ HR} \pm 5\%$ ou $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} /65\% \text{ HR} \pm 5\%$ | 12 mois |
| Conditions intermédiaires | $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} /65\% \text{ HR} \pm 5\%$ | 6 mois |
| Dégradation accélérée | $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} /75\% \text{ HR} \pm 5\%$ | 6 mois |
| Pour les substances médicamenteuses devant être entreposées au réfrigérateur | | |
| Longue durée | $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ | 12 mois |
| Dégradation accélérée | $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} /60\% \text{ HR} \pm 5\%$ | 6 mois |
| Substances médicamenteuses devant être entreposées au congélateur | | |
| Longue durée | $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ | 12 mois |

En complément de ces études standards, en fonction du produit fini, d'autres études standardisées peuvent être menées :

– Des études pour les produits finis contenus dans des conditionnements semi perméables : les conditions d'étude à long terme sont de 25 °C/40 % HR ou 30 °C/35 % HR, les conditions accélérées de 40 °C/ 25 % HR et les conditions intermédiaires de 30 °C/65 % HR. Une perte en eau d'au moins 5% de la teneur initiale, après au moins 3 mois de stockage à 40 °C/ 25 % HR, est considérée comme un changement significatif du produit conditionné dans le contenant semi perméable. Cette condition permet de confirmer la nature semi perméable du contenant.

– Des études de stabilité après première ouverture ou après reconstitution : elles sont généralement menées dans les conditions à long terme de conservation et dans les conditions accélérées. Elles permettent de revendiquer pour les contenants multi-doses (exemple les sirops) des durées de conservation après ouverture.

– Des études de stabilité pour les produits finis conservés au froid (les conditions à long terme est alors de +5°C +/-3°C et les conditions accélérées de 25 °C/60 % HR ou dans le cas d'un produit congelé les conditions à long terme sont uniques de – 20 °C +/-5 °C). [16].

II. La date de péremption

2.1 Définition

Pour chaque médicament mis sur le marché, Food and Drug Administration (FDA) et la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) nécessite qu'une période de date de péremption doit être indiquée sur l'étiquette du contenant [21]. La date de péremption est la date indiquée sur le récipient (généralement sur l'étiquette), jusqu'à laquelle le produit est censé rester conforme aux spécifications s'il est conservé correctement [14]. Elle est définie comme étant l'intervalle de temps où les caractéristiques du médicament resteront dans les limites de spécifications approuvées après sa fabrication [21].

Il est à noter qu'elle n'est plus applicable une fois l'emballage ouvert. La date de péremption est une date limite jusqu'à l'expiration de laquelle le médicament, conservé dans des conditions prescrites garde l'activité biologique et thérapeutique correspondant à la déclaration de sa teneur en principe actif [8]. Les dates de péremption doivent figurer sur l'emballage extérieur et sur le produit. Généralement cette date n'est formulée qu'en termes de mois et d'année [22]. Par convention, le dernier jour du mois fixe la date limite. Dans le cas où cette date est précédée de la mention « à utiliser avant », on retient le premier jour du mois indiqué [8].



Figure 1 : La date de péremption d'un médicament précédée par la mention « à utiliser avant »

En règle générale, un médicament est déclaré périmé lorsque le titre initial en principe actif a diminué de 10 %. Ce chiffre, défini par un consensus international, peut être abaissé à 5 %, et parfois moins, lorsque les produits de dégradation sont très toxiques (cas des tétracyclines) ou lorsque la marge thérapeutique est étroite (anticancéreux, théophylline, digoxine...). Les médicaments nouvellement commercialisés ont une date de péremption limitée généralement à 2 ans, même si les études de dégradation accélérée suggèrent une stabilité plus longue. Au-delà de cette période, ce sont les études effectuées en temps réel qui peuvent permettre une extension de la durée d'utilisation. Cette durée ne peut excéder 5 ans pour des raisons réglementaires. Ainsi définie, la date de péremption n'indique pas nécessairement que le médicament n'est plus stable après cette période, mais que le médicament est encore utilisable à la date indiquée [23].

2.2 Estimation de la date de péremption

Le but de l'estimation de la durée de vie est de prédire le moment où la stabilité du médicament n'est plus dans la limite des spécifications approuvées. L'estimation de la date d'expiration de chaque médicament nouvellement libérés sur le marché est l'une des étapes essentielles requises par la loi afin de prouver son innocuité pour être autorisé et mis sur le marché. Cette étape est très compromettante en raison des implications éthiques et les coûts opérationnels concernés [10].

Depuis 1979, la Food and Drug Administration (FDA) a exigé aux industries pharmaceutiques de fournir les dates de péremption sur tous leurs produits [24]. La durée de vie est estimée à partir du guide d'ICH Q1E « évaluation des données de stabilité » [25]. Cette ligne directrice décrit quand et comment on peut procéder à une extrapolation afin de proposer une période de contre-essais pour une substance médicamenteuse ou une durée de conservation pour un produit médicamenteux au -delà de la plage des données obtenues, dans le cadre de l'étude de stabilité, dans des conditions de d'entreposage de longue durée [26].

Etant donné que la durée de vie détermine le temps pendant lequel le produit pharmaceutique peut être utilisé en toute sécurité, elle doit être estimée avec précision. L'étiquetage avec une durée de vie surestimé (date d'expiration) peut conduire à l'utilisation du produit avec une composition chimique modifiée qui peut causer des effets secondaires

indésirables ou graves pour le patient. D'autre part, la sous-estimation de la durée de vie ne présente aucun risque pour la santé des consommateurs. Cependant, elle peut conduire à un retrait prématuré du médicament sur le marché, ce qui peut augmenter le coût et entraîner des pertes financières. La période de la date de péremption doit être obtenue par une analyse expérimentale rigoureuse avec plusieurs lots de produit. Les procédures d'analyse et les conclusions tirées de l'analyse doivent être étroitement surveillées et bien encadrées [10].

La véritable durée de vie d'un produit médicamenteux est généralement inconnue, l'estimation est généralement basée sur les résultats d'analyse du médicament à partir des études de stabilité effectuées au cours du processus de développement du médicament [27]. La détermination de la date de péremption d'un médicament s'effectue à partir des études de dégradation accélérée et des études de stabilité en temps réel [23]. La date ainsi déterminé doit toujours être confirmé par les données dans des conditions normales puisque ces prédictions demeurent grevées de certaines limitations, telles que la survenue d'un mécanisme de dégradation supplémentaire au-delà d'un seuil de température ou en présence d'un adjuvant, un changement de la nature physique de la préparation [8].

La date de péremption dépend de :

La dégradation : La date de péremption dépend des conditions de stockage spécifiées. Tous les médicaments n'ont pas le même taux de dégradation, donc les dates de péremption seront différentes. Les processus de dégradation comprennent l'hydrolyse, l'oxydation et la dégradation par la lumière qui dépendent de la composition chimique du médicament et de la présence ubiquitaire de l'eau et de l'oxygène. Même lorsque des facteurs tels que l'eau, l'oxygène et la lumière ont été contrôlés, la dégradation va toujours se produire, mais à un taux réduit [24]. Dans certains cas, la date de péremption peut être limitée par la stabilité physique d'un médicament plutôt que par sa stabilité chimique [28].

La formulation : La formulation d'un médicament peut avoir un effet prononcé sur la durée de vie à cause des excipients utilisés dans la fabrication. Certains médicaments peuvent être très stables dans la forme pure, mais peuvent subir rapidement la dégradation lorsqu'ils sont combinés avec certains excipients [24]. En effet les excipients peuvent affecter la stabilité du principe actif par l'intermédiaire de divers mécanismes. Les exemples les plus

évidents sont ceux dans lesquels les excipients peuvent participer directement à la dégradation en tant que réactifs. D'autres mécanismes comprennent l'effet de l'humidité, en effet les excipients peuvent affectés la stabilité des médicaments en étant une source d'humidité [29].

Le stockage et transport : La stabilité chimique d'un produit pharmaceutique peut être influencée par la température du stockage et du transport. La vitesse des réactions chimiques est doublée pour chaque augmentation de 10°C de température. Par exemple, la suspension d'amoxicilline reconstituée est stable pendant 14 jours s'elle est conservée à température ambiante (25 ° C) et même plus s'elle est réfrigérée. Si, toutefois, elle n'est pas stockée dans le réfrigérateur pendant les journées chaudes, sa stabilité peut être réduite à une semaine ou moins. Pour, les produits qui doivent être stockés dans le réfrigérateur, par exemple vaccins et l'insuline, ils doivent être transportés dans des conteneurs ou véhicules frigorifiques. [24].

2.3 Les médicaments périmés

Des études ont montré que les médicaments périmés peuvent perdre une partie de leur efficacité au fil du temps, de 5% (ou moins) à 50% (ou plus). Même 10 ans après la date de péremption, la plupart des médicaments ont gardé une bonne partie de leur activité initiale [24]. Des données provenant de la Food and Drug Administration (FDA) et du Département de la Défense des Etats-Unis montrent que pour 96 spécialités, 84% des lots stockés, dans leur emballage original intact, étaient stables sur une durée moyenne de 57 mois au-delà de leur date d'expiration. De même une étude chimique et physique de comprimés de captopril, de capsule de flucloxacilline, de lyophilisats de céfoxitine et de comprimés de théophylline stockés dans des conditions normales ou de stress a montré que la stabilité perdurait de 1.5 à 9 ans au-delà de leur date de péremption. L'amantadine a également été testée sous diverses conditions de stockage et a montré une stabilité d'au moins 25 ans à température ambiante [8].

Selon Robbe Lyon,de la Food and Drug Administration (FDA), les médicaments perdent leurs propriétés au-delà de leur date de péremption, et donc leur efficacité et leur capacité peuvent être affectées. Pour les patients qui comptent sur les médicaments pour rester en vie, comme les médicaments cardiovasculaires, les médicaments périmés peuvent être dangereux car ces patients pourraient ne pas bénéficier de l'efficacité complète du

médicament. Des médicaments tels que le phénobarbital, la lidocaïne (anesthésique local) et la théophylline, perdent leur puissance assez rapidement et ne sont pas aussi efficaces une fois qu'ils ont expiré [24].

Le seul rapport de toxicité humaine attribuée à un médicament ayant dépassé la date de péremption concerne l'atteinte tubulaire rénale associée à l'ingestion de tétracyclines dégradées. Enfin la Swissmedic considère que la survenue d'effets indésirables ou d'intoxications dus à l'utilisation de médicaments périmés reste hypothétique, si bien qu'aucune instruction concrète en la matière n'a été définie. Une recherche de littérature par MedLine montre que le nombre d'accidents dus à la toxicité de médicaments est très faible chez l'homme [8].

III. La dégradation des médicaments

La dégradation d'un médicament au cours du temps correspond à une perte de stabilité du principe actif et/ou des excipients ; elle est fonction des caractéristiques physico-chimiques des constituants et des conditions de conservation [23]. La dégradation des médicaments est principalement attribuable à des réactions chimiques et biologiques. Ces réactions peuvent être renforcées ou déclenchées par des facteurs environnementaux tels que la température, la lumière, l'humidité et l'oxygène, et par des autres facteurs, tels que le pH, la force ionique et la présence d'ions métalliques qui catalysent la réaction [30].

Les médicaments de différentes formes galéniques telles que les liquides, les solides et les semi-solides peuvent généralement subir une dégradation chimique [31].

Les modes de dégradation :

3.1. La dégradation chimique

La dégradation chimique est le processus de dégradation le plus fréquemment rencontrés. Elle est souvent le facteur critique qui limite la durée de conservation d'un produit pharmaceutique [32]. Généralement, les médicaments de différentes formes galéniques telles que les liquides, les solides et les semi-solides peuvent subir une dégradation chimique [31].

La dégradation chimique peut conduire à la formation de produits de dégradation qui peuvent être l'origine d'effets indésirables (ou toxiques) [32]. Exemples : la conversion de la tétracycline à epianhydro-tétracycline, acide p-aminosalicylique à m-aminophénol, et la décomposition phototoxique de chlordiazépoxyde [30].

Les principaux processus de dégradation chimique :

3.1.1 L'hydrolyse

L'hydrolyse est un procédé de solvation dans lequel les médicaments réagissent avec l'eau pour donner des produits de dégradation de composition chimique différente [33]. C'est le mécanisme de dégradation du médicament le plus couramment rencontré, à la fois dans les formes liquides et les formes solides [34]. C'est la cause la plus importante de la dégradation du médicament pour deux raisons : Premièrement de nombreux médicaments sont des esters

ou contiennent d'autres groupes tels que les amides substitués, les lactones et lactames, qui sont sensibles au processus d'hydrolyse. Deuxièmement, les molécules d'eau sont omniprésentes [35] dans les produits pharmaceutiques, soit comme un constituant ou comme un contaminant [32].

Un certain nombre de facteurs ont une incidence sur le taux et / ou le mécanisme d'hydrolyse, tels que la température, le pH, l'encombrement stérique, les propriétés électroniques du groupement hydrolysable, etc. Alors qu'une température élevée accélère les réactions d'hydrolyse comme pour toutes les réactions chimiques [35], le pH est aussi un déterminant majeur de la stabilité d'un médicament susceptible à la décomposition hydrolytique. Pour la plupart des médicaments hydrolysables, une stabilité optimale se trouve du côté acide, entre pH 5 et 6.

Il existe plusieurs approches pour la stabilisation des préparations pharmaceutiques contenant des substances hydrolysables, comme par exemple la diminution ou l'élimination de l'eau des préparations pharmaceutiques. Les formes solides contenant des principes actifs instables dans l'eau doivent être protégées de l'humidité atmosphérique. Ceci peut être réalisé en appliquant un revêtement de protection étanche aux comprimés ou en gardant le médicament dans un récipient hermétiquement fermé. Il est assez courant que pour détecter l'aspirine hydrolysée une odeur d'acide acétique est aperçue lors de l'ouverture d'un flacon de comprimés d'aspirine. Dans les préparations liquides, l'eau peut souvent être remplacé ou diminué dans la formulation par l'utilisation de liquides de substitution tels que la glycérine, le propylène glycol, et l'alcool [36].

3.1.2 L'oxydation

La dégradation oxydative de médicaments est l'une des voies de dégradation communes, mais peut-être la plus complexe. Dans la majorité des cas, l'agent oxydant est l'oxygène moléculaire O₂, qui représente environ 21% de l'atmosphère [35]. Dans une certaine mesure, le potentiel de dégradation oxydative peut être prédit théoriquement [37].

Les réactions d'oxydation impliquent une augmentation du nombre de liaisons carbone-oxygène ou une réduction du nombre de liaisons carbone-hydrogène dans une molécule. Ces réactions sont une cause fréquente de l'instabilité chimique des médicaments. Ils sont

également responsables de la dégradation des huiles végétales, qui peuvent être utilisés dans des produits pharmaceutiques en tant que solvant ou comme émollient dans des émulsions et dans des crèmes. L'oxydation d'un composé à une température ambiante et en présence de l'oxygène moléculaire est connue comme l'auto-oxydation. La plupart de ces réactions impliquent les radicaux libres, qui sont des espèces chimiques possédant un électron non apparié [32]. Certains médicaments possèdent des groupes fonctionnels qui sont particulièrement sensibles à l'oxydation telle que les stéroïdes et les stérols, les antibiotiques de type polyènes comme l'amphotéricine B, les phénothiazines et les médicaments qui contiennent un groupement éther comme l'econazole et miconazole [31].

L'oxydation d'un produit chimique dans une préparation pharmaceutique est généralement accompagnée d'un changement de la couleur de la préparation. Il peut également se traduire par une précipitation ou un changement d'odeur.

Pour prévenir ou retarder l'oxydation des médicaments des antioxydants sont utilisés [38]. En général, les antioxydants agissent en fournissant des électrons et des atomes d'hydrogène qui sont rapidement acceptés par les radicaux libres [36]. Les antioxydants couramment utilisés pour les préparations pharmaceutiques comprennent l'acide ascorbique, des sulfites, le bisulfite pour les solutions aqueuses et de palmitate d'ascorbyle, les hydroquinones, le gallate de propyle pour les solutions non aqueuse [30].

La lumière peut également agir en tant que catalyseur des réactions d'oxydation, en transférant son énergie (photons) aux molécules du médicament, ce qui rend celles-ci plus réactif à travers une capacité énergétique accrue. Par mesure de précaution (contre l'accélération de l'oxydation), les préparations sensibles à l'oxydation sont conditionnées dans des contenants résistants à la lumière ou opaques. Parce qu'une augmentation de la température accélère les réactions d'oxydation, il est également conseillé de maintenir les médicaments oxydables dans un endroit frais. Un autre facteur qui peut affecter la stabilité d'un médicament oxydable en solution est le pH de la préparation. Chaque médicament doit être maintenu en solution à un pH le plus favorable à sa stabilité [36].

3.1.3 La photo-dégradation

Lors d'une exposition à la lumière du soleil, une décomposition des médicaments peut survenir. La vitesse de dégradation dépend de la concentration en principe actif, de l'intensité de la lumière et de la durée d'exposition. L'action de la lumière peut accélérer des réactions de photo-dégradation notamment à l'origine d'oxydation et/ou d'hydrolyse dues à la formation de radicaux libres, en particulier en présence de lumière à faible longueur d'ondes (ex. lumière UV) [39].

De nombreux médicaments, y compris la phénothiazine, l'hydrocortisone, la prednisolone, la riboflavine, l'acide ascorbique et l'acide folique, se dégradent lorsqu'ils sont exposés à la lumière. En conséquence, il y aura une perte d'activité du médicament, souvent accompagnés par des changements dans l'apparence du produit, tels que la décoloration ou la formation d'un précipité. La photo-dégradation peut se produire non seulement lors du stockage, mais aussi lors de l'utilisation du produit. Par exemple, la lumière du soleil est capable de pénétrer la peau à une profondeur suffisante pour provoquer une photo-dégradation du principe actif circulant dans les capillaires de la surface ou dans les yeux des patients recevant le médicament.

Les produits pharmaceutiques peuvent être adéquatement protégés de la photo-dégradation par l'utilisation de récipients en verre ambré et le stockage dans l'obscurité. Le verre ambré exclut la lumière inférieure à la longueur d'onde 470 nm et ainsi offre une protection considérable de composés sensibles à la lumière UV [32]. Autres moyens incluent l'utilisation d'un blister ou sachet opaque, l'enrobage ou pelliculage pour les comprimés ou l'usage d'opacifiant dioxyde de titane pour les formes topiques [40].

3.2. La dégradation physique

La stabilité physique des médicaments, peut être affectée par des facteurs environnementaux (par exemple, l'humidité, la chaleur, la lumière et l'oxygène) et par des facteurs liés aux produits (par exemple, substance médicamenteuse, la composition de la formulation, procédés de fabrication, et de l'emballage) [28]. En effet, les composants des produits pharmaceutiques (principes actifs et excipients) existent dans divers états physiques microscopiques avec des ordres de divers degrés. Des exemples sont les états amorphes et

cristallins et les états d'hydrates et solvates [29]. La stabilité physique des produits pharmaceutiques concerne non seulement l'apparence, mais aussi l'intégrité de la qualité et de la sécurité. Les conséquences de l'instabilité physique des produits pharmaceutiques sont souvent manifestées comme des échecs d'attributs de produits (par exemple les propriétés rhéologiques et mécaniques, la dissolution et l'efficacité) [28]. Le médicament peut subir une modification au niveau de l'aspect, la consistance, l'uniformité du contenu, la granulométrie et la forme, le pH, etc. Ces changements physiques peuvent être à cause des chocs, des vibrations, de l'abrasion, et des fluctuations de température etc. [41]. Par exemple, les changements physiques indiquant l'instabilité des capsules pourraient inclure des changements dans l'apparence ou la consistance physique, y compris le ramollissement ou le durcissement de la capsule, la décoloration, l'expansion ou la déformation de la capsule de gélatine [42].

3.3. La contamination microbienne

La contamination microbienne d'une préparation sous-entend la croissance de germes au sein de celle-ci au cours de sa durée de conservation. Elle peut provenir d'une contamination initiale accidentelle non détectée ou d'une contamination lors de la conservation notamment par perte d'intégrité du conditionnement. Certains paramètres sont susceptibles de modifier l'intégrité du conditionnement de la préparation et donc de le rendre perméable aux germes (conditions de température, de luminosité, d'humidité ou à instabilité physico-chimique de la préparation) [43].

La présence de microbes dans les médicaments les rend non seulement dangereux du point de vue infectieux, mais peut aussi changer les propriétés chimiques, organoleptiques et physiques des médicaments, [44] (par exemple la rupture des émulsions, l'amincissement des crèmes, la fermentation des sirops, l'apparition de la turbidité ou de dépôt, et les changements dans l'odeur et la couleur) [45], de modifier le contenu des principes actifs, ou les convertir en produits toxiques. Ainsi, le médicament peut être considéré comme contaminé dans cette situation, en fonction de son utilisation prévue [44].

L'existence seulement d'un taux faible de micro-organisme pathogènes ou bien un taux élevé d'agents pathogènes opportunistes, ou des métabolites microbiens toxiques peut rendre

le produit inefficace. La dégradation physico-chimique due à une croissance microbienne est une raison suffisante pour considérer que le produit présente un risque pour l'usage humain. Les infections microbiennes ne sont pas seulement le résultat de la présence physique des micro-organismes, mais aussi de leurs métabolites et/ou toxines qui deviennent nuisibles même s'ils se trouvent en très faible quantités. [44].

Un antimicrobien peut être ajouté dans une formulation pour minimiser les risques de détérioration et de préférence pour tuer les contaminants introduits durant le stockage ou pendant l'utilisation répétées de préparations multi-doses [46]. L'efficacité des antimicrobiens dépend donc aussi du type de conditionnement et du mode de fermeture. La Pharmacopée européenne préconise des tests d'efficacité et oblige à mentionner les conditions de conservation sur l'emballage [47].

IV. Les facteurs influençant la stabilité des médicaments :

Pour maintenir la stabilité du médicament, il est important de comprendre complètement la structure et les caractéristiques du médicament ainsi que l'impact des différents facteurs physiques, chimiques, microbiologiques, toxicologiques et environnementaux sur la formulation du médicament [10]. Ceci permet d'assurer les conditions, les modes de transport, le stockage optimale des produits pharmaceutiques et d'identifier les précautions qui doivent être prises pour éviter ou minimiser la perte d'activité. Par exemple, savoir l'effet de la température sur certains médicaments peut aider à éviter sa dégradation en le conservant dans une température convenable durant le stockage et le transport [31].

Les facteurs environnementaux tels que la chaleur, l'humidité, la lumière et l'oxygène et les facteurs liés au produit tels que la composition ; la formulation, la fabrication et l'emballage peuvent influencer la stabilité du médicament en induisant des modifications de ses propriétés physico-chimiques. Ceci peut accélérer la dégradation des médicaments [28].

Ces facteurs influencent la qualité des médicaments et donc l'efficacité du traitement. La première conséquence d'une dégradation qui vient à l'esprit est la baisse de la teneur en principe actif, le principal danger étant la diminution de l'activité thérapeutique [48].

4.1 La température

La température est un des facteurs les plus importants dans la stabilité des médicaments. Une augmentation de 10°C de la température de conservation, peut conduire à augmenter de 2 à 5 fois la vitesse des réactions de dégradation. Néanmoins, cela n'est pas un phénomène général, puisque dans d'autres cas, ce sera la baisse de la température qui pourrait être néfaste à la stabilité chimique ou physique du principe actif. La précipitation d'une solution saturée mise au réfrigérateur est un exemple. Pour certaines molécules, la stabilité physicochimique n'est optimale que dans une petite fourchette de température en dehors de laquelle une augmentation de la dégradation est constatée.

Les variations de la température peuvent avoir des effets divers selon la molécule [43]. Certains médicaments sont particulièrement instables à température ambiante, ce qui

rend nécessaire de prévoir les conditions de conservation dans un endroit frais pour maintenir la stabilité du médicament [31].

4.2 La lumière

La lumière est un paramètre susceptible de provoquer une instabilité chimique des molécules photosensibles [43]. La lumière peut fournir l'énergie d'activation nécessaire pour qu'une réaction de dégradation se produise [33]. Si des mesures préventives sont mises en place lors de la fabrication (choix d'un article de conditionnement adapté) il sera important de vérifier qu'elles sont maintenues dans le temps. Le respect de l'intégrité du conditionnement et le choix adapté du dispositif d'administration de la préparation sont à prendre en considération [43].

4.3 L'humidité

L'humidité modifie plus particulièrement l'intégrité des formes sèches [48]. Les médicaments solubles dans l'eau sous une forme solide se dissolvent lorsqu'ils sont exposés à l'humidité [31]. L'humidité affecte indirectement la dégradation du médicament en fournissant un environnement favorable à la dégradation [49]. Le médicament sera désormais dans un environnement aqueux et sa décomposition peut être influencée par de nombreux facteurs [31]. L'eau peut également participer au processus de dégradation du médicament lui-même en tant que réactif, conduisant à l'hydrolyse, l'hydratation, l'isomérisation, ou d'autres réactions chimiques biomoléculaires. Dans de tels cas, le taux de dégradation est directement affecté par la concentration des ions hydronium, ou des ions hydroxyde. Il existe plusieurs approches pour la stabilisation de produits pharmaceutiques contenant des principes actifs sensibles à l'hydrolyse. Les formes solides peuvent être protégées en appliquant un revêtement protecteur résistant à l'humidité sur les comprimés [49].

4.4 L'air

L'air atmosphérique est un facteur de dégradation en raison de l'oxygène et l'humidité qu'il contient [50]. C'est la principale cause entraînant les phénomènes d'oxydation et d'hydrolyse [47]. En effet l'oxygène véhiculé par l'air ambiant est l'élément destructeur capital par des phénomènes d'oxydation qui sont favorisés par les radiations lumineuses [51].

La formulation de la préparation (antioxydants) et la technique de fabrication (sous azote) est choisie en conséquence. Le choix et le respect de l'intégrité du contenant seront des éléments importants à prendre en considération pour éviter une diffusion de l'oxygène dans le temps à travers celui-ci [43].

4.5 Le pH

Le pH a un rôle important dans la solubilisation, et par conséquent la biodisponibilité du principe actif, mais peut également, à des valeurs extrêmes, être responsable d'une dégradation importante de la préparation. Le taux de dégradation est en effet beaucoup plus élevé aux valeurs extrêmes. Le pH optimal est souvent identique à celui de la meilleure solubilité pour une molécule donnée. Des tampons sont très souvent intégrés dans les formulations des spécialités pharmaceutiques et permettent une très bonne stabilité de celle-ci [43].

4.6 Le solvant

Dans une préparation liquide, l'effet du solvant est important. Le solvant affecte la solubilité, le pH et la solubilité du principe actif [33].

4.7 Les excipients

Les excipients peuvent affecter la stabilité du médicament par divers mécanismes. Les exemples les plus évidents sont ceux dans lesquels les excipients peuvent participer directement à la dégradation en tant que réactifs. D'autres mécanismes comprennent l'effet de l'humidité, en effet les excipients peuvent influencer la stabilité des médicaments en étant une source d'humidité [29].

V. Les formes galéniques et stabilité

5.1 La forme galénique

Pour devenir médicament, un principe actif doit être présenté sous une forme stable et être d'une administration aussi aisée que possible. Grâce à la galénique, ou l'art de préparer un principe actif pour le rendre administrable par le patient sous une forme adaptée Les industriels s'ingénient à trouver différentes formes (comprimés, collyres, gels, gouttes, patches, sprays...) permettant de garantir le confort du patient mais aussi la qualité et l'efficacité du traitement. [52].

5.1.1 Définition

Une forme galénique désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients pour constituer un médicament. Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient (comprimés, gélules, solutions buvables, etc.) [53].

5.1.2 Le choix de la forme galénique

Dans le cadre du développement d'un médicament, le développement galénique peut être divisé en deux étapes principales : la préformulation, qui consiste à déterminer les caractéristiques physico-chimiques importantes du principe actif pouvant influencer sur la mise en forme galénique et à choisir les excipients nécessaires, et la formulation qui a pour but de choisir une forme d'administration, un procédé de fabrication, des matériaux de conditionnement, et des conditions de conservation [54].

Le choix d'une forme galénique est une étape complexe de la conception d'un médicament. La forme galénique d'un médicament est choisie en fonction de trois critères:

- Des propriétés physico-chimiques du principe actif ;
- De son devenir dans l'organisme
- De l'activité désirée [55].

Le choix de la forme galénique peut également être influencé par le type de patient. En effet, l'âge, le niveau intellectuel et les conditions de vie doivent être pris en considération lors du choix de la forme galénique appropriée. Les patients âgés et les enfants de moins de 6

ans peuvent avoir des difficultés en avalant les formes solides. Pour ces patients, les formes liquides, les comprimés dispersibles et les suppositoires sont préférables [56].

La voie d'administration est un facteur important dans le choix de la forme galénique. Selon la voie d'administration plusieurs formes galéniques peuvent être envisagées [57].

Considérant toutes les caractéristiques du principe actif (état physique, état chimique, objectif thérapeutique notamment), le galéniste doit choisir qualitativement et quantitativement les excipients appropriés qui lui seront associés si nécessaire afin d'obtenir la forme pharmaceutique voulue, utilisable par le patient. Cette forme doit être stable sur le plan physicochimique, mais aussi microbiologique [58].

5.1.3 Les formes galéniques

Les médicaments sont présentés sous diverses formes spécialement conçues pour la voie d'administration à laquelle ils sont destinés.

5.1.3.1 Les formes solides

a. Les comprimés

Les comprimés sont des préparations de consistance solide, contenant chacun une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs [59]. Ils sont fabriqués par compression d'un mélange de poudre constitué du principe actif et d'excipients.

On distingue :

- Comprimés nus
- Comprimés enrobés
- Comprimés spéciaux (effervescents, gastro-résistant, à libération modifiée) [60].

b. Les capsules

Les capsules sont des préparations de consistance solide, constituées par une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variable [59]. Cette enveloppe est à base de gélatine et peut contenir un mélange solide, liquide ou pâteux [60].

Les capsules à enveloppe dure sont plus connues sous le nom de gélules, et contiennent en principes des poudres. L'enveloppe est constituée de deux parties s'emboîtant l'une dans l'autre. Cette forme est destinée à la voie orale

Les capsules à enveloppe molle contiennent en général des principes actifs liquides ou pâteux : leur paroi est épaisse et hermétiquement fermé. Cette forme est destinée à la voie orale [59].

c. Les granulés

Les granulés sont des grains solides et secs, formant chacun un agglomérat de particules de poudre d'une solidité suffisante. Ils sont à la base de nombreuses formes pharmaceutiques : ils peuvent être présentés en sachets, remplir des gélules, ou même destinés à être dispersés dans un liquide pour administration orale.

Plusieurs catégories de granulés peuvent être distinguées :

- Les granulés effervescents,
- Les granulés enrobés, à libération modifiée [59].

5.1.3.2 Les formes semi-solides

a. Les crèmes

Bien que d'aspect homogène, les crèmes sont des émulsions dont la phase continue est soit lipophile soit hydrophile. C'est le type de phase continue qui permet de classer les crèmes.

Le sens de l'émulsion est conditionné par le choix de l'agent de surface, sa géométrie étant plus favorable à une organisation en micelle directe ou en micelle inverse. On distingue des crèmes hydrophiles qui sont des émulsions H/E (l'huile est dispersée, et l'eau est la phase continue) et des crèmes lipophiles qui sont des émulsions E/H (l'eau est dispersée, et l'huile est la phase continue) [38].

b. Les pommades

Les pommades sont des préparations de consistance semi-solide destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou de réaliser la pénétration percutanée de principes médicamenteux. Dans les pommades, les excipients forment une phase unique dans lesquelles peuvent être dispersés ou dissous des principes actifs. Les excipients des pommades les plus fréquemment rencontrés sont d'origine minérale (huile de vaseline, paraffine), végétale (huiles d'amande douce) ou animale (lanoline, cire d'abeille). On distingue trois catégories de pommades :

- ✓ Les pommades hydrophobes
- ✓ Les pommades lipophiles
- ✓ Les pommades absorbant l'eau [59].

c. Les pâtes

Les pâtes sont des pommades qui contiennent de fortes proportions de poudres finement dispersées dans l'excipient [59].

d. Les gels

Les gels sont formés à partir de liquides dans lesquels a été ajouté un agent gélifiant. On distingue ainsi des gels hydrophiles et des gels hydrophobes [59].

e. Les suppositoires

Ce sont des préparations de consistance solide ou molle, en forme de cône adapté à l'administration par voie rectale [47]. Ils contiennent une ou plusieurs substances actives dispersées ou dissoutes dans une base appropriée qui est, suivant le cas, soluble ou dispersible dans l'eau ou fond à la température du corps. Ils peuvent également contenir, si nécessaire, d'autres excipients tels que des agents diluants, absorbants, tensioactifs, lubrifiants et des conservateurs antimicrobiens [61].

f. Les ovules

Les ovules sont des préparations unidoses solides. Ils sont de forme variable, mais généralement ovoïde ; leur volume et leur consistance sont adaptés à l'administration par voie vaginale. Ils contiennent chacune une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs [61]. Ils peuvent contenir, si nécessaire, des excipients tels qu'un mélange gélatine-eau-glycérine, des glycérides semi-synthétiques et macrogols [62].

5.1.3.3 Les formes liquides

D'un point de vue physique, les formes liquides sont de 3 grands types : solutions, suspensions, émulsions. Elles peuvent être destinées à toute les voies : orale (sirops par exemple), nasale (gouttes nasales), cutanée (solutions antiseptiques), oculaire (collyres), auriculaire (gouttes auriculaires) ou encore parentérale (solutions pour administration intraveineuse par exemple) [59].

a. Les sirops

Les sirops sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse. Ils sont généralement préparés avec du saccharose qui, à une concentration voisine de 65%, leur donne la consistance, assure une conservation bactériologique sous certaines conditions et permet également de masquer le goût indésirable de certains principes actifs. Le saccharose, considéré comme excipient à effet notoire, peut être substitué par du glucose, du fructose, du sucre inverti ou d'autres sucres [63].

b. Les suspensions

Une suspension est une dispersion d'une phase solide dans une phase liquide ou pâteuse. Le milieu de dispersion est appelé phase dispersante ou externe [59]. Les suspensions sont classiquement préparées lorsque le principe actif ne peut être dissous dans l'eau ou lorsque le principe actif possède des caractéristiques de goût défavorables. Lors de l'utilisation, les suspensions nécessitent d'être correctement agitées afin de garantir la conformité et l'homogénéité du dosage [63].

c. Les émulsions

Une émulsion est une dispersion d'un liquide sous forme de globules dans un autre liquide non miscible. Elle ne peut être réalisée de façon stable qu'en présence d'un agent émulsionnant (encore appelé tensioactif ou surfactif) qui stabilise les interfaces [59].

5.2 L'instabilité des formes galéniques

L'instabilité des médicaments peut être détectée dans certains cas, par un changement de l'apparence physique, la couleur, l'odeur, le goût ou la texture alors que dans d'autres cas, des modifications chimiques se produisent et ne peuvent être déterminées que par le biais d'une analyse chimique [33].

Il est important de connaître les caractères normaux de chaque médicament (couleur, odeur, solubilité, consistance) afin de pouvoir détecter les changements d'aspect qui pourraient traduire sa dégradation. Il faut savoir que certaines dégradations ne se traduisent pas toujours par une modification extérieure visible [50]. Par exemple, des observations physiques des différentes formes galéniques peuvent être faites [33].

5.2.1 Les formes solides

5.2.1.1 Les comprimés :

Les comprimés stables conservent la forme, le poids et la couleur dans des conditions de stockage normales tout au long de leur durée de vie. Pour les comprimés non enrobés la présence d'une poudre excessive ou des particules solides au fond du récipient, la décoloration ou l'apparition des fissures ou des cristaux à la surface des comprimés ou sur les parois du récipient sont des indicateurs de l'instabilité physique des comprimés non enrobés [64]. Les fissures peuvent être visibles également sur des comprimés enrobés [65].

5.2.1.2 Les comprimés effervescents

Les comprimés effervescents sont particulièrement sensibles à l'humidité. Le gonflement du comprimé ou le développement d'une pression de gaz est un signe spécifique de l'instabilité, ce qui indique que l'action effervescente avait eu lieu précocement [9].

5.2.1.3 Les capsules

Un changement dans l'apparence physique, de la cohérence de la capsule ou de son contenu, y compris le durcissement, la fragilité ou le ramollissement de la capsule sont les preuves principales de l'instabilité ainsi que tout changement de couleur ou l'expansion / la déformation de la capsule de gélatine [33].

5.2.1.4 Les poudres et les granulés

Les poudres sèches et les granulés qui ne sont pas destinés à la constitution sous une forme liquide dans le récipient d'origine peuvent former des masses dures ou changer de couleur, ce qui peut les rendre inacceptables.

Les poudres sèches et les granulés destinés à la constitution en solutions ou en suspensions nécessitent une attention particulière. Habituellement, ces formes sont des antibiotiques qui sont particulièrement sensibles à l'humidité. Cependant, l'apparition du phénomène de caking, et la présence d'un brouillard ou de gouttelettes liquides à l'intérieur du récipient rend généralement la préparation impropre à l'usage. La présence d'une odeur désagréable peut aussi être un signe d'instabilité [9].

5.2.2 Les formes semi-solides

Pour les crèmes, les pommades et les suppositoires, l'indication principale de l'instabilité est souvent soit la décoloration ou le changement de la consistance ou d'odeur [9].

5.2.2.1 Les crèmes

Contrairement aux pommades, les crèmes sont généralement des émulsions contenant de l'eau et de l'huile. Les indications d'instabilité des crèmes sont la rupture de l'émulsion, la croissance des cristaux, et la contamination microbienne [9]. Les crèmes devraient avoir une apparence uniforme et, le cas échéant, une odeur caractéristique [12].

5.2.2.2 Les pommades

Une pommade stable est celle qui conserve son homogénéité pendant toute sa durée de conservation. Les principaux problèmes de stabilité observée dans les pommades sont les changements de consistance ou la formation des granules [9].

5.2.2.3 Les pâtes

Les pâtes doivent avoir une apparence uniforme et, le cas échéant, une odeur caractéristique. Ils ne doivent pas changer de consistance ou de démontrer une séparation de liquide, une sécheresse ou bien la formation de granulés [33].

5.2.2.4 Les gels

Les gels doivent avoir une apparence uniforme et, le cas échéant, une odeur caractéristique. Ils ne doivent pas présenter une séparation du liquide du gel, la décoloration ou la contamination microbienne [33].

5.2.2.5 Les suppositoires

Le ramollissement excessif est la principale indication de l'instabilité des suppositoires, bien que certains suppositoires puissent sécher et durcir [9]. Les suppositoires doivent rester uniformes et ils devraient n'y avoir aucune preuve de taches d'huile sur l'emballage [33]. En règle générale (bien qu'il existe des exceptions), les suppositoires doivent être conservés dans un réfrigérateur (voir température de stockage) [9].

5.2.3 Les formes liquides

Une forme liquide stable est caractérisée par son homogénéité et l'absence d'une croissance et d'une contamination microbienne excessive. L'instabilité dans une solution se manifeste par une précipitation, une rupture dans le cas d'émulsion, et pour les suspensions d'une agglomération et la non remise en suspension ; ou des modifications organoleptiques. La croissance microbienne peut être accompagnée d'une décoloration, de la turbidité, ou de formation de gaz [9].

5.2.3.1 Les solutions et les sirops

Les précipitations et la contamination microbienne sont les deux signes majeurs d'instabilité [9]. Une solution stable conserve sa limpidité, sa couleur et son odeur tout au long de sa durée de vie. La conservation de la limpidité d'une solution est une préoccupation principale d'un programme de stabilité physique [64].

5.2.3.2 Les émulsions

La rupture d'une émulsion (la séparation irréversible de l'émulsion) est un signe caractéristique d'instabilité ; ceci ne doit pas être confondu avec l'écémage qui est une séparation facilement redispersable de la phase huileuse qui est fréquente avec des émulsions stables [9].

Les émulsions devraient avoir une distribution uniforme de la taille des globules et de la viscosité. Les émulsions ne doivent pas présenter de formation de gaz, de décoloration ou d'une croissance microbienne [33].

5.2.3.3 Les suspensions

Une suspension stable peut être remis en suspension de façon homogène sous une agitation modérée et peut être facilement versée tout au long de sa durée de conservation, sans changement avec le temps de la distribution granulométrique, de la forme cristalline, ni de la disponibilité physiologique du principe actif en suspension. Les suspensions pharmaceutiques les plus stables sont floculées ; autrement dit, les particules en suspension sont physiquement liées ensemble pour former une structure lâche, semi-rigide [64]. Une croûte collée au fond du flacon (phénomène de caking), qui ne peut pas être remis en suspension par une légère

agitation est une première indication de l'instabilité dans une suspension. La présence de particules relativement grandes peut signifier que la croissance des cristaux excessifs a eu lieu [9].

5.2.3.4 Les liquides stériles

Le maintien de la stérilité est bien sûr essentiel pour les liquides stériles. La présence de contamination microbienne dans les liquides stériles ne peut pas être généralement détectée visuellement, mais tout changement de couleur, la présence de particules ou de matières flocculantes, ou la formation de gaz est une raison suffisante pour suspecter une éventuelle contamination. La limpidité des solutions stériles à usage ophtalmique ou parentérale est d'une importance capitale [9].

VI. La conservation des médicaments

Les médicaments doivent en tout temps être conservés dans les conditions recommandées, par le fabricant, évitant ainsi la contamination et la détérioration du produit. Les médicaments peuvent perdre leur efficacité s'ils sont conservés de façon inappropriée. Une bonne conservation garantit que les médicaments sont sans danger pour leur utilisation prévue [66].

6.1 Les conditions de conservation

Avant toute autorisation de mise sur le marché (AMM), les médicaments sont soumis à des essais de stabilité dans des conditions standardisées et internationalement reconnues. La durée et les conditions de conservation sont fixées en fonction des résultats de ces essais de stabilité [69]. La température, l'air, l'humidité et la lumière sont des facteurs qui interviennent dans la conservation. Les conditions de stabilité sont différentes suivant les médicaments, qui sont plus ou moins fragiles, et suivant la forme du médicament (comprimé, solution, etc.) ou suivant son mode de fabrication [50].

Aussi, pour protéger les médicaments qui sont très sensibles, les fabricants utilisent divers procédés ou adjuvants (conservateurs, dessiccateurs, flacons colorés ou opaques...). Par ailleurs, chaque produit s'accompagne de consignes de conservation qui lui sont propres [[67].

6.1.1. La température

La température est un des paramètres les plus importants à contrôler. Les médicaments doivent être conservés et transportés selon des conditions prédéterminées par des données de stabilité [65].

Les conditions de conservation figurent sur le conditionnement des médicaments :

- Médicaments à conserver entre +2 et +8°C
- Médicaments à conserver à une température inférieure à 25 ou à 30°C
- Médicaments sans mention particulière : conservation à température ambiante (la température ambiante s'entend pour un climat continental) [69].

Les températures de stockage définies par la Pharmacopée Européenne [67] :

Tableau 4 : Les températures de stockage définies par la Pharmacopée Européenne

| Lieu | Température |
|-------------------------------|-----------------|
| Au congélateur | - 15°C à 0°C |
| Au réfrigérateur | 0°C à + 8°C |
| Au frais | + 8°C à + 15°C |
| A température ambiante | + 15°C à + 30°C |

Compte tenu des températures actuellement testées dans les études de stabilité, la catégorie + 8 °C à +15°C a tendance à disparaître, puisque aucune étude n'est généralement prévue dans ces conditions. Cette zone de température concerne encore quelques produits (certains suppositoires et ovules), il est conseillé en pratique de conserver, durant la saison chaude, ces médicaments au réfrigérateur sauf mention contraire sur la notice.

Pour les médicaments devant être conservés à température ambiante, il est nécessaire de respecter ces conditions de conservation sauf si la notice indique qu'une réfrigération est possible. En effet, en cas de non-respect, ces médicaments peuvent être dégradés [11]. Lorsque les médicaments conservés à température ambiante sont exposés à des températures plus élevées, généralement, leurs apparences physiques changent, mais, dans d'autres cas, l'efficacité et la puissance sont également réduits. Parfois, non seulement le médicament devient inactif, mais des effets indésirables peuvent survenir [66].

Une attention particulière sera portée aux formes injectables en solution. En effet, celles-ci ne doivent jamais subir des températures inférieures à 0°C , la congélation pouvant entraîner la précipitation du principe actif et la formation des cristaux. Ces derniers ne repasseront pas en solution même si la température repasse au-dessus de 0°C.

Pour les produits à conserver au congélateur ou au réfrigérateur (vaccins, sérums, insuline...), la chaîne du froid ne doit jamais être interrompue [67]. Dans notre pays où la température ambiante est élevée durant une bonne partie de l'année, la bonne conservation des vaccins, et donc le respect de la chaîne du froid, sont des éléments importants. Les écarts

de température ont des effets cumulatifs. L'efficacité d'un vaccin sera d'autant plus altérée par de mauvaises conditions de conservation qu'il aura été soumis auparavant à des ruptures de la chaîne du froid, lors du transport, par exemple. L'insuline est sensible à la chaleur, au gel et à la lumière. Elle est stable à 25°C, pendant 24 à 36 mois. Pour les flacons et cartouches non entamés, la durée de conservation est de deux ans au frais, de préférence en +2 à +8 °d. Le grand froid et le gel dénaturent fortement les suspensions d'insuline (insuline intermédiaires ou lentes). Tout flacon conservé pendant plus de 72 heures à une température supérieure à +35 °C perd progressivement son activité hypoglycémiant, particulièrement dans le cas des suspensions [70].

6.1.2. L'humidité

L'exposition à une humidité élevée augmente la dégradation chimique des médicaments et des excipients. L'humidité favorise également la croissance de microbes, en particulier dans des conditions chaudes (par exemple supérieure à 30 °C et 75% HR) [71].

Un médicament qui est étiqueté pour être protégé contre l'humidité doit être stocké dans pas plus de 60% d'humidité relative. Les faibles taux d'humidité sont assurées par la conservation des médicaments dans des zones bien ventilées et d'éviter le contact avec les murs ou le sol.

L'humidité affecte les propriétés mécaniques des comprimés en particulier. L'augmentation des taux d'humidité de 23% à 75% augmente l'absorption de l'eau interne, et d'eau externe. La perte d'eau ou l'absorption au cours du stockage affecte également la biodisponibilité du comprimé. A faible humidité relative, le temps de désintégration est élevé, alors qu'à forte humidité relative le temps de désintégration diminue [66]. Les suppositoires stockées dans une humidité élevée peuvent absorber l'humidité et ils ont tendance à devenir spongieux, tandis les suppositoires stockés dans les lieux à sécheresse extrême peuvent perdre l'humidité et deviennent cassants [36].

6.1.3. La lumière

La lumière est nocive pour les médicaments, particulièrement aux solutions [50]. Les médicaments photosensibles doivent être protégés de la lumière, en évitant l'exposition directe au soleil, et en les gardant dans leurs emballages.

La photosensibilité des médicaments est prise en considération lors du conditionnement [66]. Pour protéger certains médicaments très sensibles, les fabricants utilisent divers procédés ou adjuvants (flacons colorés ou opaques, emballage, film protecteur...).

Sur l'emballage, des mentions telles que «à protéger de la lumière» ou «à conserver à l'abri de la lumière» indiquent que le médicament peut subir une photodégradation lors de son stockage.

Les comprimés dont les principes actifs sont sensibles (exemple, la plupart des vitamines sont instables à la lumière) à la lumière sont enrobés d'un film protecteur et/ou conditionnés dans des blisters opaques. Un sachet supplémentaire peut également renforcer la protection [39].

Les préparations liquides sont conditionnées dans des flacons ambrés ou bruns (figure). Garder ces bouteilles dans leur emballage, fournira une protection supplémentaire de la lumière. Certains médicaments en s'exposant à la lumière subissent une photo-décomposition, résultant en une perte de la puissance et d'une réduction de l'activité thérapeutique [66].



Figure 2 : Flacon ambré pour les préparations liquides. [72]

6.2 Les conditions de conservation sur le conditionnement

6.2.1 Le conditionnement du médicament

Le conditionnement protège le médicament dès sa mise dans le circuit pharmaceutique. Les industriels conscients de son impact sur le bon usage du médicament ont multiplié les initiatives pour améliorer les conditionnements de leurs produits et l'information qu'ils transmettent aux patients. Il n'est pas seulement le contenant immédiat du produit (conditionnement primaire) : il englobe aussi la boîte en carton (conditionnement secondaire) renfermant le flacon ou la plaquette qui contient le médicament, le dispositif de préparation ou d'administration du médicament et sa notice. Ces divers éléments ont des fonctions complémentaires, la boîte étant le premier support d'information tandis que le conditionnement primaire vise à protéger le médicament des chocs, de la lumière ou des écarts de température etc.

Le conditionnement développé par l'industriel est celui qui garantit au mieux l'utilisation et la conservation du médicament ainsi que sa sécurité d'utilisation. Un conditionnement bien conçu permet d'identifier précisément le médicament et son dosage, et d'éviter des confusions entre médicaments au moment de leur utilisation et des erreurs médicamenteuses [73].

Le conditionnement intervient dans la conservation du médicament. En effet, lors de la fabrication, le conditionnement unitaire est toujours privilégié pour éviter après ouverture l'altération du principe actif. Pour les médicaments sensibles à la lumière, les flacons teintés ou les blisters opaques aluminium sont utilisés, pour les semi-solides, les tubes aluminium sont employés de préférence aux pots.

Le conditionnement doit protéger le médicament et faciliter son administration. Il doit porter, en particulier, un étiquetage conforme à la réglementation en vigueur qui a un rôle d'identification et d'information [47].

Les informations devant figurer sur le conditionnement d'un médicament varient selon qu'il s'agit du conditionnement primaire du médicament (blister protégeant les comprimés ou gélules par exemple) ou du conditionnement secondaire (boîte en carton).

Sur le conditionnement primaire, doivent figurer la DCI, la forme pharmaceutique, le dosage, le numéro de lot et la date de péremption [73]. Certaines informations importantes

figurent aussi sur la boîte extérieure qui, de plus, assure l'identification et la protection du médicament c'est pourquoi il faut conserver le médicament et sa notice dans la boîte d'origine [74].

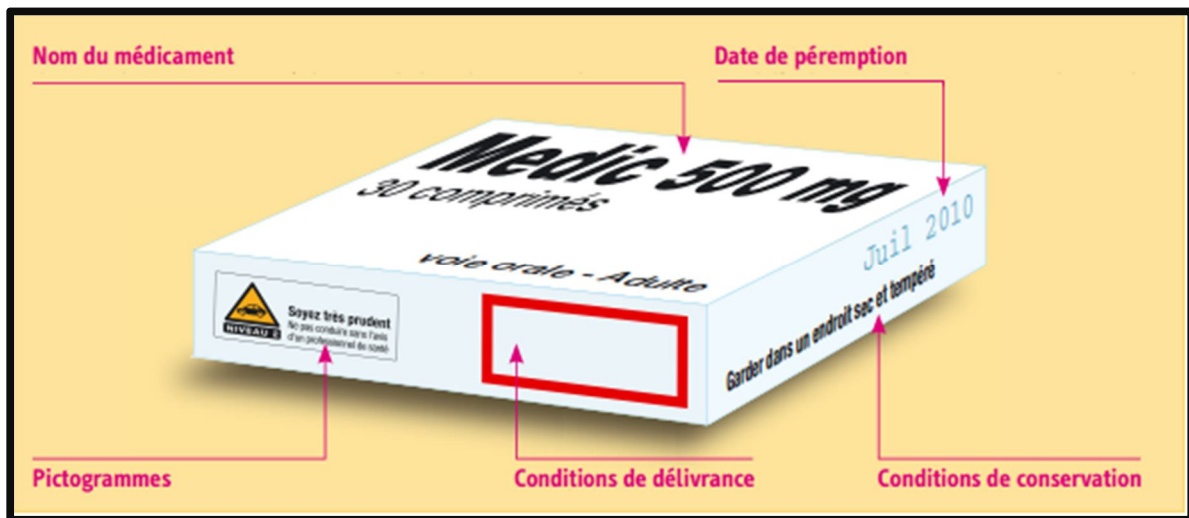


Figure 3 : La boîte d'un médicament [74].

6.2.2 Les conditions de conservation sur l'emballage

Pour assurer la stabilité d'un produit pharmaceutique durant sa période d'utilisation, le produit doit être conservé dans des conditions appropriées [36]. Les conditions de conservation pour les produits pharmaceutiques doivent être conformes aux recommandations de conservation mentionnées sur l'emballage qui sont basées sur les résultats des études de stabilité [75]. L'étiquetage de chaque produit comprend les conditions de conservation souhaitées [36]. Tous les médicaments doivent être conservés selon les conditions décrites sur l'emballage ou la notice [75].

La mention « *conserver au frais* », indiquée pour certains médicaments dont les suppositoires et les ovules. Il est conseillé en pratique de conserver, durant la saison chaude, ces médicaments au réfrigérateur (+2 à +8 °C) sauf mention contraire. Sous nos climats, il est difficile de parler de température ambiante (+15 à +25°C). Durant l'été, la température dépasse largement les 30 °C.

La mention « à l'abri de la chaleur » souvent mentionnée sur le conditionnement des suppositoires, des ovules, des collyres... et/ou des principes actifs thermosensibles, signifie que la température de conservation doit être inférieure à +30 °C.

La mention « à l'abri de l'humidité », souvent mentionnée sur le conditionnement des sachets, des comprimés effervescents, des comprimés dispersibles, des poudres et des granulés pour sirop, signifie que le produit en question doit être conservé dans un endroit sec (en dehors du réfrigérateur) [70].

La mention « à l'abri de la lumière » indiqué pour certains antibiotiques sous forme de lyophilisat en fioles et quelques comprimés dont les principes actifs sont sensibles à la lumière, signifie que le médicament peut subir une photo-dégradation lors de son stockage et être strictement conservé dans leur emballage à l'abri de la lumière directe [39].



Figure 4 : Les pictogrammes de la conservation des médicaments [76].

Il faut signaler que pour la plupart des médicaments il existe un conditionnement primaire adapté à la température et au taux d'humidité du pays et que les fabricants respectent. Ainsi le Maroc classé dans la « zone tropicale », les études de stabilité sont faites d'ailleurs dans ce sens [70].

6.2.3 La notice et information sur la conservation

Pour connaître des conditions exactes de conservation, il faut consulter la notice [77]. La notice contenue dans la boîte du médicament est une information destinée au patient. Elle

fournit des renseignements sur le mode d'emploi du médicament et également des informations clé pour bénéficier du traitement dans les meilleures conditions de sécurité. Pour chaque spécialité pharmaceutique, la notice contient obligatoirement les rubriques suivantes [78] :

- ✓ Composition
- ✓ Indications thérapeutiques
- ✓ Enumération des informations nécessaires avant la prise du médicament
- ✓ Instruction nécessaires au bon usage
- ✓ Description des effets indésirables
- ✓ Conditions de conservation

La notice indique notamment le temps de conservation du médicament après ouverture et précise aussi parfois dans quelles conditions il faut conserver les produits.

Généralement dans la rubrique « comment conserver le médicament ? » on trouve :

- Des recommandations pour la conservation du médicament (la plupart doivent être conservés à l'abri de la chaleur et/ou de l'humidité et/ou de la lumière, certains au frigo et tous doivent être tenus hors de la portée et de la vue des enfants).
- Des mises en garde sur l'utilisation du médicament après la date de péremption mentionnée.
- La durée de conservation après ouverture de certains médicaments (par exemple les collyres ou certains médicaments reconstitués avec de l'eau par exemple les sirops antibiotiques ou les gouttes nasales il faut noter donc la date d'ouverture sur l'emballage pour pouvoir calculer jusqu'à quelle date le médicament peut être utilisé).
- Des mises en garde sur l'apparition des signes visibles de dégradation du produit [79].

6.3 Lieu de conservation des médicaments

6.3.1 Où conserver les médicaments

De manière générale, il est reconnu que les médicaments doivent être rangés dans un endroit répondant aux conditions suivantes :

- à l'abri de l'humidité ;
- à l'abri d'une lumière directe ;
- à l'abri du gel ou d'une chaleur excessive ;
- hors de la portée des enfants ;

Les endroits exposés à des variations de température et d'humidité ne constituent pas de bons sites d'entreposage pour les médicaments. Dans ce contexte, il faut éviter à tout prix la salle de bain, la voiture (ex. : boîte à gants), les surfaces situées près de la cuisinière ou du four, le bord d'une fenêtre laissant passer les rayons du soleil. [80].

L'organisation mondiale de la santé définit ainsi les conditions normales de stockage : “ stockage dans des locaux secs bien ventilés à des températures de 15° à 25°C ou, selon les conditions climatiques, jusqu'à 30°C. Odeurs étrangères, contaminations, et lumière intense sont à exclure ” [48].

La plupart des médicaments doivent être conservés dans un endroit frais, sombre et sec. Pour cela, la chambre à coucher est une place idéale pour conserver les médicaments et de préférence dans une armoire à pharmacie. Hors certains médicaments tels les vaccins, les insulines, les suppositoires doivent être conservés dans le frigo. [77].

6.3.2 L'armoire à pharmacie

Les médicaments ne sont pas des produits comme les autres. Choix autonome ou prescrits, ils nécessitent une conservation et une utilisation adaptées. Outre l'intérêt d'offrir un endroit unique et sécurisé, l'armoire à pharmacie est un moyen essentiel pour conserver les médicaments [81].

6.3.2.1 L'intérêt d'une armoire à pharmacie

Une *armoire à pharmacie* est un meuble utilisé pour la protection des médicaments et le matériel de soins. Le contenu minimum de ce meuble est composé du matériel de soins nécessaire et des médicaments. Son rôle est d'assurer le rangement et la conservation des médicaments [82].



Figure 5 : Armoire à pharmacie [83].

6.3.2.2 Où placer l'armoire à pharmacie ?

L'armoire doit être tenue hors de portée des enfants, fermée à clé et en hauteur. Pour une bonne conservation des médicaments, elle doit être placée à l'abri de la lumière et de l'humidité, dans un lieu frais (entre 15 et 22 °C). C'est pourquoi il est préférable, contrairement à ce que l'on pourrait croire, de ne pas la placer dans la salle de bains ni dans la cuisine. La chambre à coucher des parents est plus adéquate [84].

6.3.2.3 Gestion de l'armoire à pharmacie

Les médicaments doivent être conservés dans leur emballage, avec leur notice. La pharmacie doit être organisée pour éviter l'usage incorrect et potentiellement dangereux des médicaments. Les boîtes de médicaments entamées ou périmées ne doivent pas être conservées après la fin du traitement. Le tri de la pharmacie doit être fait chaque trimestre. Les médicaments ne doivent pas être jetés à la poubelle, dans les toilettes ou dans l'évier. Certains produits chimiques ou antibiotiques peuvent nuire à l'environnement, ils doivent être rapportés à la pharmacie pour les envoyer dans une filière de recyclage sécurisée [84].

VII. La conservation des médicaments entamés

La date de péremption ne s'applique qu'à un emballage intact, non ouvert, non endommagé et seulement si les conditions de conservation spécifiées par le fabricant ont été respectées. Sans connaître les conditions de stockage, il est difficile de prédire la durée d'efficacité des médicaments [23]. La date de péremption doit figurer sur le récipient destiné à la remise, de même que des indications concernant le stockage adéquat et, le cas échéant, le délai d'utilisation pour un emballage entamé [3]. Généralement, cette date n'est formulée qu'en termes de mois et d'années ; par convention, c'est le dernier jour du mois de l'année indiquée qui fait office de date butoir [23].

Définition

Le délai d'utilisation est la durée pendant laquelle un médicament, dont l'emballage est entamé, respectivement après la prise d'une première dose, peut encore être consommé/utilisé. Le délai d'utilisation d'un médicament, qui commence au moment où ce dernier est entamé, dépend de la forme galénique, du mode de conservation, de la sensibilité des principes actifs, de l'emballage et des conditions de stockage (EXP), qui ont pour conséquence que son utilisation jusqu'à la date de péremption n'est plus possible. Les délais d'utilisation ne peuvent que rarement être déterminés expérimentalement. C'est la raison pour laquelle on ne trouve dans la littérature que des valeurs indicatrices pour le délai d'utilisation, proposées essentiellement d'un point de vue hygiénique. Ces valeurs sont valables pour des médicaments, «stables» du point de vue physico-chimique.

La période sur laquelle s'étend la durée d'utilisation dépendant dans le cas de nombreux médicaments d'arguments microbiologiques, le comportement du consommateur en matière d'hygiène et la nature de la conservation jouent un rôle déterminant [3].

7.1 Le délai d'utilisation des formes solides

Ces formes se conservent très bien du fait de leur faible teneur en eau. L'absence d'eau met le principe actif à l'abri des phénomènes d'hydrolyse [51]. Les comprimés et les capsules servis dans leur emballage original, le délai d'utilisation correspond à la date de péremption du fabricant [89] en éliminant les risques de contamination ou d'altération par le patient [85].

Mais lorsque les comprimés sont dans un flacon entamé, une fois qu'il est ouvert et exposé à l'air, la date d'expiration sur l'emballage ne s'applique plus [86].

En général, les formes solides (comprimés/capsules), la date fixée doit être la plus rapprochée des deux suivantes : celle fixée par le fabricant ou un an à partir de la date de dispensation [85].

7.2 Le délai d'utilisation des formes liquides

7.2.1 Les formes liquides orales

Ces préparations comprennent les sirops, les solutions et les gouttes orales. Elles contiennent souvent un conservateur, cependant leur date de validité une fois entamés peut varier de quelques jours à plusieurs mois [22]. De manière arbitraire, sauf cas particuliers, le délai de conservation après ouverture d'une forme orale sans conservateur est fixé à 2 semaines et, en présence d'un conservateur, à 2 mois (température ambiante ou frigo selon les produits) [87]. Les flacons multidoses et les suspensions buvables reconstituées doivent être datés à leur ouverture et conservés conformément aux recommandations du laboratoire (certaines préparations doivent être conservées au réfrigérateur, d'autres à l'abri de la lumière). Il est rappelé que la date de péremption notée sur le flacon par le fabricant est la limite de conservation du flacon fermé non utilisé. Après ouverture, la durée de conservation est définie par le laboratoire [88]. En général, les formes liquides orales maintenues dans leurs emballages ou flacons original sont conservés 6 mois après leur date d'ouverture ou selon les recommandations du fabricant [89] sauf pour les antibiotiques qui ont des dates de validité relativement courtes après reconstitution.

Les délais d'utilisation après reconstitution ou ouverture du flacon de quelques spécialités pharmaceutiques sont mentionnés dans le tableau en annexe 1 [90].

7.2.2 Les formes liquides à usage externe

En général, le délai d'utilisation des liquides à usage externe est de 6 mois après la date d'ouverture ou la date fixée par le fabricant si celle-ci est inférieure [91].

L'annexe 2 donne le délai d'utilisation et la conservation après ouverture de quelques liquides à usage externe [92].

7.3 Le délai d'utilisation des formes semi-solides

Ces préparations comprennent : les pommades, les crèmes et les suppositoires. Pour les pommades et les crèmes servies dans leurs tubes d'origine, elles sont conservées 6 mois après la date d'ouverture ou selon la date fixée par le fabricant (si celle-ci est inférieure à 6 mois) alors que pour les pommades et les crèmes servies dans un contenant autre que les tubes (exemple les pots), elles sont conservées 3 mois après ouverture.

Le tableau en annexe 2 donne les délais d'utilisation des quelques pommades et crèmes après ouverture [92].

Pour les suppositoires, les ovules, les tubes rectaux, ils sont conservés jusqu'à la date de péremption indiquée par le fabricant [91].

7.4 Le délai d'utilisation des formes ophtalmiques, auriculaires et nasales

7.4.1 Les formes ophtalmiques

Ils comprennent les collyres, les bains oculaires ainsi que les pommades ophtalmiques. Le critère de stabilité de ces préparations relève davantage de la capacité de l'agent conservateur à inhiber la croissance bactérienne que la dégradation du principe actif lui-même [22].

Les collyres se présentent en conditionnement unidose ou multidoses. Leurs délais d'utilisation diffèrent, pour les « unidoses » à usage unique il faut les jeter après utilisation. Les « multidoses » qui contiennent un conservateur, le délai est de 4 semaines après ouverture (selon la pharmacopée française ; certains mentionnent 15 jours) [93].

Les collyres ont des dates de conservation qui varient énormément d'un produit à un autre [94], par exemple le système « Abak » (« A » pour privative, « bak » pour chlorure de benzalkonium, c'est-à-dire sans chlorure de benzalkonium) où une membrane située entre l'embout et le contenu du flacon piège les bactéries (Naabak®, Cromobak®, Timabak® ...) le délai est de 8 semaines après ouverture. Le système « Comod » (Timo-comod®, Hylo-comod® ...) ou « UP » (Aqualarm Up® pour usage prolongé) pour une instillation sans retour d'air, donc sans risque de contamination le délai est de 12 semaines après ouverture.

Pour les pommades ou gels ophtalmiques, le délai d'utilisation varie entre 15 à 28-30 jours selon les principes actifs [93].

7.4.2 Les formes nasales et auriculaires

Il s'agit des gouttes et des pommades. Majoritairement, ces préparations contiennent des conservateurs et peuvent être utilisées jusqu'à un mois après ouverture [22].

7.5 Le délai d'utilisation des formes injectables

Aucune règle générale ne définit cependant la durée d'utilisation d'un flacon injectable multidose après une première ponction et les délais habituels de 24 heures, une ou 2 semaines devraient idéalement être déterminés par des tests microbiologiques [8].

Pour l'insuline non entamé, elle doit être conservée dans le réfrigérateur et peut être maintenu fermé jusqu'à la date d'expiration. Après ouverture le délai d'utilisation est de 4 semaines pour les flacons et les stylos d'insuline, sauf indication contraire. Lors de l'utilisation l'insuline peut être conservée à température ambiante normale (moins de 25 °C) [89].

VIII. Le rôle du pharmacien dans l'information du patient

Le pharmacien, spécialiste du médicament et de son bon usage, est un professionnel de santé à part entière. Dans le cadre de sa mission d'information et d'éducation pour la santé, le pharmacien est très sollicité, c'est l'un des professionnels de santé les plus proches de ses patients [68]. Le rôle du pharmacien d'officine est la validation et la dispensation des ordonnances prescrites par les médecins, les conseils associés à la prise des médicaments, à l'hygiène, à la nutrition ou, plus globalement, à la santé publique [95]. Le pharmacien conseille les patients sur les bonnes manières de conserver les médicaments, afin d'assurer la sécurité, la qualité et l'efficacité du traitement [71.] et aussi d'indiquer la durée de conservation des médicaments après ouverture [80].

Les pharmaciens doivent améliorer leurs compétences de communication afin de remettre aux patients l'information dont ils ont besoin dans un langage qu'ils peuvent comprendre. Par conséquent les connaissances des ménages sur leurs médicaments peuvent être améliorées par une bonne communication entre professionnels de santé et les patients et à partir des programmes d'éducation du public sur l'usage rationnel des médicaments [96].

IX. Règles pour la conservation des médicaments à la maison :

La conservation appropriée des médicaments est très importante pour garantir un usage efficace et sans risque. Pour cela, une initiative commune de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm), des entreprises du médicament (Leem), de l'Ordre national des pharmaciens et du Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm) ont élaboré un document d'information sous le thème « Les 7 règles d'or du médicament à la maison ».

➤ **Règle N°1 :**

Conserver tous les médicaments dans un seul endroit de la maison et hors de portée des enfants. Ils doivent être à l'abri de la lumière, de l'humidité et de la chaleur; l'idéal est de les conserver dans une armoire à pharmacie, placée en hauteur et fermée à clé. Certains médicaments doivent être placés au réfrigérateur, comme les vaccins, l'insuline etc.

➤ **Règle N°2 :**

Conserver les médicaments dans leur boîte d'origine avec leur notice. La boîte permet l'identification du médicament et sa protection. La notice apporte des informations importantes sur sa sécurité d'emploi et son bon usage.

Séparer les médicaments pour adultes et pour enfants, afin de limiter les risques de confusion.

➤ **Règle N°3 :**

Ne pas garder tous les médicaments à la maison.

Les médicaments sont prescrits ou conseillés pour une indication bien précise et une durée déterminée. Certains médicaments, par exemple : les antibiotiques ne doivent pas être repris sans avis médical. Mieux vaut les rapporter au pharmacien à la fin du traitement.

➤ **Règle N°4 :**

Vérifier la durée de conservation.

Ne pas utiliser un médicament au-delà de la date de péremption, indiquée sur la boîte et sur les plaquettes des comprimés.

Une fois ouverts, les collyres, mais aussi les solutions buvables et les sirops ne se conservent que peu de temps (consultez la notice).

➤ **Règle N° 5 :**

Ne pas reprendre automatiquement un médicament, même si vous avez l'habitude de l'utiliser. Vérifiez que votre situation n'a pas changé (état de santé, grossesse, autre traitement en cours.)

➤ **Règle N° 6 :**

Ne pas donner les médicaments à d'autres personnes. Ceux-ci vous ont été prescrits ou conseillés dans une situation bien précise. Ils peuvent se révéler inutiles ou nocifs dans une autre situation ou pour une autre personne.

Les embouts de pulvérisateur pour le nez ou la gorge ne doivent pas être partagés.

➤ **Règle N°7 :**

Ne pas jeter les médicaments à la poubelle ou dans les toilettes. Rappelez au pharmacien les médicaments non utilisés, périmés ou dont l'aspect a changé. Vous contribuerez à la protection de l'environnement [97].



PARTIE PRATIQUE

I. Introduction

Le stockage et la conservation appropriés des médicaments sont d'une importance majeure pour le maintien de leur qualité et leur efficacité [98]. Des mauvaises conditions de conservation des médicaments peuvent réduire leur efficacité [71] et augmenter le risque de dégradation et d'expiration. Une étude en Iraq a montré que 42% des médicaments ont été conservés à la maison de façon appropriée [5]. Alors qu'une autre étude en Inde, suggère que seulement 6% des médicaments conservés était dans des mauvaises conditions [6].

Le présent travail est sous forme d'enquête par questionnaire auprès de la population de la ville de Salé. L'objectif de ce travail effectué est :

- De savoir comment les médicaments sont conservés à domicile.
- De recueillir les informations sur quelques pratiques d'utilisation des produits pharmaceutiques.
- D'évaluer les connaissances de la population concernant la stabilité des médicaments.

II. Matériels et méthodes

2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une enquête réalisée à la ville de Salé qui s'est déroulée entre le 20 octobre 2014 et le 16 janvier 2015. Durant cette période d'étude, 136 personnes sont inclus.

2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

2.2.1. Critères d'inclusion

- Les individus des deux sexes.
- Avoir des médicaments entamés.
- Avoir plus de 18 ans.

2.2.2. Critères d'exclusion

- Ne possédant pas des médicaments entamés.
- Avoir moins de 18 ans.

2.3 Modalités de recueil des données

Un questionnaire a été rédigé pour cette enquête, il comprend 18 questions (voir annexe 3).

Ce questionnaire comporte des informations relatives à la personne (sexe, âge, niveau d'études) et des questions relatives aux médicaments. Les questions posées concernent la présence des médicaments à la maison, l'emplacement des médicaments stockés au foyer, la vérification de la date de péremption, la durée de conservation des médicaments entamés, les informations sur la stabilité des médicaments etc.

Les participants ont été assurés de la confidentialité de leurs réponses, et ils ont été informés sur le but du travail.

2.4 Analyse des données

La base de données EXCEL a été codifiée pour faciliter l'utilisation d'un logiciel d'analyse statistique. Le logiciel d'analyse statistique utilisé est le SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences) qui nous a fourni pour chaque variable une fréquence et un pourcentage.

Les résultats sont rapportés dans des tableaux, ou représentés sous formes d'histogrammes ou de secteurs.

III. Résultats

Au total 136 questionnaires ont été remplis. Les réponses obtenues sont les suivants.

Q1 : Sexe

La répartition des personnes interrogées selon le sexe a objectivé une prédominance, féminine, avec une sex-ratio H/F de 0,66. En effet 60,3% (n=82) des personnes sont des femmes et 39,7% (n=54) sont des hommes. Les résultats obtenus sont présentés sur la figure 6.

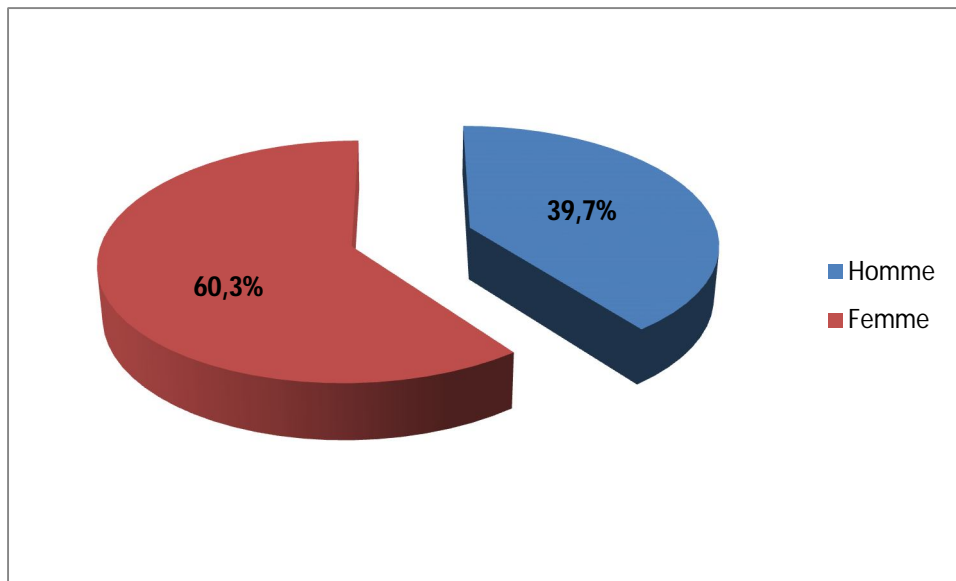


Figure 6 : La répartition du pourcentage des personnes interrogées en fonction du sexe.

Q2 : L'âge

La répartition des individus selon l'âge est résumée dans le tableau 5 et la figure 7.

Tableau 5 : Répartition du nombre des personnes interrogées en fonction de l'âge

| Age | Nombre | Pourcentage (%) |
|----------------|--------|-----------------|
| 18 à 24 ans | 14 | 10,3 % |
| 25 à 34 ans | 43 | 31,6% |
| 35 à 39 ans | 47 | 34,6% |
| 50 ans et plus | 32 | 23,5% |

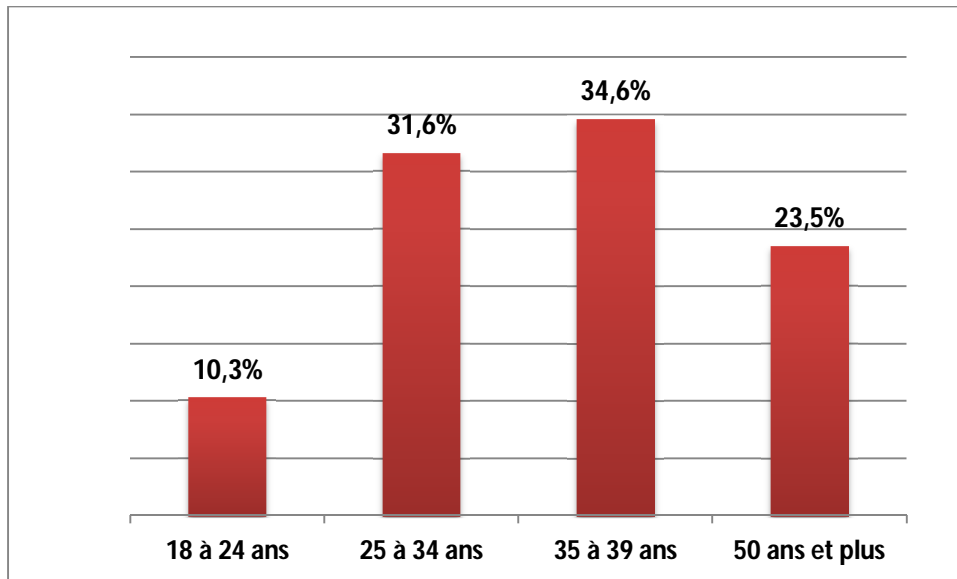


Figure 7 : La répartition du pourcentage des personnes interrogées en fonction de l'âge.

Q3 : Niveau d'étude

Parmi les personnes interrogées, 64% (n=87) avaient un niveau d'étude supérieur, 23,5% (n=32) avaient un niveau secondaire, 8,1% (n =11) avaient le niveau primaire et seulement 4,4% (n=6) qui n'ont pas profité d'un enseignement (figure 8).

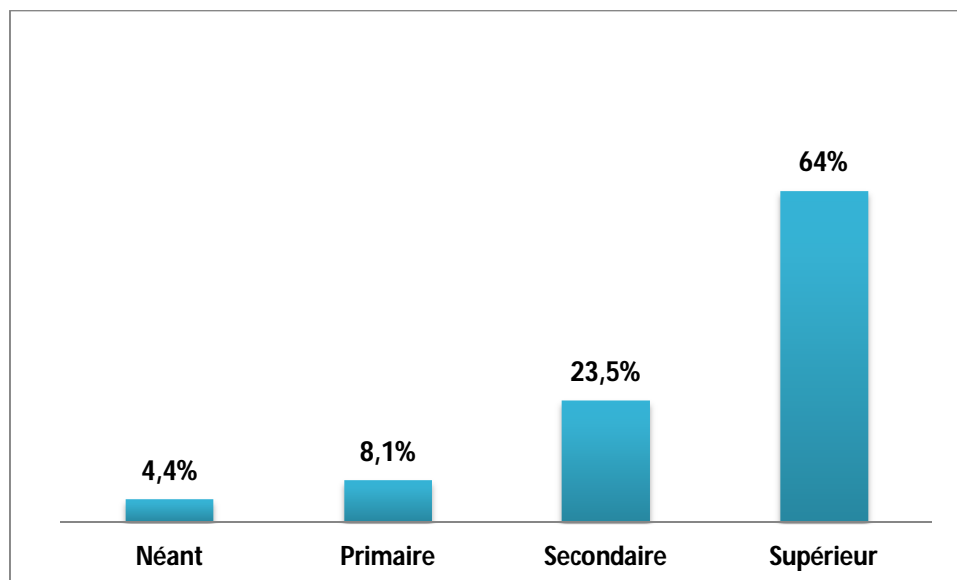


Figure 8 : La répartition des pourcentages des personnes interrogées en fonction du niveau d'étude.

Q4 : Possédez-vous des médicaments entamés chez vous ?

Les personnes interrogées (100%) possédaient toutes des médicaments entamés dans leur foyer.

Q5 : Estimez-vous conserver correctement vos médicaments dans votre foyer?

Dans notre étude 77,2% (n=105) estiment conserver correctement leurs médicaments alors que seulement 22,8% (n=31) n'estiment pas conserver leurs médicaments correctement (figure 9).

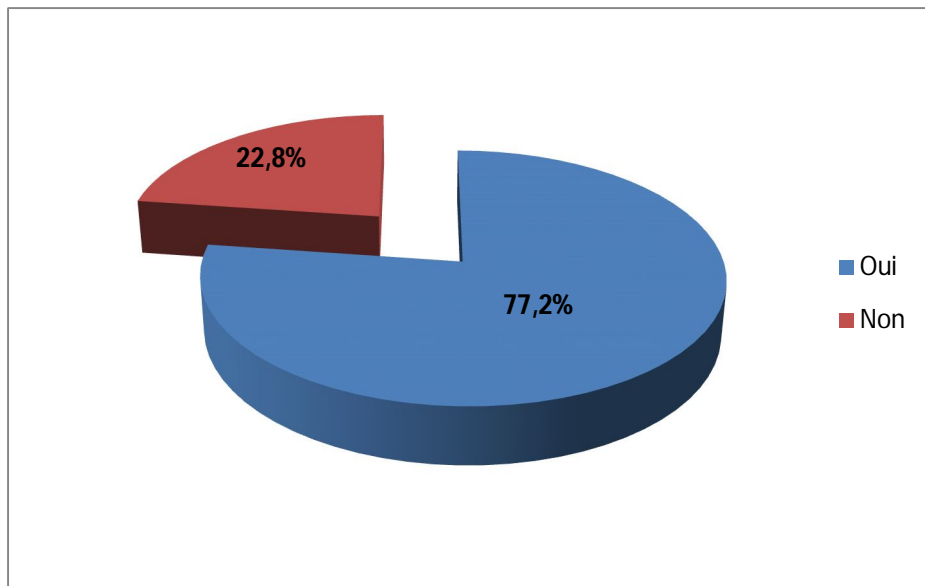


Figure 9 : L'estimation de la conservation correcte des médicaments au foyer.

Q6 : Où sont rangés les médicaments de votre foyer ?

Plusieurs réponses étaient possibles donc le total est supérieur à 100%.

Dans notre étude 64,8% (n=88) des participants stockent leurs médicaments dans le réfrigérateur, 61% (n=81) dans la chambre, 19,8% (n=27) dans la salle de bain, 18,3% (n=25) dans autres endroits, 8,9% (n=12) dans la cuisine et 5,2% (n=7) dans le salon (figure 10).

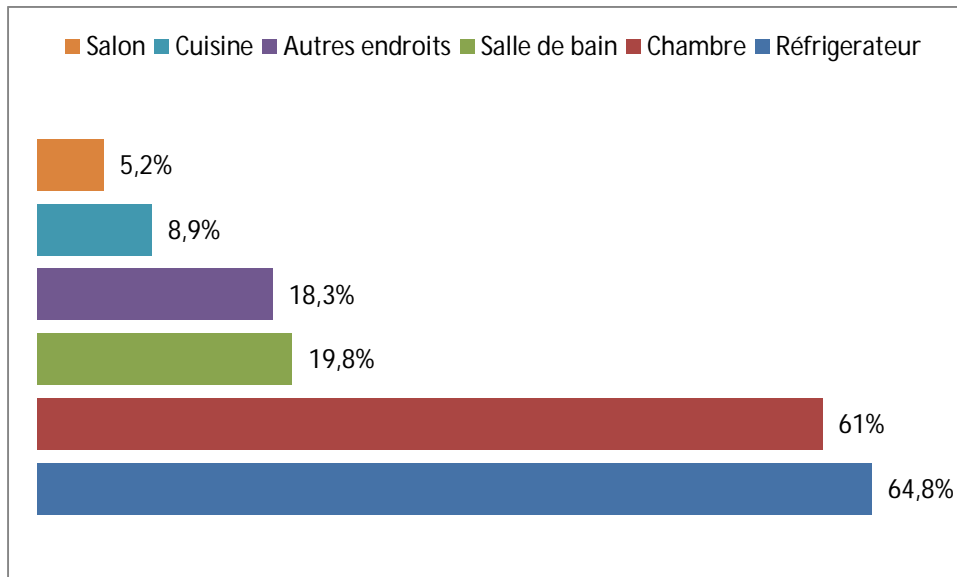


Figure 10 : L'emplacement des médicaments entamés au foyer des personnes interrogées.

Les médicaments entamés ont été conservés en différents endroits par 64,7% des personnes interrogées (n=88). 53,6% (n=73) les stockent dans 2 endroits dont le réfrigérateur et la chambre sont les plus utilisés par 30,9% (n=42) des participants. Alors que 11,1% (n=15) les stockent dans 3 endroits ou plus.

35,3% (n=48) des personnes interrogées conservent les médicaments entamés en un seul endroit dont la chambre constitue le seul endroit de conservation par 17,6% (n=24) (figure 11).

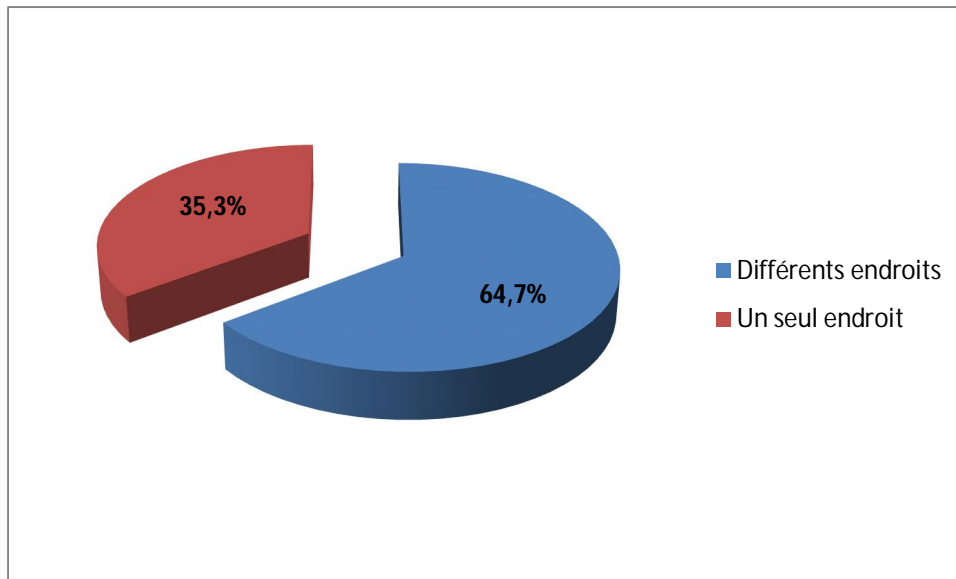


Figure 11 : Les endroits de conservation des médicaments entamés

Q7 : Conservez-vous les médicaments dans une armoire à pharmacie ?

Sur les 136 personnes interrogées, 56,6% (n=77) des participants conservent leurs médicaments dans une armoire à pharmacie et 43,4% (n=59) ne possèdent pas une armoire à pharmacie (tableau 6).

Tableau 6 : La disposition d'une armoire à pharmacie au foyer.

| | Nombre | Pourcentage (%) |
|--|--------|-----------------|
| Possèdent une armoire à pharmacie | 77 | 56,6% |
| Ne possèdent pas une armoire à pharmacie | 59 | 43,4% |

Parmi les 77 personnes interrogées possédant une armoire à pharmacie, 46,8% (n=36) des personnes l'on placée dans la chambre (tableau 7).

Tableau 7 : L'emplacement de l'armoire à pharmacie chez les personnes interrogées.

| | Nombre | Pourcentage(%) |
|------------------------|---------------|-----------------------|
| Salle de bain | 9 | 11,7% |
| Réfrigérateur | 1 | 1,3% |
| Salon | 4 | 5,2% |
| Cuisine | 5 | 6,5% |
| Chambre | 36 | 46,8% |
| Autres endroits | 22 | 28,6% |

Q8 : Quels sont les médicaments conservés chez vous après ouverture ?

Les différents médicaments entamés conservés par les participants dans sont représentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Les médicaments entamés conservés par les participants.

| | Nombre | Pourcentage(%) |
|-------------------------------------|---------------|-----------------------|
| Comprimés, gélules, capsules | 134 | 98,5% |
| Pommades, crèmes et gels | 115 | 84,6% |
| Sirops, suspensions | 100 | 73,5% |
| Liquides à usage externe | 88 | 64,7% |
| Suppositoires, ovules | 76 | 55,9% |
| Pommades ophtalmiques | 46 | 33,8% |
| Collyres | 23 | 16,9% |
| Injectables | 17 | 12,5% |

✦ Les comprimés, capsules et gélules

Parmi les 136 participants, 98,5% (n=134) personnes conservent après ouverture les comprimés, les capsules, les gélules. 59% (n=79) des personnes questionnées déclarent de les conserver dans la chambre, 15,7% (n=21) dans autres endroits et 10,4% (n=14) dans la salle de bain (figure 12).

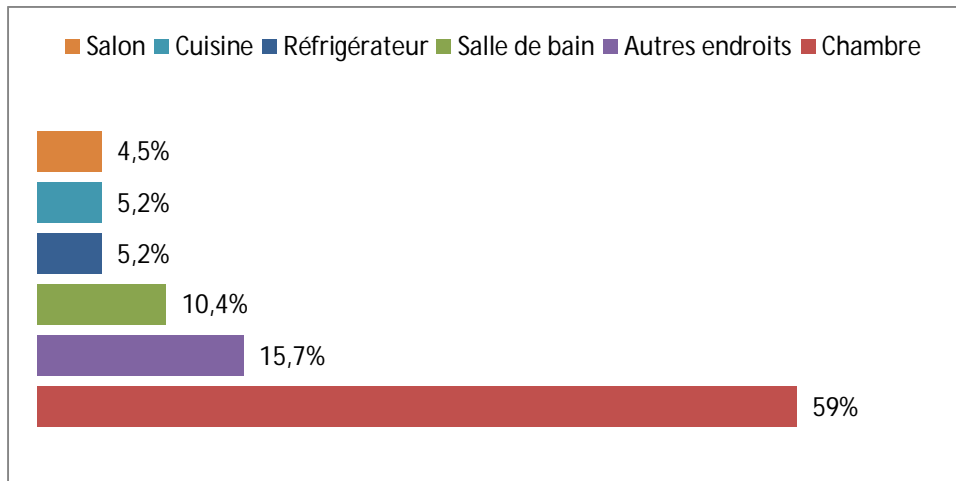


Figure 12 : L'emplacement des comprimés, capsules et gélules au foyer.

✦ Les suppositoires, ovules :

55,9% (n=76) des personnes interrogées conservent les suppositoires et ovules après ouverture. Ils sont conservés au réfrigérateur par 69.7% (n=53) des participants (figure 13).

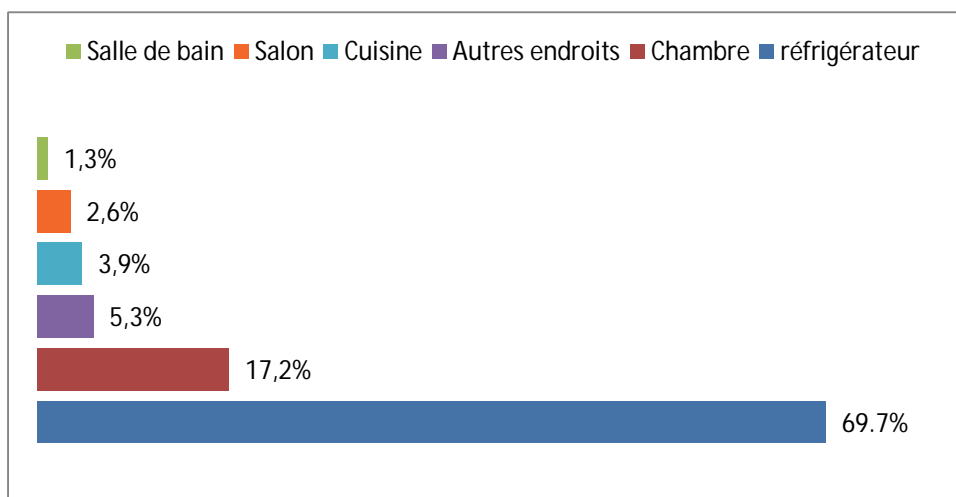


Figure 13 : L'emplacement des suppositoires, ovules au foyer des personnes interrogées.

✦ Les sirops, suspensions :

La majorité des participants soit 73,5% (n=100) conservent les sirops et suspensions après ouverture. Toutefois, le réfrigérateur est l'endroit où 65% (n= 65) personnes interrogées conservent les sirops et les suspensions (figure 14).

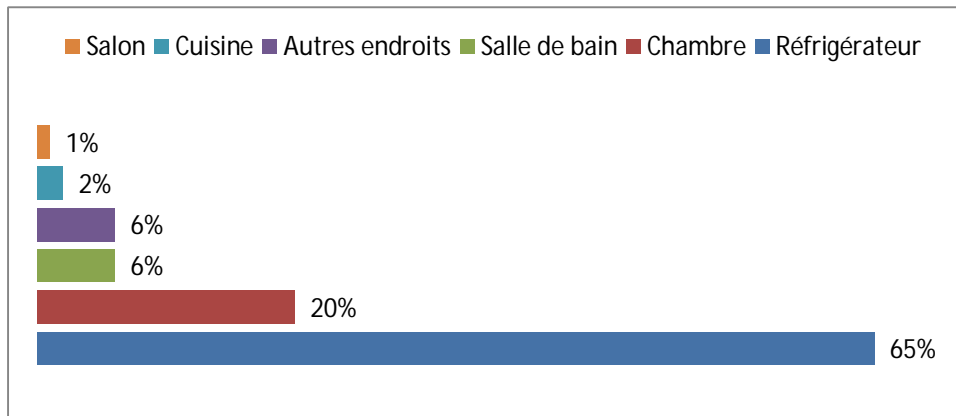


Figure 14 : L'emplacement des sirops, suspensions au foyer des personnes interrogées.

✦ Les pommades, les crèmes et les gels :

Concernant les pommades, les crèmes et les gels, 84,6% (n=115) des personnes interrogées les conservent après ouverture, la chambre est la pièce la plus utilisée pour la conservation par 45,2 % (n=52) personnes suivi du réfrigérateur par 23,5% (n=27) personnes (figure 15).

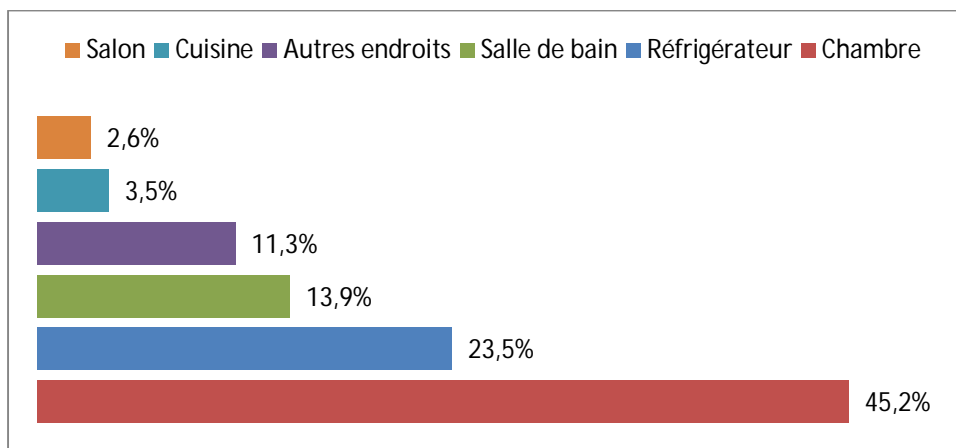


Figure 15 : L'emplacement des pommades, des crèmes et des gels au foyer des personnes interrogées.

✦ Les collyres :

Seulement 16,9% (n=23) des participants déclarent conserver les collyres entamés. Les collyres sont conservés dans la chambre par 47,8% (n=11) personnes et dans le réfrigérateur par 30,4% (n=7) personnes (figure 16).

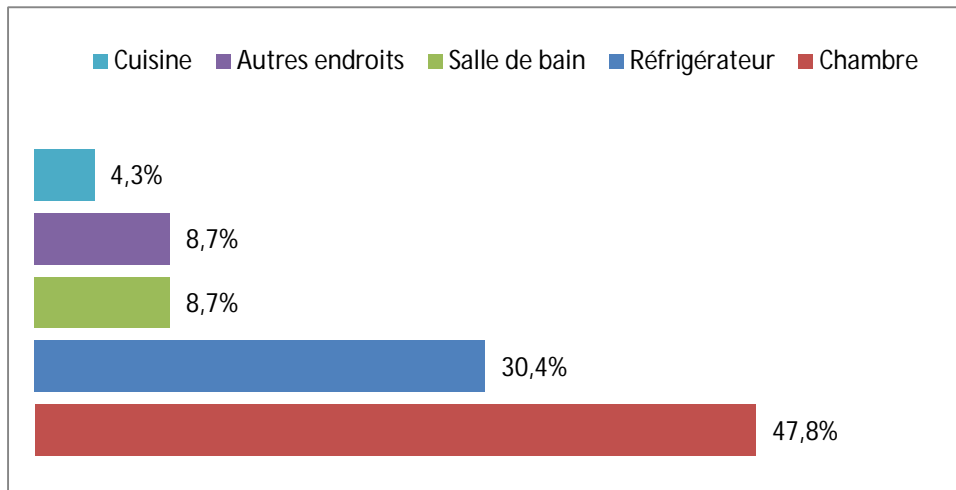


Figure 16 : L'emplacement des collyres au foyer des personnes interrogées.

✦ Pommades ophtalmiques :

33,8% (n=46) conservent les pommades ophtalmiques après ouverture, la chambre constitue l'endroit le plus utilisé par 50% des personnes interrogées (figure 17).

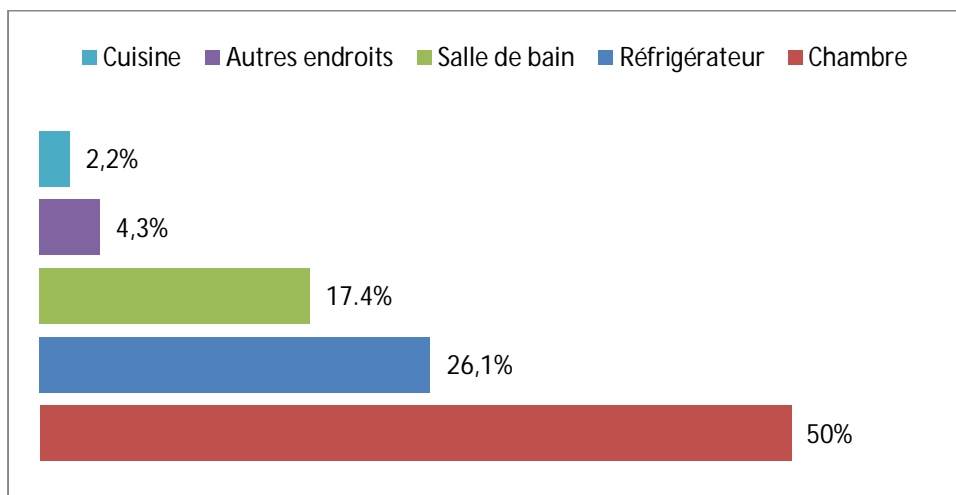


Figure 17 : L'emplacement des pommades ophtalmiques au foyer des personnes interrogées.

✦ Les injectables

Seulement 12,5% (n=17) des personnes interrogées conservent des injectables, 52,9% (n=9) utilisent le réfrigérateur pour la conservation des injectables (figure 18).

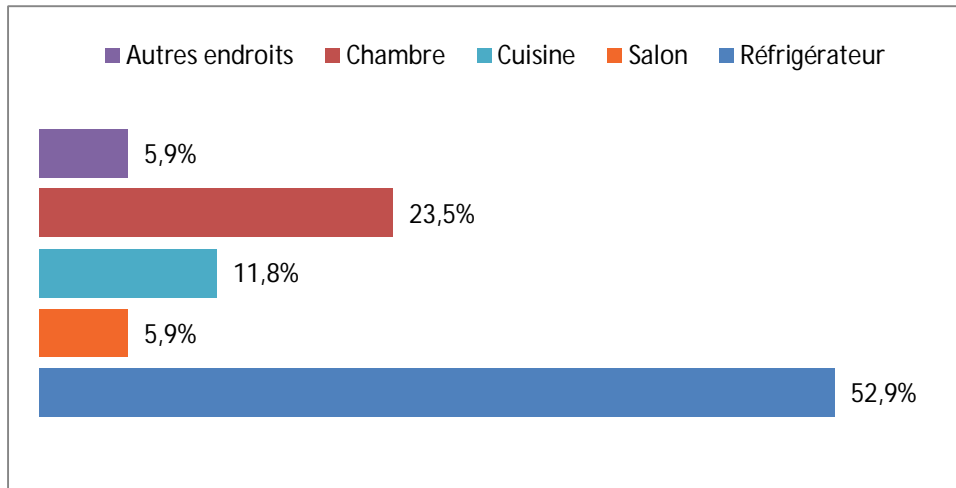


Figure 18 : L'emplacement des injectables au foyer des personnes interrogées.

✦ Les liquides à usage externe :

Parmi personnes interrogées, 64,7% (n=88) conservent les liquides à usage externe entamés dont 44,3% (n=39) utilisent la chambre pour la conservation suivie de la salle de bain par 21 (23,9%) (Figure 19).

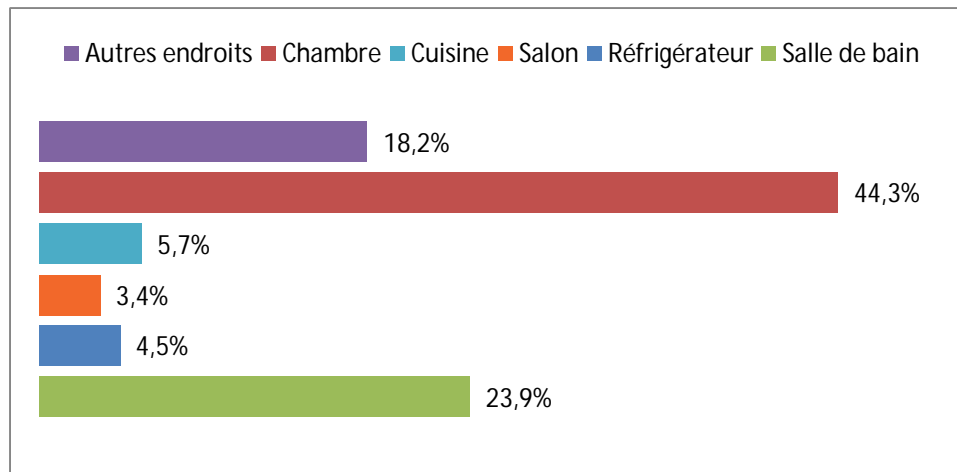


Figure 19 : L'emplacement des liquides à usage externe au foyer des personnes interrogées.

Q9 : Cherchez-vous de l'information sur les conditions de conservation des médicaments ?

Parmi les personnes interrogées, 53,7% (n=73) affirment chercher des informations sur les conditions de conservation, 23,5% (n=31) cherchent parfois les informations alors que 22,8% (n=32) déclarent ne pas chercher les informations (figure 20).

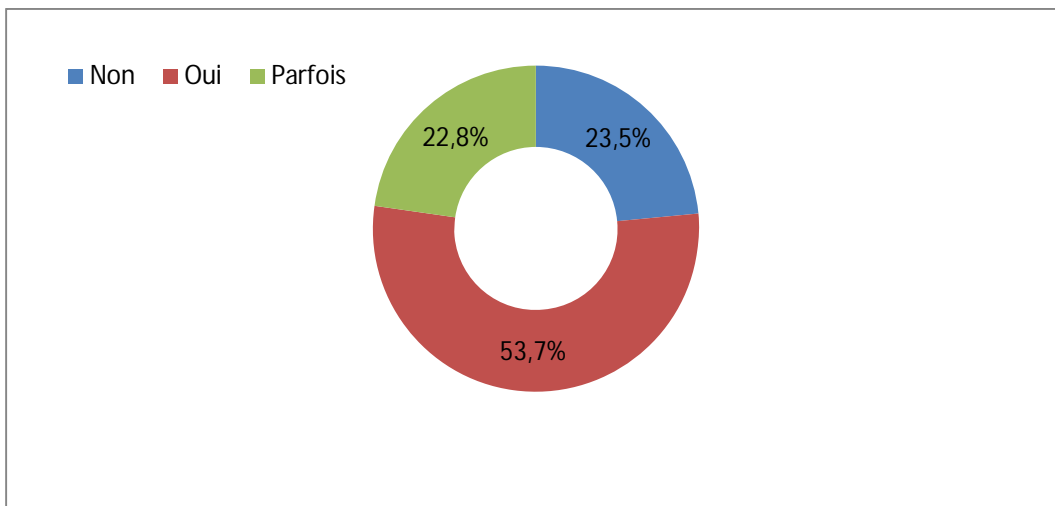


Figure 20 : La recherche des informations sur les conditions de conservation.

Parmi les 76,5% (n=104) des personnes qui affirment chercher l'information sur les conditions de conservation, 66,3% (n=69) lisent la notice, 19,2% (n=20) en demandent au pharmacien, 4,8% (n=5) demandent au médecin et 9,6% (n=10) déclarent demander au pharmacien et lire la notice (figure 21).

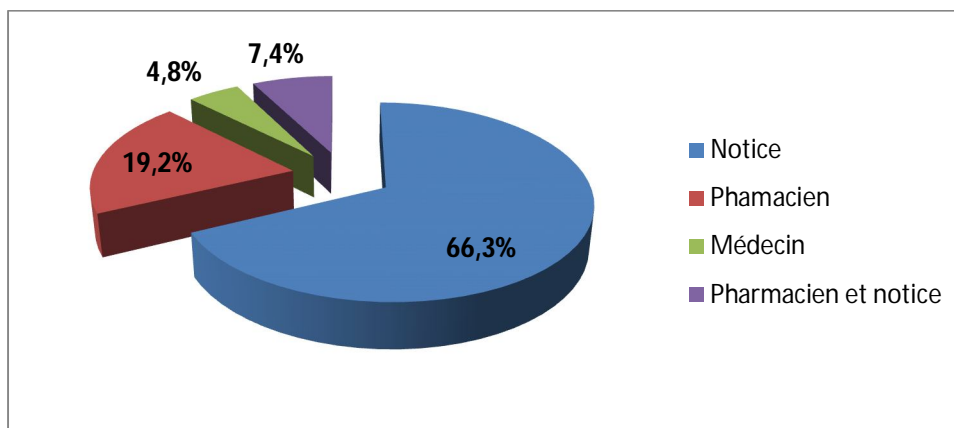


Figure 21 : La Source d'information des personnes interrogées.

Q10 : Une fois le traitement est terminé, rangez-vous les médicaments dans leurs boîtes d'origine avec la notice ?

La majorité des participants 71,3% (n=97) affirment ranger les médicaments dans leur boîte d'origine une fois le traitement terminé, 19,1% (n=26) ont répondu par « parfois », alors que 13 (9,6%) ont répondu par « Non » (figure 22).

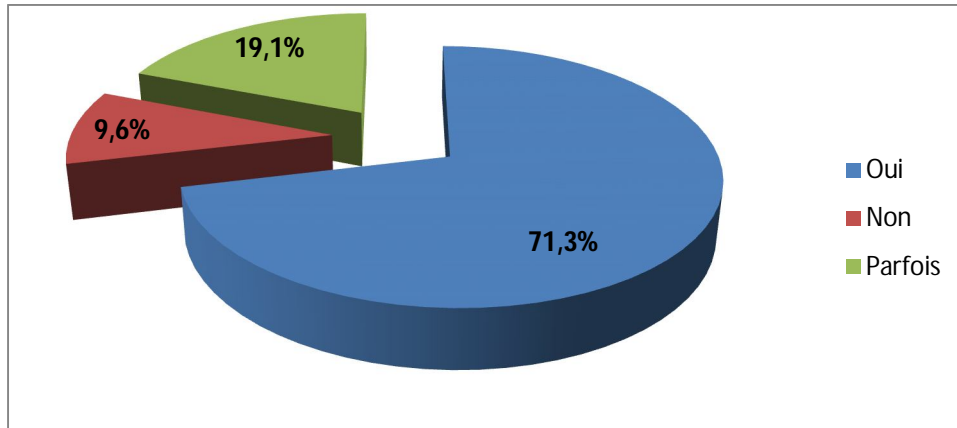


Figure 22 : Le rangement du médicament dans sa boîte d'origine.

Q11 : Notez-vous la date d'ouverture du médicament sur l'emballage ?

58,1% (n=79) des personnes interrogées ne notent pas la date d'ouverture des médicaments sur l'emballage, 18,4% (n=25) affirment la noter alors que 23,5% (n=32) ont répondu par « parfois » (figure 23).

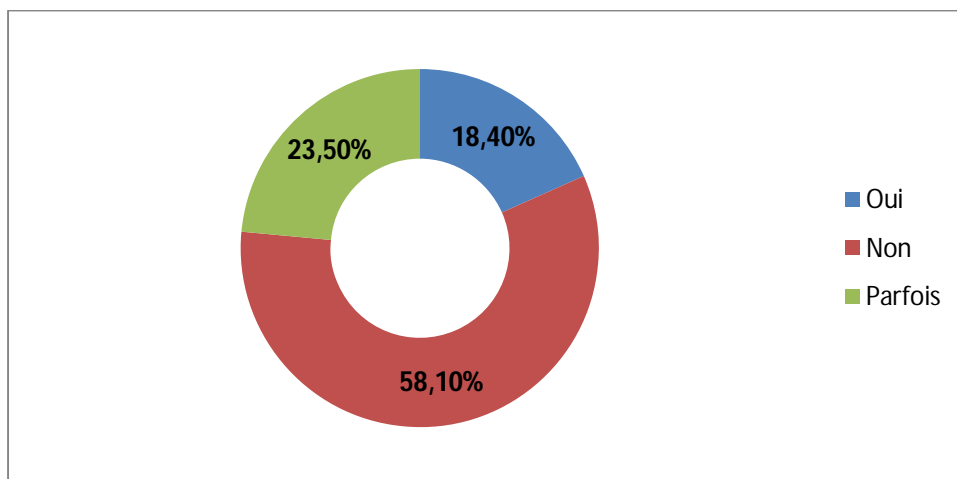


Figure 23 : L'écriture de la date d'ouverture du médicament sur l'emballage.

Q12 : Réutilisez-vous les médicaments entamés à la fin du traitement ?

Parmi les personnes interrogées, 74 (54,4%) affirment réutiliser les médicaments entamés à la fin de traitement, 9 (6,6%) ont répondu par « Parfois » alors que 53 (39%) des personnes interrogées ont répondu négativement (figure 24).

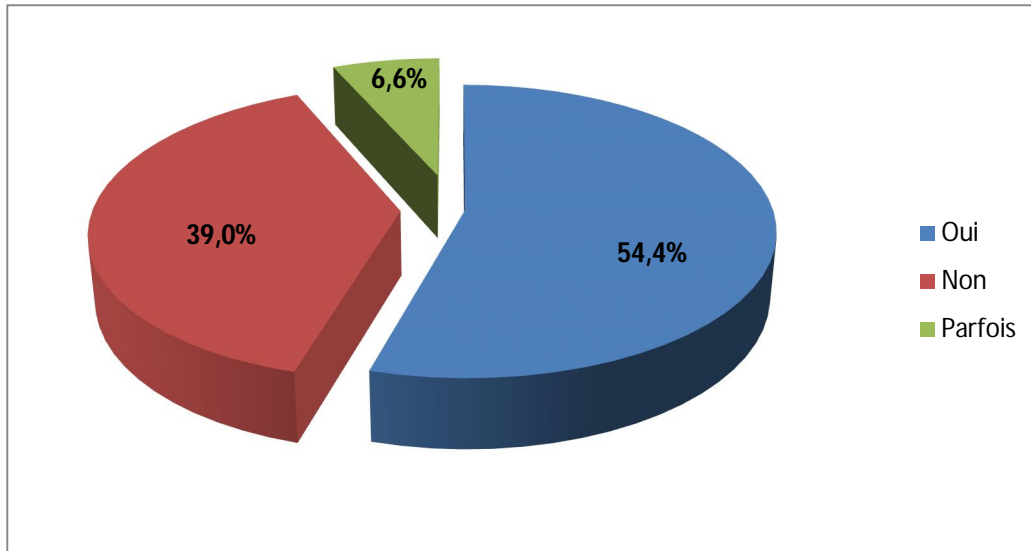


Figure 24 : La réutilisation des médicaments entamés à la fin du traitement.

Les formes galéniques utilisées par les 83 personnes utilisant les médicaments entamés sont représentées dans le tableau suivant.

Tableau 9 : les formes galéniques utilisées à la fin du traitement par les personnes interrogées.

| | Nombre | Pourcentage (%) |
|--|--------|-----------------|
| Comprimés, capsules, gélules | 79 | 95% |
| Pommades, crèmes et gels dermique | 60 | 72,1% |
| Liquide à usage externe | 42 | 50,5% |
| Suppositoires, ovules | 38 | 45,7% |
| Sirops, suspensions | 36 | 43,1% |
| Collyres | 8 | 9,6% |
| Pommades ophtalmiques | 8 | 9,6% |
| Injectables | 1 | 1,2% |

Q13 : Avant la réutilisation du médicament, vérifiez-vous la date de péremption et la notice ?

La majorité des personnes interrogées soit 90,4% (n=123) vérifient la date de péremption avant la réutilisation, 2,9% (n=4) ont répondu par « parfois » alors que 6,6 % (n=9) ont répondu négativement (figure 25).

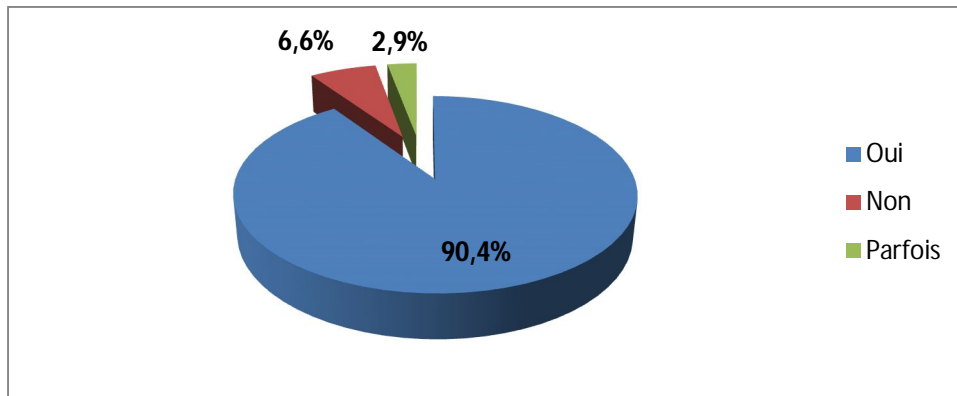


Figure 25 : La vérification de la date de péremption par les personnes interrogées.

Q14 : Combien de temps conservez-vous les produits suivants après la première utilisation ?

✦ **Comprimés, gélules :**

69,9% (n=95) des participants conservent les boites de comprimés et de gélules entamés jusqu'à péremption alors que 30,1% (n=41) les conservent durant le période du traitement (figure 26).

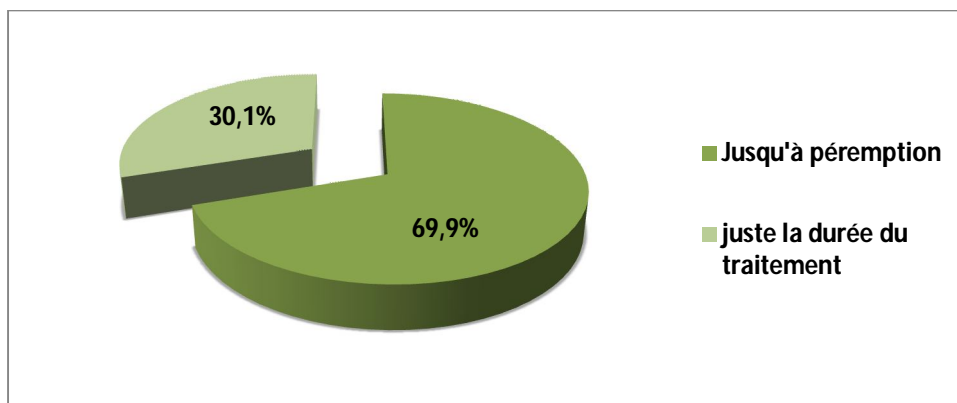


Figure 26 : La durée de conservation des comprimés, des gélules et des capsules entamés.

◆ Sirops et suspensions :

Parmi les personnes questionnées, 57,7% (n=73) conservent les sirops et les suspensions entamés uniquement durant la période du traitement, 29,4% (n=40) jusqu'à péremption, 11% (n=15) durant 3 mois, 5,1% (n=7) durant 6 mois alors que seulement 0,7% (n=1) les conservent durant un an (figure 27).

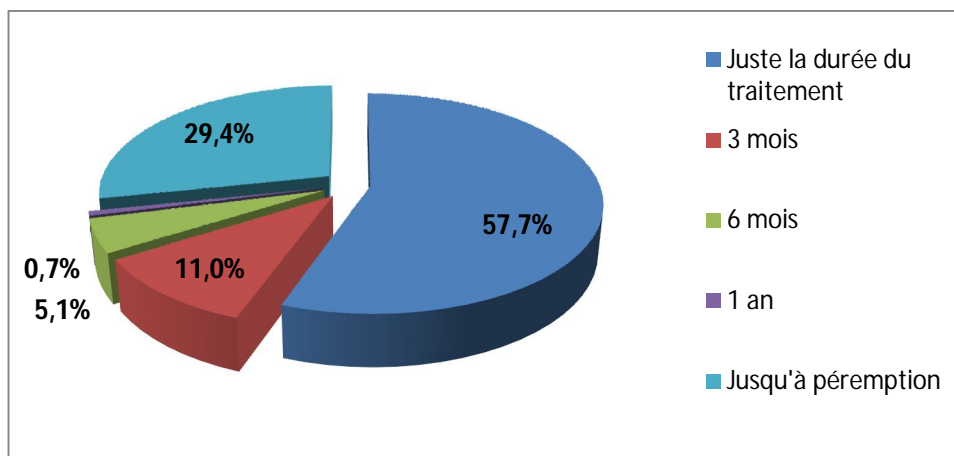


Figure 27 : La durée de conservation des sirops et des suspensions entamés.

◆ Pommades, crèmes et gels :

54,4% (n=74) conservent les pommades, les crèmes et les gels entamés jusqu'à péremption, 30,9% (n=42) juste la durée du traitement, 7,4% (n=10) durant 6 mois, 5,1% (n=7) durant 3 mois et finalement 2,2% (n=3) durant un an (figure 28).

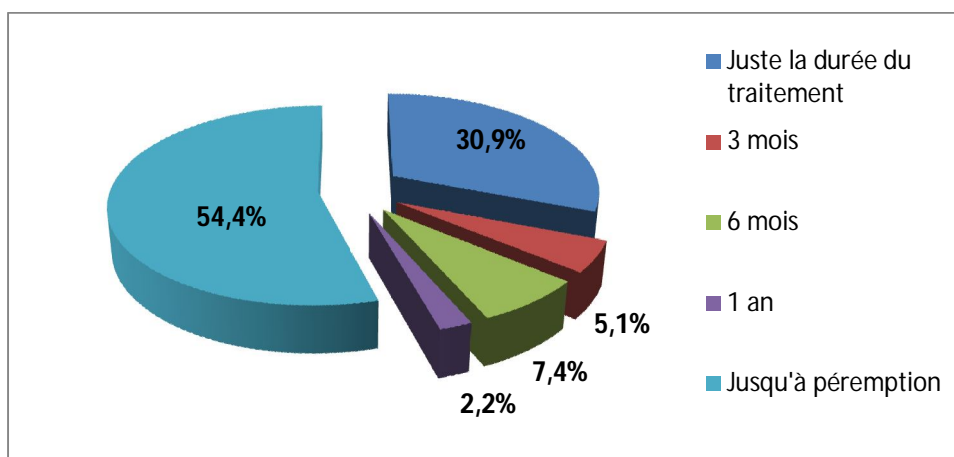


Figure 28 : La durée de conservation des pommades, des crèmes et des gels entamés.

✦ Collyres

69,1% (n=94) des personnes interrogées conservent les collyres 15 jours après ouverture, 16,2% (n=22) durant un mois alors que 14,7% (n=20) jusqu'à péremption (figure 29).

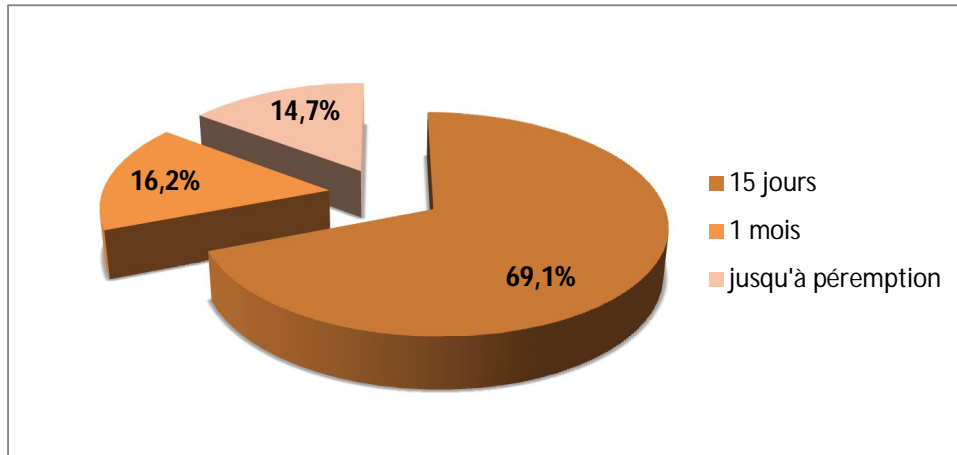


Figure 29 : La durée de conservation des collyres entamés.

✦ Suppositoires, ovules

55,1% (n=75) des participants conservent les boîtes de suppositoires et d'ovules entamés des jusqu'à péremption, 31,6% (n=43) juste la durée du traitement, 9,6% (n=13) durant 3 mois et 3,7% (n=5) durant 6 mois (figure 30).

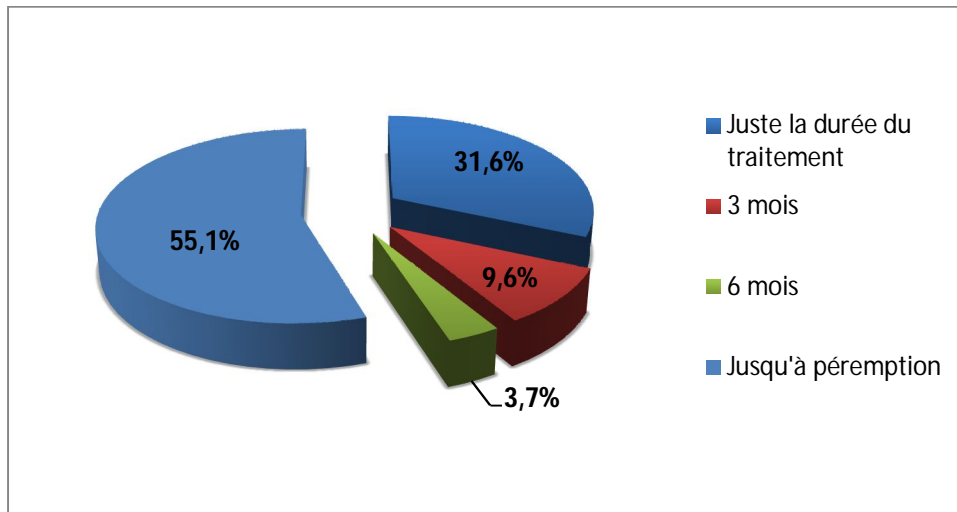


Figure 30 : La durée de conservation des suppositoires et des ovules entamés.

◆ **Liquides à usage externe :**

La plupart des participants soit 68,4% (n=93) conservent les liquides à usage externe jusqu'à péremption, 19,9% (n=27) durant la période du traitement, 6,6% (n=9) durant 3 mois, 2,9% (n=4) durant 6 mois et finalement 2,2% (n=3) durant un an (figure 31).

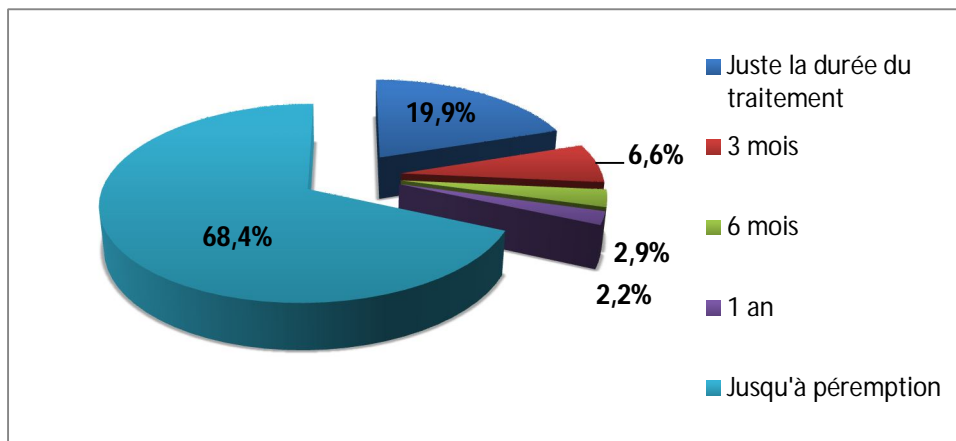


Figure 31 : La durée de conservation des liquides à usage externe entamés.

Q15 : Pensez-vous que le médicament est toujours stable ?

En ce qui concerne la stabilité du médicament, 36% (n=49) déclarent que le médicament n'est pas toujours stable, 17,6% (n=24) affirment qu'il est toujours stable, 27,2% (n=37) ont répondu par « parfois » alors que 19,2% (n=26) des personnes ignorent la réponse à cette question (figure 32).

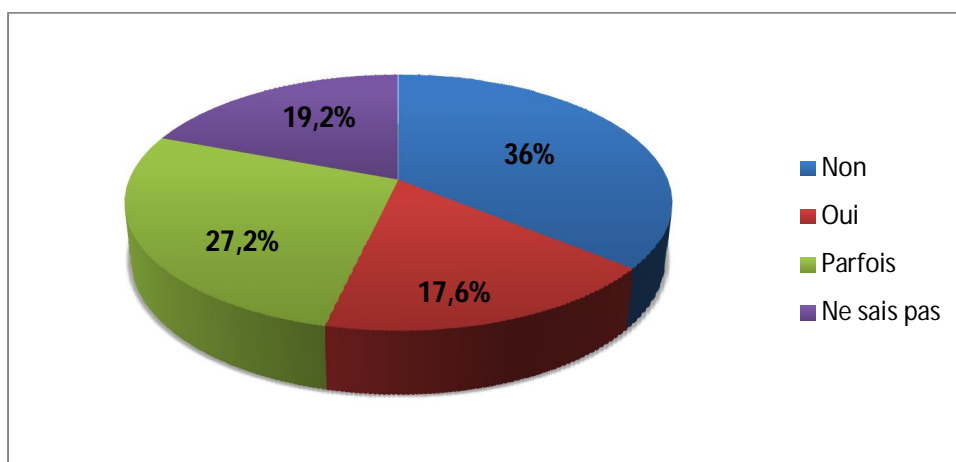


Figure 32 : La connaissance sur la stabilité des médicaments.

Q16 : D'après vous, quelle(s) sont les formes galéniques les plus stables et les moins stables ?

✦ **Les formes galéniques plus stables**

Concernant les formes galéniques les plus stables, 62,4% (n=84) des participants ont indiqués que les comprimés, les gélules et les capsules sont les plus stables suivi des pommades et des crèmes par 24.2% (n=33) des personnes interrogées alors que 25% (n=34) des personnes interrogées ont répondu par « Ne sais pas » (figure 33).

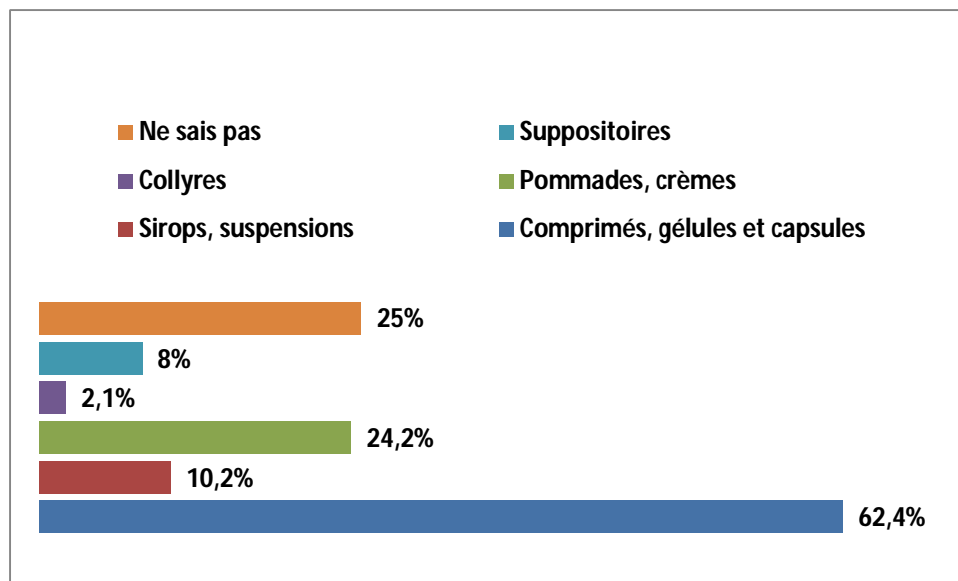


Figure 33 : La connaissance de la population sur les formes galéniques les plus stables.

✦ Les formes galéniques les moins stables

Parmi les personnes interrogées, 42,4% (n=58) déclarent que les sirops, les suspensions et les collyres sont les formes galéniques les moins stables, alors que 27,2% (n=37) des personnes ne semblent pas avoir une réponse à la question (figure 34).

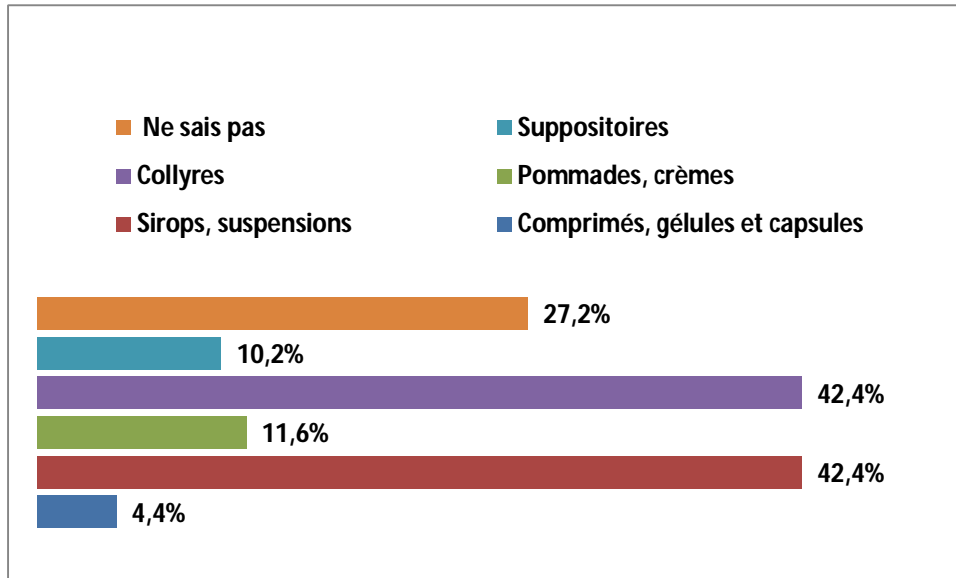


Figure 34 : La connaissance de la population sur les formes galéniques les moins stables

Q17 : d'après vous quelles sont les conditions optimales pour conserver un médicament ?

Différentes réponses à cette question ont été recueillies, parmi le nombre total des personnes interrogées, 28,5% (n=39) déclarent que le réfrigérateur était l'endroit optimal pour conserver le médicament suivi de l'armoire à pharmacie par 17,4% (n=24) des participants. Pour 16,4% (n=23) personnes le médicament doit être conservé dans un endroit sec alors que d'après 15% (n=21) des participants il doit être à l'abri de la chaleur et 14,7% (n=20) ne semble pas avoir connaissance des conditions optimales de conservation

Les résultats sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Connaissance sur les conditions optimales de conservation des médicaments.

| | Nombre | Pourcentage (%) |
|--|--------|-----------------|
| Réfrigérateur | 39 | 28,5% |
| Armoire à pharmacie | 24 | 17,4% |
| Endroit sec | 23 | 16,4% |
| A l'abri de la chaleur | 21 | 15% |
| Ne sais pas | 20 | 14,7% |
| Suivre la notice | 12 | 8,7% |
| A l'abri de l'humidité | 11 | 7,9% |
| Selon la forme galénique | 9 | 6,6% |
| A l'abri de la lumière | 5 | 3,6% |
| Endroit aéré | 5 | 3,6% |
| Température convenable | 5 | 3,6% |
| Respecter la durée de validité du médicament | 4 | 2,9% |
| Conditions convenables | 3 | 2,2% |
| Chambre | 2 | 1,5% |
| Salle de bain | 2 | 1,5% |

Parmi les 136 personnes interrogées seulement 17,1% (n=10) ont indiqué aussi que le médicament doit être stocké hors de la portée des enfants.

Q18 : Pensez-vous que la stabilité des médicaments peut être modifiée après ouverture ?

62,5% (n=82) des personnes interrogées déclarent que la stabilité du médicament est modifiée après ouverture, 30,9% (n=42) ont répondu négativement et 3,7% (n=5) par parfois alors que 2,9% (n=4) ignorent la réponse (figure 35).

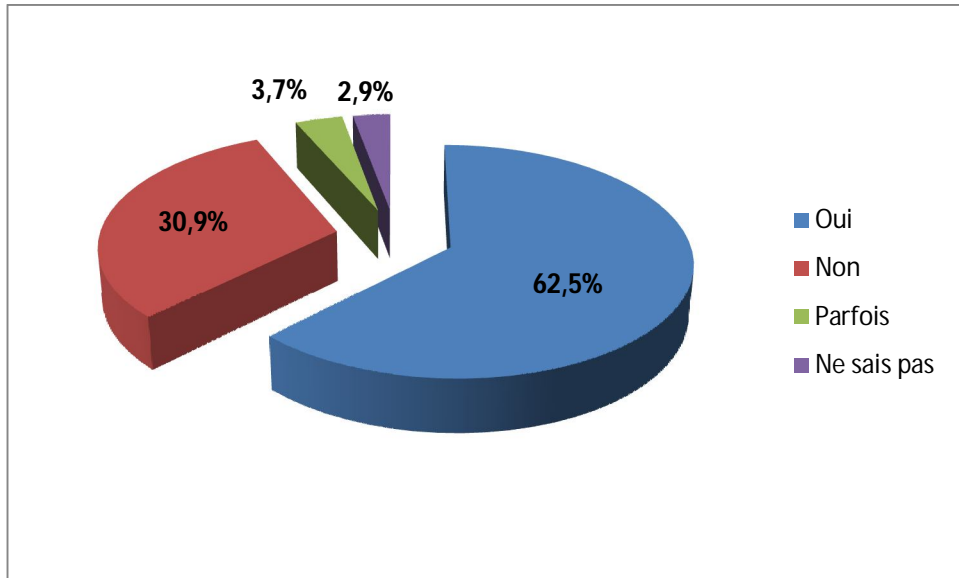


Figure 35 : La connaissance des personnes interrogées sur la stabilité des médicaments après ouverture.

IV. Discussion

Les résultats sont basés sur l'exploitation de 136 questionnaires réalisés auprès de la population de la ville de Salé.

136 personnes ont été interrogées dans cette étude concernant l'enquête sur les médicaments entamés dans les ménages. La répartition du sexe des participants était 60,3% des femmes et 39,7% des hommes, 34,6 % des participants étaient âgés entre 35 à 39 ans et la plupart des personnes interrogées soit 64% avaient un niveau d'étude supérieur.

La totalité des participants soit 100% possédaient des médicaments entamés chez eux. La prévalence de stockage des médicaments aux ménages trouvés dans cette étude est semblable à celle rapportée dans les études réalisées ailleurs dans le monde; 100% dans une étude iranienne [99], 99% dans étude réalisée en Arabie Saoudite [100], 97,7% dans une étude soudanaise [100], et 94% dans une étude irakienne [101].

77,2% des personnes interrogées estiment conserver correctement leurs médicaments. Ces résultats sont proches à une étude française, qui a montré que 90% estiment conserver correctement leurs médicaments [102]

Dans cette enquête, 64,8% stockent leurs médicaments dans le réfrigérateur, suivi de la chambre 61%, 19,8% dans la salle de bain et 8,9% dans la cuisine. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans l'étude réalisée en Arabie Saoudite où la majorité des médicaments sont stockés dans le réfrigérateur (60,2%), et dans la chambre (45,1 %) [100] et ceux obtenus dans l'étude menée en Iran où 50,6% conservaient les médicaments dans le réfrigérateur [99].

D'après les résultats, les médicaments entamés conservés le plus dans le réfrigérateur sont les suppositoires - les ovules (69,7%), les sirops – les suspensions (65%) et les injectables (52,9%). Le réfrigérateur n'est pas un endroit approprié pour la conservation de tous les médicaments. En effet, seuls quelques médicaments spécifiques doivent être conservés dans un réfrigérateur afin de maintenir leurs qualités et leurs efficacités alors que d'autres médicaments peuvent s'altérer et perdre leur activité lorsqu'ils sont conservés dans un réfrigérateur. Généralement, le stockage à température ambiante d'un médicament devant

être conservé au réfrigérateur accélère sa vitesse de dégradation. A l'inverse, le stockage au réfrigérateur d'un médicament à conserver à température ambiante est à éviter car une dégradation du produit ne peut jamais être exclue a priori, donc il faut se conformer aux informations des fabricants mentionnées sur les emballages pour garantir la qualité du médicament et son effet thérapeutique [103].

Cependant, d'autres études ont été menées en France, en Nouvelle-Zélande et à Qatar sur l'endroit de conservation des médicaments. L'étude réalisée en France a montré que 62% des français rangent les médicaments dans la salle de bain, 33% dans la cuisine et 14% dans la chambre [104], alors qu'à Qatar la majorité des médicaments (48,2%) ont été conservés dans les chambres [105] et en Nouvelle-Zélande, la cuisine était l'endroit le plus utilisé pour la conservation des médicaments suivie de la salle de bain et la chambre [71].

La salle de bain et la cuisine ne sont pourtant pas l'emplacement optimal pour la conservation des médicaments. Cependant, conserver les médicaments dans la salle de bain ou la cuisine peut conduire à des changements physiques ou chimiques dues à l'exposition à la chaleur ou à l'humidité. La chambre donc constitue un bon emplacement pour la conservation des médicaments puisque les conditions de température et d'humidité sont relativement constantes.

Dans cette étude, chez 64,7% des personnes interrogées, les médicaments sont rassemblés en différents endroits alors que seulement 35,3% les ressemblent en un seul endroit de la maison. Une étude réalisée en France a montré que dans 90,3% des foyers, les médicaments sont rassemblés en un seul endroit de la maison [106] alors que dans une étude réalisée en Arabie Saoudite, il a été rapporté que plus de 40% des participants conservaient leurs médicaments dans 2 endroits différents ou plus de la maison [100].

Des études antérieures ont établi un lien entre l'endroit où les gens stockent leurs médicaments et à quelle fréquence le médicament est utilisé. Ils ont constaté que les médicaments pour usage quotidien sont souvent gardés dans des endroits où ils peuvent être vus, comme le banc de cuisine tandis que les médicaments "si nécessaire" sont généralement conservés à l'écart dans une armoire à la salle de bains [107] [108]. Des résultats similaires ont été rapportés par Campbell et al. , dans l'étude réalisé en Nouvelle-Zélande, il a été

constaté que l'endroit de conservation des médicaments était souvent utilisé comme un indice pour se rappeler de prendre leurs médicaments et que la plupart des gens mettent leur médicaments dans un endroit faisant partie de leur routine quotidienne [71].

Un tel comportement, peut augmenter l'accessibilité de ces médicaments par les enfants et donc augmenter le risque d'empoisonnement accidentel [100].

56,6% des participants conservaient leurs médicaments dans une armoire à pharmacie, ce résultat est semblable à celui rapporté par une étude réalisée en Greater Noida en Inde où 52,17% des participants possédaient une armoire à pharmacie [109].

Les formes solides (comprimés, gélules, capsules) constituaient la forme galénique la plus courante (98,5%) des médicaments gardés dans les ménages. Ce résultat est en concordance avec celui rapporté par l'étude réalisée en Nord-Ouganda, où 93,8% des participants gardaient les formes solides dans leurs ménages [110]. Dans une autre étude menée en Palestine, les formes solides étaient aussi les plus gardés par les participants (53,8%) [111]. Cela pourrait être dû à leur tolérance, leur facilité d'administration et l'acceptabilité dans la communauté [112].

Dans cette étude, 76,5% des personnes interrogées affirment chercher l'information sur les conditions de conservation des médicaments. L'analyse des résultats a montré que la plupart 66,3% recour à la notice pour chercher les informations alors que seulement 19,2% obtiennent l'information des pharmaciens. Cela pourrait être dû à l'indépendance de la population en ce qui concerne l'obtention de l'information et la lecture de la notice. Une étude réalisée en Iran a rapporté que la lecture de la notice avant l'utilisation des médicaments est moins pratiquée par les patients [98].

71,3% des participants affirment de conserver les médicaments dans leur boîte d'origine une fois le traitement est terminé et 18,4% affirment noter la date d'ouverture sur l'emballage. Ces résultats montrent que la population ne donne pas beaucoup d'importance en ce qui concerne l'application de ces deux pratiques. En effet afin de garantir une bonne utilisation des médicaments, il est primordial de noter la date d'ouverture du médicament surtout lorsqu'il s'agit des formes liquides ou semi-liquides [113] et il est nécessaire de conserver les

médicaments dans l'emballage d'origine car il protège le médicament contre l'humidité, la chaleur et l'air qui peuvent altérer sa qualité [114].

D'après les résultats, 54,4% réutilise les médicaments après la fin de traitement. Des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude réalisée en Soudan, où 46,9% des participants réutilisaient les médicaments sans avis médical [112]. D'autres études ont été menées, en Nord-Ouganda 76% des participants réutilisaient aussi leurs médicaments [110] et en Arabie Saoudite où 40% des participants à l'étude réutilisaient les médicaments quand ils se sentaient malades [84]. Andualem et Gebre-meriam dans une étude menée en Addis Abeba [116] et Kumar, P. et al dans une étude réalisée au Népal [6] ont montré que parmi les raisons les plus courantes de la réutilisation des médicaments étaient l'expérience préalable du traitement d'une maladie similaire.

Les comprimés et les gélules étaient la forme galénique la plus réutilisée (95%), ce résultat est semblable à celui rapporté par l'étude iranienne [99]. Cela peut être expliqué par la conservation courante de cette forme galénique chez la population concernée et aussi par la stabilité de cette forme.

D'après notre enquête, 90,4% des participants vérifient la date de péremption avant la réutilisation des médicaments. Ce résultat est comparable à celui rapporté par l'étude en Inde où la date de péremption est vérifiée par 90,6% personnes [96].

Même si les dates de péremption seront connues pour certains médicaments, qui sont conservés au foyer pendant une longue durée, ils sont susceptibles de se dégrader avant la date de leur expiration officielle due aux conditions de conservation aux ménages [117].

L'étude réalisée par S. Wasim Raja et al. [96] a rapporté que 1,56% des médicaments trouvés dans les ménages sont expirés en plus de ceux qui peuvent être dégradés mais avec des dates d'expiration valides. Des résultats similaires ont été obtenus dans des études menées dans d'autres pays (l'Arabie Saoudite et autres pays du Golfe) [118]. Les patients ne doivent pas utiliser un médicament après sa date de péremption ou si il y'a des changements dans la couleur, le goût ou l'apparence des médicaments.

En ce qui concerne la durée de conservation des médicaments entamés, la majorité des participants conservaient les comprimés-les gélules, les pommades-les crèmes- les gels, les suppositoires-les ovules, les liquides à usage externe jusqu'à péremption. Alors que les sirops, les suspensions et les collyres sont conservés juste durant la période du traitement. Ceci peut probablement être expliqué que la majorité des participants pensent que seulement les sirops, les suspensions et les collyres qui ont une durée de conservation courte et que pour les autres formes galéniques c'est la date de péremption qui est appliquée, alors que cette dernière elle n'est valable que pour un médicament non ouvert et conservé dans des conditions adéquates.

36% déclarent que le médicament n'est pas toujours stable et d'après 62,4% des personnes interrogées la forme galénique la plus stable était les comprimés, les gélules et les capsules, alors que d'après 42,4% c'était les sirops, les suspensions et les collyres qui sont les moins stables et 62,5 % déclarent que la stabilité du médicament peut être modifiée après ouverture. Ces résultats montrent que les participants possèdent quelques connaissances sur la stabilité des médicaments mais pas suffisantes puisque un nombre non négligeable des participants ont répondu par « Ne sais pas » sur les questions en relation avec la stabilité du médicament.

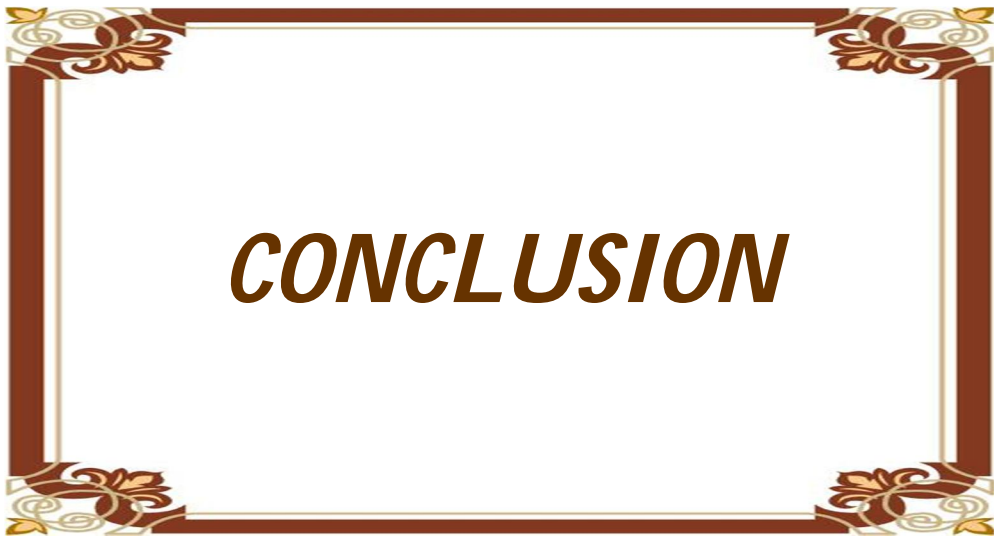
Concernant les conditions optimales pour conserver les médicaments, quelques participants à l'enquête ont mentionné l'humidité, la chaleur et la lumière comme conditions à prendre en considération en conservant les médicaments. Une mauvaise conservation des médicaments par exemple l'exposition à l'air, la lumière, la chaleur et/ou l'humidité peut entraîner la perte de la qualité et de l'efficacité du médicament avant sa date d'expiration [119].

D'après 28,5% le réfrigérateur était l'endroit optimal pour conserver les médicaments, suivi de l'armoire à pharmacie (17,4%). En effet l'armoire à pharmacie si elle est placée dans un endroit à l'abri de la chaleur, de l'humidité et de la lumière dans un endroit frais et sec constitue un bon endroit pour la conservation des médicaments [114].



***LIMITES
DE L'ETUDE***

Les limites principales de l'étude étaient le faible nombre de participants et la courte période d'étude. Cependant, les résultats pourraient donner des idées générales sur la conservation des médicaments entamés dans les ménages marocains et de mieux comprendre les aspects qui doivent être étudiés dans le cadre d'une étude plus large à l'avenir.



CONCLUSION

77,2% des personnes interrogées estiment conserver correctement les médicaments. Pourtant, lorsque les résultats sont exploités, il a été constaté que quelques erreurs sont commises par la population étudiée. En matière de rangement, 64,7% des personnes interrogées conservent les médicaments dans différents endroits et certains d'entre eux c'est dans la salle de bain (19,8%) ou dans la cuisine (8,9%) que sont conservés les médicaments mais la plupart les conservent dans le réfrigérateur (64,8%) et la chambre (61%) alors que seulement 56,6% des participants utilisent l'armoire à pharmacie. En ce qui concerne les connaissances sur la stabilité des médicaments, un certain nombre de personnes interrogées ignorent quelques notions sur la stabilité des médicaments. Ceci nécessite une sensibilisation par les professionnels de santé, en particulier les pharmaciens, sur l'importance de la conservation appropriée des médicaments afin de s'assurer de leur qualité et de leur efficacité.



RESUME

Titre : Les médicaments entamés : Etude dans les ménages de la ville de Salé.

Auteur : Yasmine RBAH

Mots clés : Médicaments entamés – Stabilité – Conservation – Délai d'utilisation–
Enquête

Introduction : La conservation appropriée des médicaments entamés est indispensable pour le maintien de leur qualité et de leur efficacité. Les mauvaises conditions de conservation des médicaments peuvent réduire leur efficacité et augmenter le risque de dégradation et d'expiration.

Objectifs : De savoir comment les médicaments entamés sont conservés dans les ménages, de recueillir les informations sur quelques pratiques d'utilisation des produits pharmaceutiques et d'évaluer les connaissances des individus concernant la stabilité des médicaments.

Matériel et méthodes : Enquête réalisée à la ville de Salé entre le 20 octobre 2014 et le 16 janvier 2015 et qui a concernée 136 individus. Le recueil des données a été fait à l'aide d'un questionnaire.

Résultats : 64,7% des personnes interrogées conservent les médicaments entamés dans différents endroits, le réfrigérateur (64,8%) et la chambre (61%) sont les plus utilisés, alors que chez certains d'entre eux c'est la salle de bain (19,8%) ou la cuisine (8,9%) où les médicaments sont conservés. Les formes solides (comprimés et gélules) sont les plus conservées dans les ménages (98,5%), jusqu'à péremption (69,9%) et constituent la forme galénique la plus stable d'après la population étudiée (62,4%).

Conclusion : Bien que la population étudiée estime conserver correctement les médicaments, il a été constaté que quelques erreurs sont commises concernant la conservation des médicaments entamés. Une sensibilisation de la population sur l'importance de la conservation appropriée des médicaments par les professionnels de santé, en particulier les pharmaciens, est indispensable afin de s'assurer leur qualité et leur efficacité.

SUMMARY

Title: Opened drugs: Study in Households in Salé city.

Autor: Yasmine RBAH

Key words: Opened drugs- Stability – Storage- Period of use – Survey

Introduction: appropriate storage of opened drugs is essential to maintain their quality and efficacy. An inappropriate drug storage conditions can reduce their efficiency and increase the risk of degradation and expiration.

Objectives: To know how the opened drugs are stored in households, to collect information on some practical use of pharmaceuticals and to evaluate the people knowledge about drug stability.

Materials and methods: A survey conducted in Salé between 20th October 2014 and 16th January 2015 and has involved 136 individuals. A questionnaire was used to collect data.

Results: 64.7% of respondents keep drugs in different places; the refrigerator (64.8%) and the bedroom (61%) are the most used some of them it is the bathroom (19.8%) or kitchen (8.9%) where drugs are kept. Solid forms (tablets and capsules) are the most conserved forms in households (98.5%) until expiration (69.9%) and are the most stable dosage form according to the study population (62.4%).

Conclusion: Even though the study populations estimated properly store the drugs, some mistakes were made. A sensitization of the population about the importance of the appropriate storage of medicines by health professionals, especially pharmacists, is essential to ensure quality and efficacy of drugs.

ملخص

العنوان: الأدوية المستعملة دراسة في المنازل بمدينة سلا

من طرف: ياسمين رباح

الكلمات الأساسية: الأدوية المفتوحة - الاستقرار - الحفظ - مدة الاستعمال - تحقيق.

المقدمة: الحفظ الملائم للأدوية المفتوحة يعتبر عاملا مهما للحفاظ على جودتها وفعاليتها. إن الظروف الغير ملائمة لحفظ الأدوية يمكن أن يتسبب في تخفيض فعاليتها والرفع من خطر تلفها وانتهاء صلاحيتها.

الأهداف: معرفة كيفية حفظ الأدوية المفتوحة في المنازل، جمع معلومات متعلقة ببعض الممارسات في استعمال المواد الصيدلانية وتقييم معارف الأفراد بخصوص مدى استقرار الأدوية.

المعدات و الطريقة: تحقيق على مستوى مدينة سلا ما بين 20 أكتوبر 2014 و 16 يناير 2015 والذي هم 136 فرد. جمع المعلومات تم بالاعتماد على استمارة.

النتائج: 64.7% من الأشخاص المستجوبين يقومون بحفظ الأدوية المفتوحة في أماكن مختلفة، الثلوجة 64.8% والغرفة 61% هم الأكثر استعمالا، بينما البعض يقومون بحفظها في الحمام (19.8%) أو المطبخ (8.9%). الأدوية الصلبة كالأقراص والكبسولات هم الأشكال المحفوظة بشكل كبير في المنازل 98.5% حتى انتهاء صلاحيتها 69.9% وتمثل الشكل الأكثر استقرار من وجهة نظر الساكنة 62.4%.

الخاتمة: على الرغم من أن الساكنة تعتقد أنها تحفظ الأدوية بشكل صحيح، إلا انه لوحظ بعض الأخطاء فيما يخص طريقة حفظ الأدوية المفتوحة. إن تحسيس الساكنة بأهمية الحفظ الملائم للأدوية من طرف أخصائي الصحة، وخصوصا الصيادلة، أمر ضروري لأجل ضمان جودتها وفعاليتها.



Annexe 1 : Délais de conservation après reconstitution ou ouverture du flacon [90]**DÉLAIS DE CONSERVATION APRÈS RECONSTITUTION OU OUVERTURE DU
FLACON** (*Liste non exhaustive*)

| Spécialité | Forme pharmaceutique | Délai de conservation | Conditions de conservation |
|--------------------|----------------------------|-------------------------------------|--|
| Abboticine | Granulés pour sirop | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Alfatil | Poudre pour sirop | 14 jours | Au réfrigérateur |
| Allergodil | spray nasal | 6 mois | Ne pas conserver au réfrigérateur |
| Amodex | Poudre pour sirop | 10 jours | Au réfrigérateur |
| Amoxil | Poudre pour sirop | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Ampicilline | Poudre pour sirop | 7 jours | à température ambiante |
| Antinal | Suspension buvable | 1 mois | |
| Antistaph | Poudre pour sirop | 8 jours | Au réfrigérateur |
| Apazide | Suspension buvable | 1 mois | |
| Astaph | Poudre pour sirop | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Atarax | Sirop | 1 mois | à température ambiante |
| Augmentin | Poudre pour sirop | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Auricularum | Poudre auriculaire | 8 jours après reconstitution | |
| Aximycine | Poudre pour sirop | 14 jours | Au réfrigérateur |
| AZ | Poudre pour sirop | 5 jours | Au réfrigérateur |
| Azimax | Poudre pour sirop | 5 jours | à température ambiante |
| Azithrix | Poudre pour sirop | 5 jours | à température ambiante |
| Bacicolline | Collyre | 10 jours | |
| Bactox | Poudre pour sirop | 7 jours | à température ambiante |
| Bactrim | Suspension buvable | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Biodroxil | Granulés pour sirop | 14 jours | à température ambiante |
| Biomox | Poudre pour sirop | 6 jours | Au réfrigérateur |
| Biosel | Sachets | 24 heures | Au réfrigérateur |
| Biotic plus | Poudre pour sirop | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Bristopen | Poudre pour sirop | 15 jours | Au réfrigérateur |
| Butamyl | Sirop | 2 mois | |
| Butovent | Sirop | 2 mois | |
| Céfapéros | Poudre pour sirop | 10 jours | à température ambiante |
| Céléstène | Gouttes buvables | 8 semaines | à température ambiante |
| Cipamox | Poudre pour sirop | 8 jours | |
| Clamoxyl | Poudre pour sirop | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Clavulin | Poudre pour sirop | 7 jours | Au réfrigérateur |

| | | | |
|---------------------------|------------------------------|--------------------------|--|
| Cloprame | Gouttes buvables | 3 mois | |
| Cloprame | Soluté buvable | 3 mois | |
| Cloracef | Poudre pour sirop | 14 jours | Au réfrigérateur |
| Co-Trim | Suspension buvable | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Codenfan | Dirop | 10 jours | |
| Colimycine | Poudre pour sirop | 8 jours | |
| Collyres | Collyre | 4 semaines | à température ambiante |
| Collyres unidoses | Collyre en recipient unidose | Jeter après usage | Ne pas conserver l'unidose après son ouverture |
| Combantrin | Suspension buvable | 15 jours | |
| Cromabak | Collyre | 8 semaines | |
| Curam | Poudre pour sirop | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Débridat | Poudre pour sirop | 4 semaines | |
| Dédrogyl | Gouttes buvables | 3 mois | A l'abri de la lumière |
| Dépakine | Solution buvable | 1 mois | |
| Dépakine | Sirop | 20 jours à 1 mois | |
| Diarit | Sachet | 24 heures | |
| Diflucan | Poudre pour sirop | 14 jours | À température ambiante |
| DHE | Solution buvable | 2 mois | à température ambiante. A l'abri de la lumière |
| Digoxine Nativelle | Gouttes buvables | 2 mois | |
| Dispamox | Poudre pour sirop | 8 jours | |
| Dogmatil | Solution buvable | 4 semaines | à température ambiante. Ne pas conserver au réfrigérateur |
| Duphalac | Solution buvable | 1 mois | |
| Duplamox | Poudre pour sirop | 14 jours | Au réfrigérateur |
| Duxil | Suspension buvable | 2 mois | |
| Efférgan | Soluté buvable | 1 an | à température ambiante |
| Entéral | Suspension buvable | 1 mois | |
| Ercéfuryl | Suspension buvable | 1 mois | |
| Eusaprim | Suspension buvable | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Flagyl | Suspension buvable | 15 jours | à température ambiante. A l'abri de la lumière |
| Floxam | Poudre pour sirop | 14 jours | Au réfrigérateur |
| Floxapen | Poudre pour sirop | 14 jours | à température ambiante |
| Flustaph | Poudre pour sirop | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Fungizone | Suspension buvable | 10 jours | à température ambiante |
| Haldol | Gouttes buvables | 3 mois | A l'abri de la lumière |
| Halopéridol | Gouttes buvables | 3 mois | |
| Helmintox | Suspension buvable | 15 jours | |
| Hiconcil | Poudre pour sirop | 7 jours | A température ambiante |
| Hept-A-Myl | Gouttes buvables | 4 mois | |


| | | | |
|------------------|------------------------------|-------------------|---|
| Hydergine | Gouttes buvables | 2 mois | |
| Inductan | Poudre pour sirop | 4 semaines | |
| Inhaler | Sirop | 2 mois | |
| Insulines | Préparations injectables | 1 mois | à température ambiante. Tout flacon entamé depuis plus de un mois doit être jeté |
| Ikaran | Solution buvable | 2 mois | à température ambiante. A l'abri de la lumière |
| Josacine | Granulés pour sirop | 7 jours | |
| Kéforal | Poudre pour sirop | 14 jours | Au réfrigérateur |
| Kéto-Diastix | Bandelettes réactives | 6 mois | à température ambiante. Ne pas conserver au réfrigérateur |
| Kliacef | Poudre pour sirop | 14 jours | Au réfrigérateur |
| Lactulax | Solution buvable | 1 mois | à température ambiante. Ne pas conserver au réfrigérateur |
| Laevolac | Solution buvable | 1 mois | à température ambiante. Ne pas conserver au réfrigérateur |
| Laits infantiles | Poudre | 3 à 4 semaines | à température ambiante. Ne pas conserver au réfrigérateur |
| Larmabak | Collyre | 8 semaines | |
| Laroxyl | Gouttes buvables | 3 mois | à température ambiante |
| Lysanxia | Gouttes buvables | 1 mois. | Bien bouché |
| Melleril | Gouttes buvables | 2 mois | à température ambiante. A l'abri de la lumière. Bien bouché |
| Métagliz | Solution buvable | 3 mois | |
| Méthergin | Gouttes buvables | 6 jours | à température ambiante. A l'abri de la lumière. Bien bouché |
| Metrozal | Suspension buvable | 15 jours | |
| Microcétim | Suspension buvable | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Motilium | Suspension buvable | 1 mois | |
| Mycostatine | Poudre pour sirop | 7 jours | à température ambiante |
| Néomox | Poudre pour sirop | 8 jours | |
| Neuleptil | Gouttes buvables | 6 mois | à température ambiante. A l'abri la lumière |
| Nifrozid | Suspension buvable | 1 mois | |
| Nootropyl | Solution buvable | 5 semaines | à température ambiante |
| Novoclin | Poudre pour sirop | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Nozinan | Gouttes buvables | 12 mois | à température ambiante. A l'abri la lumière. |
| One Touch | Bandelettes réactives | 4 mois | à température ambiante. Ne pas conserver au réfrigérateur |

| | | | |
|------------------------------|---------------------------|-------------------|---|
| One Touch ultra | Bandelettes réactives | 3 mois | à température ambiante. Ne pas conserver au réfrigérateur |
| Opticilline | Poudre pour sirop | 8 jours | à température ambiante |
| Oracéfal | Poudre pour sirop | 8 jours | à température ambiante |
| Oracilline | Suspension buvable | 15 jours | à température ambiante. Ne pas conserver au réfrigérateur |
| Orélox | Granulés pour sirop | 10 jours | Au réfrigérateur |
| Orex | Poudre pour sirop | 14 jours | Au réfrigérateur |
| Oroken | Poudre pour sirop | 10 jours | à température ambiante |
| Ospamox | Poudre pour sirop | 14 jours | à température ambiante |
| Panfurex | Suspension buvable | 1 mois | |
| Parantal | Suspension buvable | 1 an | à température ambiante |
| Pédiazole | Granulés pour sirop | 10 jours | Au réfrigérateur |
| Pénamox | Poudre pour sirop | 7 jours | à température ambiante |
| Péridys | Suspension buvable | 3 mois | |
| Piportil | Gouttes buvables | 40 jours | à température ambiante. A l'abri la lumière. |
| Pneumoccid | Poudre pour sirop | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Pneumorel | Sirop | 15 jours | à température ambiante |
| Polaramine | Sirop | 1 mois | à température ambiante |
| Pommades ophtalmiques | Pommade | 4 semaines | |
| Prépuksid | Suspension buvable | 1 mois | |
| Primpéran | Gouttes buvables | 3 mois | A l'abri la lumière |
| Primpéran | Solution buvable | 3 mois | A l'abri la lumière |
| Rovamycine | Sirop | 1 mois | à température ambiante. A l'abri la lumière. |
| Roxid | Suspension buvable | 1 mois | |
| Sandimmun | Solution buvable | 2 mois | Au-dessous de 30° C. Ne jamais mettre le flacon au réfrigérateur |
| Seglor | Solution buvable | 2 mois | à température ambiante. A l'abri de la lumière |
| Silomat | Sirop | 21 jours | |
| Solupred | Gouttes buvables | 2 ans | à température ambiante |
| Staphypen | Poudre pour sirop | 14 jours | |
| Starmox | Poudre pour sirop | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Starpen | Poudre pour sirop | 14 jours | à température ambiante |
| Stérogyl | Gouttes buvables | 3 mois | A l'abri de la lumière et de la chaleur |
| Streptocid | Poudre pour sirop | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Sulfatrim | Suspension buvable | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Surmontil | Solution buvable | 6 mois | à température ambiante. A l'abri la lumière |

| | | | |
|-----------------|---------------------------|-------------------|---|
| Tamik | Solution buvable | 2 mois | à température ambiante. A l'abri de la lumière |
| Tanakan | Gouttes buvables | 1 mois | à température ambiante |
| Thiobactin | Poudre pour sirop | 8 jours | |
| Timabak | Collyre | 8 semaines | |
| Toplexil | Sirop | 3 mois | à température ambiante. A l'abri la lumière |
| Totifen | Solution buvable | 2 mois | |
| Trimarel | Gouttes buvables | 1 mois | |
| Trimédat | Poudre pour sirop | 4 semaines | |
| Trisium | Suspension buvable | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Trisulfa | Suspension buvable | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Triazol | Suspension buvable | 7 jours | Au réfrigérateur |
| Valium | Gouttes buvables | 3 mois | à température ambiante |
| Vascor | Gouttes buvables | 1 mois | |
| Vastarel | Gouttes buvables | 1 mois | |
| Ventoline | Sirop | 2 mois | |
| Virlix | Gouttes buvables | 11 mois | |
| Zaditen | Solution buvable | 2 mois | |
| Zinnat | Poudre pour sirop | 10 jours | Au réfrigérateur |
| Zithromax | Poudre pour sirop | 5 jours | |
| Zyrtec | Gouttes buvables | 11 mois | |

A température ambiante : + 15 à + 25 °C.

Annexe 2 : Conservation des multi-doses après ouverture " FORME DERMIQUE " [92]

| | | |
|---|--|--|
|  | DESCRIPTIF TECHNIQUE | MD-POL-DT025 |
| | Conservation des multi-doses après ouverture " FORME DERMIQUE " | Approuvé par le président pour la COMEDIMS le 24/09/2013 La CME le : 22/10/2013 |
| | | Validé par le service qualité |

Liste des produits pharmaceutiques disponibles au livret thérapeutique du CH de Saumur

| Produit | Conservation après ouverture | Conditions de conservation avant ouverture/Remarques |
|--|-------------------------------------|---|
| ALOPLASTINE PDE | 12 mois | Sans précautions particulières de conservation |
| A-PAR SOL US EXT | Durée du traitement | Sans précautions particulières de conservation |
| ASCABIOL LOTION FL 125ML | 1 flacon = 1 patient | Sans précautions particulières de conservation |
| AUREOMYCINE 3% POMMADE TUBE 15G | 15 jours maximum | Tube fermé à l'abri de la lumière Sans précautions particulières de conservation |
| BEPANTHEN 5% POMMADE TUBE 30G | 3 mois | < 25 °C |
| BETADINE 10% GEL TUBE 30G | 6 mois | Sans précautions particulières de conservation |
| BETADINE ALCOOLIQUE 5% FL 125ML | 1 mois | < 25 °C |
| BETADINE ALCOOLIQUE 5% FL 500ML | 1 mois | < 25 °C |
| BETADINE DERMIQUE FL 125 ML SOLUS LOCAL | 1 mois | < 30 °C |
| BETADINE DERMIQUE FL 500 ML SOL US LOCAL | 1 mois | < 30 °C |
| BETADINE SCRUB FL 125 ML SOL US EXT | 1 mois | < 25 °C |
| BETADINE SCRUB FL 500 ML SOL US EXT | 1 mois | < 25 °C |
| BETADINE SOL GYNECO | 1 mois | Sans précautions particulières de conservation |

| | | |
|--|-----------------------------|--|
| FL 125 ML SOL VAG | | |
| BETADINE SOL GYNECO FL 500 ML SOL VAG | 1 mois | Sans précautions particulières de conservation |
| BIAFINE TUBE 93 G EMULSION US EXT | 12 mois | < 25 °C |
| BISEPTINE SOL US EXT FL 40 ML | 1 mois | Sans précautions particulières de conservation |
| CETAVLON 0.5% CREME TUBE 80G | 45 jours | à l'abri de l'humidité < 25°C |
| COLD CREAM TUBE 50ML | 6 mois | Sans précautions particulières de conservation |
| DAKIN SOL US EXT FL 60ML | 1 mois | < 30 °C |
| DALIBOUR CREME TUBE | 1 mois | < 25 °C |
| DIPROLENE CREME | 1 mois | < 25 °C |
| DIPROLENE PDE | 3 mois | < 30 °C |
| DIPROSALIC LOTION FL 30G | 6 semaines | < 25 °C |
| DIPROSALIC POMMADE TUBE 15G | 1 mois | < 25 °C |
| DIPROSONE 0,05% POMMADE TUBE 30G | 1 mois | < 25 °C |
| DIPROSONE TUBE 30G CREME DERMIQUE | 1 mois | < 25 °C |
| EAU OXYGENEE 10V SOL US EXT FL 125ML | 2 mois | Sans précautions particulières de conservation |
| ECONAZOLE 1% EMULSION FLUIDE FL 30G | 2 mois | < 25°C |
| ECONAZOLE ARROW 1% CREME TUBE 30G | 2 mois | < 25°C |
| ELASE TUBE 20 G POMMADE | 1 mois | < 25°C |
| FAZOL TUBE 30 G 2% CREME DERM | 1 mois | Abri de l'humidité Sans précautions particulières de conservation |
| FLAMMAZINE TUBE 50 G 1% CREME DERM ST | 8 jours entre + 2°C et + | < 25°C |

| | 8°C Sortir 1 heure avant utilisation | |
|--|---|--|
| FUCIDINE 2% CREME TUBE 15G | 1 tube=1 patient=durée du traitement | < 25°C |
| H.E.C. POMMADE TUBE 25G | 3 mois | < 25°C |
| HEMOCLAR 0.5% CREME TUBE 30G | 1 mois | < 25°C |
| HEXOMEDINE 0,1% SOL US EXT FL 250 ML | 1 mois | < 25°C |
| HIBISCRUB FL 125ML | 3 mois | < 25°C |
| HIBISCRUB FL 125ML | 3 mois | < 25°C |
| HIBITANE CHAMP 0,5% FL 250ML US EXT | 10 jours après mélange Abri de la lumière | < 25 °C Abri de la lumière |
| HUILE MASSAGE SOL US EXT FL 50ML | 12 mois | Sans précautions particulières de conservation |
| KENDIX 5% CREME TUBE 2G | 10 jours max | Sans précautions particulières de conservation |
| LIDOCAINE PRILOCAINE 5% AGUETTANT TBE 5G | 6 mois | < 25 °C si exposition chaleur : vérifier aspect Abri de la chaleur |
| LINIMENT OLEO- CALCAIRE FL 250ML | 6 mois | < 25 °C |
| LOCOID 0.1% CREME TUBE 30G | 6 mois | < 25 °C Ne pas conserver au réfrigérateur Ne pas congeler |
| LOCOID 0.1% POMMADE TUBE 30G | 6 mois | < 25°C |
| LUGOL SOL US EXT FL 60ML | 1 mois | < 25 °C Abri de la chaleur |
| MITOSYL TUBE 65 G POMMADE | 6 mois | Sans précautions particulières de conservation |
| OSMOGEL TUBE 90 G GEL DERMIQUE | 6 mois | < 25°C |
| OXYPLASTINE POMMADE TUBE 135 G | 1 mois | Abris de l'humidité <25°C |
| PARA PLUS SPECIAL POUX | 1 flacon =1 | Ne pas exposer aux rayons du soleil |

| | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
| SOL US EXT | patient=durée du traitement | Ne pas percer Ne pas jeter au feu même vide Ne pas exposer a une chaleur excessive <25°C |
| REPARIL GEL TUBE 40G | 1 an | Sans précautions particulières de conservation |
| SENOPHILE TUBE 50 G POMMADE | Date de péremption du tube | < 25°C |
| TALC DE VENISE PD US EXT BTE 100G | Date de péremption de la boîte | Sans précautions particulières de conservation |
| TITANOREINE CREME TUBE 40G | 1 tube=1 patient=durée du traitement | < 25°C |
| TRONOTHANE TUBE 30 G GEL DERMIQUE | 1 tube=1 patient=durée du traitement | < 25°C |
| VASELINE BLANCHE CODEX TUBE 50ML | Date de péremption du tube | Sans précautions particulières de conservation |
| VASELINE STERILISEE TUBE 20G | Date de péremption du tube | Sans précautions particulières de conservation |
| VOLTARENE EMULGEL GEL TUBE 50G | 6 mois | < 25 °C |
| XYLOCAINE VISQUEUSE TUBE 100 G | Date de péremption du tube | < 25°C |

Annexe 3 : Questionnaire

Questionnaire : Les médicaments entamés. Etude dans les ménages de la ville de Salé

Cette étude est effectuée dans le cadre d'un sujet de thèse de pharmacie, à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, sur les médicaments entamés. Vos réponses resteront anonymes et ne seront utilisées que pour alimenter ce travail de thèse.

Merci par avance pour vos réponses.

➤ **Q1 : Etes-vous ?**

Un homme

Une femme

➤ **Q2 : Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?**

De 18 à 24 ans

De 25 à 34 ans

De 35 à 49 ans

50 ans et plus

➤ **Q3 : Quel est votre niveau d'études ?**

Néant

Primaire

Secondaire

Supérieur

➤ **Q4 : Possédez-vous des médicaments entamés chez vous ?**

Oui

Non

➤ **Q5 : Estimez-vous conserver correctement vos médicaments dans votre foyer ?**

Oui

Non

➤ **Q6 : Où sont rangés les médicaments de votre foyer ?**

- Salle de bain
- Cuisine
- Réfrigérateur
- Chambre
- Salon
- Autres

➤ **Q7 : Conservez-vous les médicaments dans une armoire à pharmacie ?**

- Oui
- Non

➤ **Q8 : Quels sont les médicaments conservés chez vous après ouverture ?**

| Les médicaments | Lieu de conservation |
|--|----------------------|
| <input type="checkbox"/> Comprimés, <input type="checkbox"/> capsules, <input type="checkbox"/> gélules, <input type="checkbox"/> poudres, <input type="checkbox"/> granulés... | |
| <input type="checkbox"/> Suppositoires, <input type="checkbox"/> ovules | |
| <input type="checkbox"/> Sirops, <input type="checkbox"/> suspensions, | |
| <input type="checkbox"/> Pommades, <input type="checkbox"/> crèmes et <input type="checkbox"/> gels dermique | |
| <input type="checkbox"/> Collyres et <input type="checkbox"/> pommades ophtalmiques | |
| <input type="checkbox"/> Injectables | |
| <input type="checkbox"/> Désinfectants | |
| <input type="checkbox"/> Autres | |

➤ **Q9 : Cherchez-vous de l'information sur les conditions de conservation des médicaments ?**

- Oui
- Non
- Parfois

Si Oui est ce que ?

- Vous demandez au médecin

Vous demandez au pharmacien

Vous lisez la notice

➤ **Q10 : Une fois le traitement est terminé, rangez-vous les médicaments dans leurs boîtes d'origine avec la notice ?**

Oui

Non

Parfois

➤ **Q11 : Notez-vous la date d'ouverture du médicament sur l'emballage ?**

Oui

Non

Parfois

➤ **Q12 : Réutilisez-vous des médicaments entamés après la fin du traitement ?**

Oui

Non

Si Oui quel (s) médicament (s) réutilisez-vous ?

Comprimés, capsules, gélules, poudres, granulés

Pommades, crèmes et gels dermique

Collyres et pommades ophtalmiques

Suppositoires, ovules

Injectables

Sirops, suspensions, gouttes ...

Désinfectants

➤ **Q13 : Avant la réutilisation du médicament vérifiez-vous la date de péremption et la notice ?**

Oui

Non

Parfois

➤ **Q14 : Combien de temps conservez-vous les produits suivants après la première utilisation ?**

Comprimés, gélules, etc

jusqu'à péremption

juste la durée du traitement

Sirops, suspensions

juste la durée du traitement

3 mois

6 mois

1 an

jusqu'à péremption

Pommades, crèmes juste la durée du traitement 3 mois 6 mois

1 an jusqu'à péremption

Collyres jusqu'à péremption 15 jours 1 mois

Désinfectants juste la durée du traitement 3 mois 6 mois

1 an jusqu'à péremption

➤ **Q15 : Pensez-vous que le médicament est toujours stable ?**

Oui Non Parfois Ne sais pas

➤ **Q16 : D'après vous quelle(s) sont les formes galéniques les plus stable et les moins stables ?**

Plus stables : Ne sais pas

Moins stables : Ne sais pas

Comprimés, gélules,

Comprimés, gélules,

Sirops, suspensions

Sirops, suspensions

Pommades, crèmes

Pommades, crèmes

Collyres

Collyres

➤ **Q17 : d'après vous quels sont les conditions optimales pour conserver un médicament ?**

Réponse :

➤ **Q18 : Pensez-vous que la stabilité des médicaments peut être modifiée après ouverture ?**

Oui Non Parfois Ne sais pas

Merci d'avoir participé à notre travail



BIBLIOGRAPHIE

- [1]. **APES.** La valeur rajoutée des soins pharmaceutiques dans la mise en place des réseaux locaux de services. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, mars 2004.
- [2]. **Ordre national des pharmaciens.** Le médicament [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Le-medicament> (consulté le 16/02/2015).
- [3]. **Anna-Christina Zysset.** Assurance qualité dans le stockage des médicaments. L'actualité en médecine dentaire, Rev Mens Suisse Odontostomatol, Vol 117 : 9/2007, 1004-1006.
- [4]. **L. GALION.** Conservation des médicaments [en ligne]. Disponible sur : <http://www.santepratique.fr/conservation-medicaments.php> (consulté le 16/02/2015)
- [5]. **Jassim A.** In-home drug storage and self-medication with antimicrobial drugs in Basrah, Iraq. Oman Medical Journal 2010, 25(2):1-9
- [6]. **Kumar, P., Partha, P., Shankar, R., et al.** A Survey of Drug Use Patterns in Western Nepal. Singapore Medical Journal, 2003, 44, 352-356.
- [7]. **Younes ETTALEB.** Politique du médicament générique au Maroc : Enquête auprès de 112 pharmaciens d'officine de rabat-salé. Thèse pharmacie. Université Mohammed V, Faculté De Médecine Et De Pharmacie –Rabat, 2010, 210 pages.
- [8]. **J. BIOLLAZ, P. BONNABRY, T. BUCLIN, et al.** Date de péremption et stabilité des médicaments. PHARMA-FLASH, 2003, vol. 30, N° 3, pp. 21-24.

- [9]. **U.S.PHARMACOPEIA.** Stability considerations in dispensing practice [en ligne]. USP29-NF24. Page 3029. Disponible sur: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c1191.html (consulté le 10.10.2014).
- [10]. **Nagwa Masaud Khalifa.** Empirical and Kinetic Models for the Determination of Pharmaceutical Product Stability . Thesis Applied Science in Chemical Engineering. University of Waterloo -Waterloo, Ontario, Canada, 2010, 111 pages.
- [11]. **Nicolas PAYEN.** Les anomalies dans le circuit des médicaments thermosensibles à l'hôpital. Ecole Nationale de La Santé Publique- RENNES, 2005, 30 pages.
- [12]. **Chow, S.C.** Statistical Design and analysis of Stability Studies. USA: Chapman and Hall/ CRC Press/ Taylor and Francis Group, 2007.
- [13]. **Confédération Suisse.** Durée de conservation des médicaments. Rapport du Conseil fédéral. Suisse, 18.06.2010.
- [14]. **OMS.** Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques : Recueil de directives et autres documents. Vol 1. Genève: OMS, 1998, 278 p. ISBN 92 4 254504 X.
- [15]. **ICH.** The ICH official website [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ich.org/>.(Consulté le 17.10.2014.)
- [16]. **I. Besse-Bardot, P. Pejak, S. Bardot, A. Pech.** Étiquetages et conditionnements des médicaments de la Pharmacie centrale des armées : garantir le bon usage et adapter le développement pharmaceutique aux contraintes opérationnelles. Médecine et armées : Pratique médico-militaire, 2011, 39, 1, 71-80..

- [17]. **G. CAVALIER. AFF-SFSTP.** Guide pratique : chaîne du froid et médicament. 2008.
- [18]. **J.Y. VIDEAU.** La qualité des médicaments dans les pays les plus défavorisés. *Med Trop*, 2006 ; 66 : 533-537
- [19]. **Antoine SCODELLARO.** 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. Thèse pharmacie. Université de ROUEN-U.F.R de médecine et de pharmacie, 2013, 149 pages.
- [20]. **M. ROMEO Vincent.** Problématique hospitalière du transfert des médicaments thermosensibles de la pharmacie vers les unités de soins : mythe ou réalité ?. Thèse pharmacie. Université Claude Bernard - Lyon 1, faculté de pharmacie institut des sciences pharmaceutiques et biologiques, 2012, 168p.
- [21]. **Annpey Pong, Damaraju Raghavarao.** Shelf life estimation for drug products with two components. Proceedings of the Annual Meeting of the American Statistical Association, August 5-9, 2001.
- [22]. **Anna-Maria Sautter, Anne-florence Wasilewski, Thérèse Evard.** Conservation des médicaments liquides et semi-solides multidoses. *CAPP-INFO*. Décembre 2006, N° 42.
- [23]. **Isabelle NICOLLE.** Dates limites d'utilisation des médicaments. Bulletin d'INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE, NOV-DEC 1998, N° 80.

- [24]. **A. PREM SWAROOP, D.VARUN.** A glimpse on expiry date of pharmaceutical dosage forms. PHARMANEST - An International Journal of Advances In Pharmaceutical Sciences Vol.2 (5 – 6) September–December-2011.
- [25]. **Hsin-ya Lee, Pao-chu Wu, Yung-jin Lee.** Stab: An R package for drug stability data analysis. Elsevier: computer methods and programs in biomedicine 100 (2010) 140–148.
- [26]. **ICH.** L'adoption pour l'ICH ligne directive: Evaluation des données de stabilité- ICH thème Q1E. 2003 <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q1e-fra.php>
- [27]. **Jun Shao, Shein-Chung Chow.** Drug shelf-life estimation. USA: Statistica Sinica 11(2001), 737-745.
- [28]. **Kim Huynh-Ba.** Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development: Regulations, Methodologies, and Best Practices. New York : Springer, 2009, 389p
- [29]. **Sumie Yoshioka, Valentino J. Stella.** Stability of Drugs And Dosage Forms. New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow: Kluwer Academic Publishers, 2002, 273 p.
- [30]. **Joseph K. H. Ma, Boka Hadzija.** Basic Physical Pharmacy. Burlington: Jones & Bartlett Pub, 2013, 596p.
- [31]. **Alexander T Florence, David Attwood.** Physicochemical Principles of Pharmacy. FOURTH EDITION. UK: the Pharmaceutical Press, 2006, 513 p.

- [32]. **Michael E. Aulton, Kevin M.G. Taylor.** Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 4th Edition, Aulton & Taylor, 2013, 912p.
- [33]. **Loyd V. Allen.** COMPOUNDING, STABILITY AND BEYOND-USE DATES. Secundum Artem Current & Practical Compounding Information for the Pharmacist. Vol. 7, N° 3, page 1-6.
- [34]. **Deliang Zhou, William R. Porter and Geoff G.Z. Zhang.** Drug Stability and Degradation Studies. In Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory And Practice. USA: Academic Press is an imprint of Elsevier, 2009, 87-124p.
- [35]. **Min Li.** Organic Chemistry of Drug Degradation. UK : RSC Drug Discovery, 2012, 306p.
- [36]. **Michael E. Aulton, Kevin M.G. Taylor.** Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 4th Edition, Aulton & Taylor, 2013, 912p.
- [37]. **William R. Porter.** Impact of API Physicochemical Properties on Cleaning Method Design and Cleaning Validation. Journal of Validation technology, Vol. 17, N°2, Jun 2011,87-97p.
- [38]. **Thorsteinn Loftsson.** Drug Stability for Pharmaceutical Scientists. UK, USA: Academic Press is an imprint of Elsevier, 2014, 163 p.
- [39]. **De Giorgi.** INFLUENCE DE LA LUMIERE SUR LA STABILITE DES MEDICAMENTS. CAPP-INFO. Janvier 2006, N° 38.

- [40]. **Capucine CHEFSON.** LES MEDICAMENTS INJECTABLES PHOTOSENSIBLES UTILISES EN PERFUSION : Bilan sur l'utilisation du matériel photoprotecteur au C.H.U. de Grenoble. Thèse pharmacie. UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE, 2010, 76 p.
- [41]. **Sanjay Bajaj, Dinesh Singla and al.** Stability Testing of Pharmaceutical Products. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 02 (03); 2012: 129-138.
- [42]. **Allen LV.** The art, science, and technology of pharmaceutical compounding. 2nd ed. American Pharmaceutical Association, Washington DC 2002.
- [43]. **Denis BROSSARD, Valérie CHEDRU-LEGROS, Sylvie CRAUSTE-MANCIET et al.** Guide méthodologique des Etudes de Stabilité des Préparations. 1ère édition. France: SFPC/GERPAC, 2013, 74 p.
- [44]. **Veronica Mugoyela, Kennedy D Mwambete.** Microbial contamination of non-sterile pharmaceuticals in public hospital settings. *Dovepress open access to scientific and medical research*, September 2010, vol. 6, 443-448p.
- [45]. **Shaikh D, Jamshed TA, Shaikh R.** Microbial contamination of pharmaceutical preparations, *Pak J Pharm Sci* 1988; 1: 61-6.
- [46]. **Gamal Fadi M Gad, Reham A Ibrahim Aly, Mohamed S El-din Ashour.** Microbial Evaluation of Some Non-sterile Pharmaceutical Preparations Commonly Used in the Egyptian Market. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.*, August 2011, vol. 10 (4), 437-445.

- [47]. **Olivier ALLO, Pascale BLANC, Marie-Ange DALMASSO.** Pharmacie galénique BP. Edition 2 : Groupe Liaisons, 2005, 129p [48] Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique. Conservation attention !. Fiche d'Information Libre Pharmaceutique, N°5, juillet1997.
- [48]. **Centrale Humanitaire Médico-Pharmaceutique.** Conservation attention !. Fiche d'Information Libre Pharmaceutique, N°5, juillet1997.
- [49]. **Seema Thakral, A. K. Madan.** Reduction in Moisture Sensitivity/Uptake of Moisture Sensitive Drugs Through Adduction in Urea. J Pharm Innov (2008) 3:249 – 257.
- [50]. **Jacques Pinel, Françoise Weiss, Myriam Henkens et al.** Médicaments essentiels : Guide pratique d'utilisation. Edition 2010. France, Médecins Sans Frontières, 2010, 362p.
- [51]. **Annie F.J. D'ALMEIDA.** Contrôle de la qualité des contraceptifs oraux au Sénégal. Thèse pharmacie. Université Cheikh Anta Diop De Dakar, 2002, 80p.
- [52]. **Leem des entreprises du médicament.** Les français et leurs médicaments : Pilules, comprimés, sirops, gélules... Pourquoi trouve-t-on autant de formes pharmaceutiques différentes ?. 100 QUESTIONS QUE L'ON NOUS POSE - JUIN 2012.
- [53]. **Wikipédia.** Forme galénique [en ligne]. Disponible sur le : http://fr.wikipedia.org/wiki/Forme_gal%C3%A9nique (consulté le 19/02/2014).
- [54]. **Caroline VIAULT.** Développement galénique d'un médicament générique : de la préformulation à la formulation d'un comprimé à libération immédiate. Thèse pharmacie. Université de Nantes, 2006, 138p.

- [55]. **Agnès Dessaigne.** Maîtrisez la fiche posologique d'un médicament : 45 questions-réponses pour percer les secrets du résumé des caractéristiques d'un produit et de son environnement. Paris : Heures de France, 2004, 80p.
- [56]. **Humphrey Moynihan, Abina Crean.** Physicochemical Basis of Pharmaceuticals. New York: Oxford University Press, 2009, 320p
- [57]. **Alain Le Hir et al.** Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9ème édition. Elsevier Masson, 2009, 394p.
- [58]. **Institut Européen des Substances Végétales.** Galéniques [en ligne]. Disponible sur : <http://www.iesv.org/article.php?idM=3&idA=11>
- [59]. **J. M Gazengel, A. M Orecchioni.** 1ère édition. Le préparateur en pharmacie: guide théorique et pratique. Paris : techniques et documentation, 1999, 1443 p.
- [60]. **CAPP-INFO.** Formes galéniques spéciales. Bulletin d'information du CAPP, N°36, Septembre 2005.
- [61]. **Philippe Klusiewicz, Jean-Marie Fonteneau.** Travaux pratiques de préparation et de conditionnement des médicaments. France : Wolters Kluwer, 2008, 281 p.
- [62]. **Danielle Roux.** Conseil en aromathérapie. Wolters Kluwer, France, 2008, 187p.
- [63]. **HOANG THI THANH HUONG.** Développement et évaluation de médicaments à usage pédiatrique. Thèse de Doctorat. Université Lille 2 – droit et santé
Ecole doctorale biologie – santé, 2012, 178 p.

- [64]. **Loyd V. Allen.** Remington: An Introduction to Pharmacy. 1ère édition: Pharmaceutical Press, 2013, 672p.7
- [65]. **Afshan Arshad, Munazza Riasat, Mr. Khawaja Tahir Mahmood.** Drug Storage Conditions in Different Hospitals in Lahore. Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2011, Vol. 3 (1), 543-547. ISSN: 0975-5772.
- [66]. **Ms. Daphne Coleiro.** Storage of Medicines & Medical Devices. University of Malta: Msida, Malta, 2012. Disponible sur : <https://www.um.edu.mt/ms/pharmacy/research/publications/stormed> (consulté le 11.11.2014)
- [67]. **Unité Pharmaceutique PSF-CI.** GUIDE PHARMACEUTIQUE PSF-CI : Comment mieux gérer les entrepôts pharmaceutiques. Mars 2003.
- [68]. **Ziad Nassour , Hala Sacre.** Le médicament contrefait TUE ! [Brochure]. Beyrouth : les ordres des pharmaciens du Liban, 2006, 12p.
- [69]. **ANSM.** Conservation des médicaments en cas de vague de chaleur [en ligne]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e487a85d3844cae1e80b31228052ebc2.pdf (consulté le 11/09/2014)..
- [70]. **Abdelkader El Jabri.** Conditions de conservation des médicaments destinés à la médecine humaine [en ligne]. Disponible sur : http://pharmacies.ma/pharmacie/index.php?file=ecrits&name=conditions_de_conservation_des_medicaments . (Consulté le 16/12/2014).

- [71]. **Campbell Hewson, Chong Chi Shen, Clare Strachan, et al.** Personal medicines storage in New Zealand. JOURNAL OF PRIMARY HEALTH CARE, 2013;5(2):146–150.
- [72]. **Figure 2** : Flacon ambré pour les préparations liquides. Disponible sur : <http://www.choozen.fr/gs-flacon-vide-125ml.htm>
- [73]. **Leem des entreprises du médicament.** Conditionnement des médicaments : pourquoi il est si important pour le patient ?. LES ESSENTIELS DU MÉDICAMENT, Mieux comprendre le médicament et ceux qui le font, janvier 2013, 2p.
- [74]. **Ansm.** Toujours lire la notice de votre médicament. Le bon usage des produits de santé, mai 2007
- [75]. **Kausar Shafaat, Afzal Hussain, Brajesh Kumar et al.** An overview: storage of pharmaceutical products. WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES, 2013, Volume 2, Issue 5, 2499-2515. .
- [76]. **Buzz e-sante, le blog du digital santé.** Infographie : les informations d'une boîte de médicament [en ligne]. Disponible sur : <http://buzz-esante.com/tag/boite-de-medicament/>
- [77]. **Xavier Grégoire.** Conservation des médicaments [en ligne]. Disponible sur : <http://gregoire.mypharma.be/fr/default/1000097/Bon%20%C3%A0%20savoir/Conservation%20des%20m%C3%A9dicaments.aspx> (Consulté le 22/12/2014).

- [78]. **Leem des entreprises du médicament.** La notice, un agent de sécurité [en ligne]. Disponible sur : <http://www.leem.org/dossier/notice-un-agent-de-securite> (consulté 11/02/2015).
- [79]. **Afmps.** Lisez attentivement la notice et les mentions de l'emballage [en ligne]. Disponible sur : <http://www.unmedicamentnestpasunbonbon.be/fr/notice> (consulté 11/02/2015).
- [80]. **Brunet.** Conservez vos médicaments de la bonne façon [en ligne]. Disponible sur : <http://www.brunet.ca/fr/conseils/conserved-vos-medicaments-de-la-bonne-facon.html> (Consulté le 22/12/2014).
- [81]. **Soins santé.** L'armoire à pharmacie : Bonnes pratiques [en ligne]. Santé cité infos, 2012. Disponible sur : http://www.soins-sante49.fr/images/stories/sante_cite_infos/armoire_a_pharmacie.pdf
- [82]. **Armoire à pharmacie** [en ligne]. Disponible sur : <http://www.armoirepharmacie.com/> (consulté le 24/02/2015).
- [83]. **Figure 5 :** Armoire à pharmacie. Disponible sur : <http://www.signals.fr/armoire-a-pharmacie-20-personnes.html>
- [84]. **Mutualité française.** Mieux maîtriser ma pharmacie familiale [en ligne]. Disponible sur : http://www.muti.fr/flash_sante/pharmacie_familiale.pdf
- [85]. **Ordre des pharmaciens du Québec.** Norme 89.01. [En ligne]. Disponible sur : http://www.opq.org/cms/media/802_38_fr-ca_0_norme_89_01_peremption.pdf (consulté le 01/01/2015).

- [86]. **Lisa Nissen**. Explainer: do we need to follow medication use-by dates? [En ligne]. 2012. Disponible sur: <http://theconversation.com/explainer-do-we-need-to-follow-medication-use-by-dates-4329> (consulté le 27/12/2014).
- [87]. **LB**. CONSERVATION DES LIQUIDES ORAUX. Pharmacie des HUG, 2014. http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/conservation_liquides_oraux.pdf
- [88]. **CCLIN Sud-Ouest**. Préparation et administration des médicaments dans les unités de soins- Bonnes pratiques d'hygiène. Bordeaux, édition 2006. http://www.cclin-sudouest.com/recopdf/prep_medicaments.pdf
- [89]. **Sundus Bilal**. Good Practice Guidance 4: Expiry Dates for Medication: Care Home Prescribing Support Pharmacist. Version 2, 2014.
- [90]. **Pharmacie.ma**. Le délai de conservation après reconstitution ou ouverture du flacon [en ligne]. Disponible sur : http://pharmacie.ma/page/124/medicaments___delai_de_conservation_apres_reconstitution_ou_ouverture_du_flacon
- [91]. **NHS**. Good Practice Guidance Q: Guidance on the Expiry Dates and Storage of Medicines in Care Homes (with or without nursing). Review: November 2014.
- [92]. **COMEDIMS**. Conservation des multi-doses après ouverture " FORME DERMIQUE ". Version 2, 2013, 4p
- [93]. **Nathalie Belin**. Les préparations ophtalmiques. Porphyre, N° 478, décembre 2011/ janvier 2012, page 31.

- [94]. **Priorité sante mutualiste.** Le bon usage du médicament Quelles sont les règles de conservation des médicaments ? [En ligne]. Disponible sur : <http://www.prioritesantemutualiste.fr/psm/bon-usage-du-medicament/183264/quelles-sont-les-regles-de-conservation-des-medicaments> (consulté le 01/01/2015).
- [95]. **Wikipédia.** Pharmacien d'officine [en ligne]. Disponible sur : http://fr.wikipedia.org/wiki/Pharmacie_d'officine (consulté le 11/02/2015).
- [96]. **S. Wasim Raja, Y. Sravan Kumar, J. Sunitha et al.** HOUSEHOLD SURVEY ON RATIONAL USE OF MEDICINES IN INDIA. *International Journal of Pharmacy & Therapeutics*, 4(1), 2013, 59-69.
- [97]. **Leem.** Les 7 règles d'or du médicament à la maison [en ligne]. Disponible sur : <http://www.leem.org/les-7-regles-dor-du-medicament-maison>
- [98]. **Asefzadeh S, Nassiri-Asl M.** Drugs at Home in Qazvin, Iran. *European Journal of Scientific Research* 2009; 32(1): 42-46.
- [99]. **B. Foroutan, R. Foroutan.** Household storage of medicines and self-medication practices in south-east Islamic Republic of Iran. *La Revue de Santé de la Méditerranée orientale*, 2014, Vol. 20 No. 9, 547-553.
- [100]. **N. Al Ruwaili, A. Al Balushi, A. Alharf et al.** Do parents in Saudi Arabia store medications safely?. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine* (2014) 1, 21-25.
- [101]. **Yousif MA.** In-home storage and utilization habits: a Sudanese study. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2002; 8(2-3):422-431.

- [102]. **Aurélie Haroche.** Les Français ne voient pas leurs erreurs. Actualités pharmaceutiques, 2008, n° 479, p. 5.
- [103]. **CAPP-INFO.** Contenu du réfrigérateur d'unité de soins. Bulletin d'information du CAPP, N°48, décembre 2007.
- [104]. **BVA : institut d'études de marché et d'opinion.** Les français et le stockage de médicaments [en ligne]. Disponible sur : http://www.bva.fr/fr/sondages/les_francais_et_le_stockage_de_medicaments.html (consulté le 06/02/2015).
- [105]. **N Kheir, MS El Hajj, K Wilbur et al.** An exploratory study on medications in Qatar homes. Dovepress: Drug, Healthcare and Patient Safety 2011:3, 99–106.
- [106]. **Helene Bordenave, Fabien Despas, Agnès Sommet et al.** Composition des armoires à pharmacie familiales : échantillon de 207 foyers de la région Aquitaine. Thérapie, 2012 Mars-Avril; 67 (2), 1-7.
- [107]. **McIntire MS, Angle CR, Grush ML.** How effective is safety packaging? Clin Toxicol. 1976;9(3):419–425.
- [108]. **Poirier S, Barbeau G.** An in-home medication inventory among elderly receiving home care services. Journal of Geriatric Drug Therapy. 1999;12(3): 43–54.
- [109]. **J. Gupta, N. Alam, A. Bhardwaj.** Survey study on assessment and education of home medicine cabinet in general population of community. International journal of pharmaceutical sciences and research (IJPSR), 2011; Vol. 2(5): 1237-1243.

- [110]. **Moses Ocan, Godfrey S Bbosa, Paul Waako et al.** Factors predicting home storage of medicines in Northern Uganda. Ocan et al. BMC Public Health 2014, 14:650.
- [111]. **Waleed M. Sweileh, Ansam F. Sawalha, Sa'ed H. Zyoud, et al.** Storage, Utilization and Cost of Drug Products in Palestinian Households. Int J Clin Pharmacol Ther. 2010 Jan;48(1):59-67.
- [112]. **Yousif MA.** In-home storage and utilization habits: a Sudanese study. La Revue de Santé de la Méditerranée Orientale 2002, 8(2/3):422 – 431.
- [113]. **CAPP-INFO.** Conservation des médicaments : stabilité et dates limites d'utilisation. Bulletin d'information du CAPP, N°7, 1999, 2p.
- [114]. **André NINANE.** Guide de la pharmacie familiale [brochure]. Bruxelles : Union nationale des Mutualités socialistes et des Femmes Prévoyantes Socialistes, mars 2008, 20p.
- [115]. **Kamilia A. Tawfik, Arshia Jabeen.** Pharmaceuticals Safety Practices-A Comparative Pilot Study. International Journal of Health Sciences, Qassim University,2013, Vol. 7, No. 3, 318-324.
- [116]. **T. Andualem, T. Gebremariam.** A Prospective Study on Self Medication Practices and Consumers Drug Knowledge in Addis Ababa, Ethiopia. Ethiop Journal of Health Science, 2004, 14 (1), 1-11.

- [117]. **Niyaz Alam, J. Joanofarc, Chitra Gupta et al.** Prospective Survey of Medicines Their Proper Storage, Safe Use, Disposal & Maintenance of Home Medicine Cabinet In Rural Area. Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research, 2012, Issue 2 (Vol. 2), 19-30.
- [118]. **Abou-Auda HS.** An economic assessment of medication use and wastage among families in Saudia Arabia and Arabian Gulf Countries. Clinical Therapeutics, 25(4), 2003, 1276-92
- [119]. **Padideh Ghaeli.** Drugs Expiration Date Dilemma!. Journal of Pharmaceutical, 2014; 2(1): 1-2.



Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- 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 ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

الأدوية المستعملة دراسة في المنازل بمدينة سلا

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة : ياسمين رباح

المزودة في : 03 يوليوز 1989 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الأدوية المفتوحة - الاستقرار - الحفظ - مدة الاستعمال - تحقيق.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

مشرفا

السيد: عبد القادر لعثيريس

أستاذ في طب الصيدلة الغالبية

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد: مصطفى بوعطية

أستاذة في الكيمياء التحليلية

أعضاء