Folia Pharmacotherapeutica décembre 2018

Médicaments périmés: que faire?

En principe, il n'est pas autorisé d'utiliser un médicament au-delà de sa date de péremption, car on ne dispose pas de données sur la stabilité du médicament au-delà de cette date. Cependant, de plus en plus d'études montrent que de nombreux médicaments périmés renferment encore minimum 90 % de la teneur en principe actif indiquée sur l'emballage. Par contre, on dispose de très peu de données sur l'évolution des autres critères de qualité du médicament, dont certains en assurent l'efficacité ou la sécurité (p.ex. certaines propriétés physico-chimiques, présence de composés de dégradation toxiques, qualité microbiologique, ...). Des études en ce sens sont nécessaires afin de pouvoir donner des avis fondés sur l'utilisation éventuelle d'un médicament une fois la date de péremption dépassée. Toutefois, si un médicament périmé a été employé en situation d'urgence ou par distraction, il faut pouvoir rassurer le patient, en tenant compte de la stabilité du médicament, définie par des critères de qualité (voir plus haut), et de plusieurs autres aspects comme l'endroit de stockage, la forme pharmaceutique et le conditionnement du médicament. L'utilisation de médicaments périmés à marge thérapeutique-toxique étroite doit se faire avec d'autant plus de prudence.

Lorsque la date de péremption d'un médicament est dépassée, il est par principe recommandé de ne plus l'utiliser, puisqu'on ne dispose pas de données concrètes sur l'évolution de la spécification de qualité du médicament après cette date.

Un nombre croissant de données d'études appelle à la réflexion quant à la réelle signification d'une date de péremption. De nombreux critères sont toutefois à prendre en considération dans cette réflexion.

Quelle est la teneur en principe actif d'un médicament périmé?

Un nombre croissant d'études analysent la teneur en principe actif de médicaments périmés. Les résultats de ces études montrent que nombre d'entre eux renferment encore minimum 90 % du principe actif. À titre d'exemple, nous citons une étude[2] ayant évalué la teneur en adrénaline des seringues préremplies Epipen® périmées. Jusqu'à 29 mois après la date de péremption, les seringues renfermaient toujours minimum 90 % de la concentration en adrénaline mentionnée sur le conditionnement, et après 50 mois, minimum 80 %. Selon une autre étude[3] ayant évalué la teneur en principe actif de médicaments périmés depuis 28 à 40 ans, 86% des principes actifs (12 sur 14) étaient présents à une concentration de minimum 90% de celle indiquée sur le conditionnement.

Les auteurs de cette deuxième étude soulignent que le but de leur étude était uniquement d'analyser la teneur en principe actif de médicaments périmés, et non pas d'autres aspects comme les caractéristiques physico-chimiques des médicaments ou les produits de dégradation. Ils soulignent qu'on ne peut donc pas conclure que tous les médicaments périmés sont inoffensifs et encore efficaces (voir plus loin).[4]

Qu'en est-il des autres critères de qualité?

Souvent, les études se limitent à l'analyse de la teneur en principe actif. On ne dispose que de très peu de données sur l'évolution des autres critères de qualité après leur date de péremption, tels que la qualité microbiologique, la présence d'impuretés ou de produits de dégradation toxiques ou les propriétés physico-chimiques du médicament. Or, pour pouvoir être utilisé, un médicament doit en principe répondre à l'ensemble des critères de qualité, étudiés lors des études de stabilité avant la mise sur le marché du médicament. Le cas échéant, il peut être utilisé tout en garantissant sa qualité, son efficacité et son innocuité, jusqu'à sa date de péremption.
Les tests réalisés par la FDA (*Food and Drug Administration* américaine) montrent que de nombreux médicaments périmés répondent encore à leur spécification de qualité et sont donc encore utilisables.

Cependant, certains lots de médicaments périmés ne répondaient plus entièrement à leur spécification de qualité (p.ex. solution trouble ou colorée, pH modifié, teneur en principe actif insuffisante, présence d'impuretés,...).[3,5-9]

Présence de produits de dégradation toxiques

En raison de sa structure chimique, une molécule peut subir des réactions de dégradation telles qu'une oxydation ou une hydrolyse, dues à la présence de fonctions chimiques réactives (p.ex. esters, amines, hydroxydes,...). Il serait intéressant de connaître la nature des composés de dégradation à long terme d'un médicament et d'en analyser l'innocuité. Un exemple connu est celui du phosphate de tétracycline qui se dégrade en composés toxiques.[10] La tétracycline est disponible en Belgique sous forme de chlorhydrate (en matière première et dans la spécialité Tryplera®, voir chapitre 3.1.3.), un sel relativement stable.

La croissance microbiologique

Il va de soi que le développement de micro-organismes met en jeu la sécurité d'utilisation du médicament. Le risque de croissance microbiologique est plus important pour certaines formes pharmaceutiques, comme les préparations liquides ou semi-liquides aqueuses, et pour certains types de conditionnements, comme par exemple un tube de crème, un flacon de sirop, ou un pot contenant des comprimés en vrac.

Les caractéristiques physico-chimiques du médicament

Une modification de certaines caractéristiques physico-chimiques du médicament (p.ex. changement de couleur d'une solution ou d'un comprimé, durcissement du comprimé, précipitation du soluté, séparation des phases d'une émulsion,...) peut être le témoin d'une dégradation du médicament ou peut modifier ses propriétés pharmacocinétiques de telle sorte que son efficacité et/ou son innocuité s'en trouvent affectées. On pourrait se dire que si le médicament périmé n'a pas changé d'aspect, il est fort probable que celui-ci puisse encore être utilisé. Mais il n'y a pas de garantie concernant la teneur en principe actif ni la présence de composés de dégradation toxiques par exemple. Cependant, en situation d'urgence, lorsqu'aucune alternative n'est disponible, cette réflexion peut être valable, comme par exemple lors de l'utilisation de seringues préremplies d'adrénaline (Epipen®) périmées dans le traitement d'un choc anaphylactique, à condition que la solution soit restée claire et incolore (voir RCP Epipen®).

Autres facteurs influençant la stabilité du médicament

La forme pharmaceutique

La forme pharmaceutique du médicament joue un rôle important dans la stabilité du médicament. Ainsi, pour un même principe actif, un comprimé est plus stable qu'une préparation semi-solide (crème, pommade) ou liquide (sirop, solution à injecter, gouttes oculaires). Si en plus ces préparations contiennent de l'eau, la qualité microbiologique est plus facilement affectée.

Le conditionnement

Le conditionnement joue également un rôle important dans la stabilité du médicament. Par exemple, les comprimés emballés séparément dans un blister résistent mieux à la dégradation (durcissement, réaction à l'humidité,...) que ceux contenus en vrac dans un pot. Tout dommage apporté au conditionnement du médicament (p.ex. ouverture involontaire du blister) expose le médicament à une moindre stabilité.

Les conditions de conservation

Etant donné qu'une date de péremption est liée à des conditions de conservation, l'endroit de stockage des médicaments est très important. Ainsi, pour certains médicaments (p.ex. les vaccins à injecter et les insulines), des conditions de conservations particulières sont mentionnées sur l'emballage et doivent être rigoureusement respectées. Par ailleurs, il est déconseillé de conserver les médicaments dans une salle de bains où les variations de température et du degré d'humidité peuvent être importantes. D'un autre côté, les études de stabilité nous apprennent que de nombreux médicaments peuvent supporter une exposition de courte durée à des températures relativement élevées (40°C). Ainsi, si un médicament

a séjourné plusieurs jours (voire semaines) dans un endroit chaud (p.ex. dans une voiture exposée en plein soleil, séjour court dans un pays méditerranéen), les caractéristiques de stabilité du médicament n'ont a priori pas changé (sauf si la mention "ne pas conserver au-dessus de 30°C" est apposée sur l'emballage, voir *Aspects Techniques* en fin d'article). Par contre, lors d'un long voyage dans un pays où les conditions climatiques sont très différentes des nôtres, la stabilité du médicament ne peut plus être garantie.

Conclusion

La notion de date de péremption est très théorique et comporte des limites. Les études de stabilité tiennent compte de tous les paramètres (température, humidité, lumière,...) qui influencent la stabilité du médicament et prennent en compte la situation la moins optimale (*worst case scenario*). En situation réelle, on s'attend à ce que ces paramètres ne correspondent pas tous à la situation la moins optimale. De plus, ces paramètres ne sont pas testés sur de très longues périodes, de plus de 5 ou 10 ans par exemple. De ce fait, il est probable que certains médicaments répondent encore à leur spécification de qualité après leur date de péremption et pourraient donc encore être utilisés. Cependant, on manque de données sur l'évolution de la plupart des critères de qualité au-delà de la date de péremption du médicament. Des études analysant l'évolution de tous les critères de qualité du médicament, et évaluant l'impact des éventuelles modifications sur l'efficacité et la sécurité du médicament, seraient nécessaires afin de pouvoir évaluer si un médicament peut réellement être utilisé au-delà de sa date de péremption. Ces mêmes études de qualité, réalisées en post-marketing, permettraient probablement d'allonger la durée de conservation de nombreux médicaments et par conséquent, de sérieuses économies pourraient être faites et optimiseraient le budget disponible pour les soins de santé. Etant donné que, pour les firmes pharmaceutiques, il y a un réel intérêt à sous-estimer les durées de conservation des médicaments, celles-ci ne réaliseront pas ces tests tant que les autorités ne les obligeront pas à le faire. En cas de situation d'urgence ou de distraction, il faut pouvoir rassurer un patient sur l'utilisation d'un médicament périmé, en tenant compte de la stabilité du médicament, définie par des critères de qualité (aspects physico-chimiques du médicament, qualité microbiologique, présence de composés de dégradation,...), et de plusieurs autres aspects comme l'endroit de stockage, la forme pharmaceutique et le conditionnement du médicament. L'utilisation de médicaments périmés à marge thérapeutique-toxique étroite doit se faire avec d'autant plus de prudence.

Aspects techniques: Que signifie la date de péremption d'un médicament? Comment est-elle déterminée et comment faut-il l'interpréter?

Selon l'ICH (*International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*), une date de péremption est la date figurant sur l'étiquette du conditionnement d'un médicament, qui représente la date jusqu'à laquelle un lot du produit est censé rester conforme à ses spécifications approuvées, pour autant qu'il soit entreposé dans les conditions prescrites, et après laquelle le produit ne peut plus être utilisé.[11] Sur le conditionnement, cette date est souvent précédée de la mention "EX(P)".
La date de péremption et les conditions de conservation d'un médicament sont déterminées lors des études de stabilité, avant la mise sur le marché du médicament. Au-delà de cette date, la firme ne peut plus garantir que le médicament réponde encore à ses spécifications de qualité, mais cela ne veut pas nécessairement dire qu'il n'y répond plus.

Un médicament non périmé peut être exposé temporairement à des températures ou un taux d'humidité relativement élevés sans que sa stabilité en soit pour autant affectée.

Sources spécifiques

1 Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. Q6A. ICH, 1999. Disponible en ligne via http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf

2 L. Cantrell et al. Epinephrine Concentrations in EpiPens After the Expiration Date. Annals of Internal Medicine, 2017 ; 166 : 918-9. doi:10.7326/L16-0612

3 L. Cantrell et al. Stability of Active Ingredients in Long-Expired Prescription Medications. Archives of Internal Medicine, 2012;

172 : 1685-6. doi:10.1001/archinternmed.2012.4501

4 L. Cantrell et al. Comment Regarding the Stability of Active Ingredients in Long-Expired Prescription Medications-Reply. JAMA Internal Medicine, 2013 ; 173 :1034-1035. doi:10.1001/jamainternmed.2013.832

5 Expiration date extension. Food and Drug Administration, révisé pour la dernière fois le 03/02/18. Disponible en ligne via https://www.fda.gov/emergencypreparedness/counterterrorism/medicalcountermeasures/mcmlegalregulatoryandpolicyframework/ucm411446.htm

6 F. van Heest. Houdbaarheid medicijnen. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 2017; 161:C3614.

7 American Medical Association. Pharmaceutical expiration dates. Report 1 of the Council on Scientific Affairs (A-01), 2001.

8 Drugs past their expiration date. The Medical Letter 2015; 57:164-5.

9 R. Lyon et al. Stability profiles of drug products extended beyond labeled expiration dates. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2006; 95: 1549-1560. doi: 10.1002/jps.20636

10 Martindale - The complete drug reference [internet, consulté pour la dernière fois le 4/10/18].

11 Stability testing of new drug substances and products. Q1A(R2). ICH, 2003. Disponible en ligne via http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2__Guideline.pdf

12 Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, 2009;953. Disponible en ligne via http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1F/Stability_Guideline_WHO.pdf

13 Impurities in new drug substances. Q3A(R2). ICH, 2006. Disponible en ligne via http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2__Guideline.pdf

14 Guideline on declaration of storage conditions: A. In the product information of medicinal products, B. For active substances. CHMP, 2007. Disponible en ligne via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003468.pdf

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.