

Maîtrise Universitaire d'Études Avancées MAS en Pharmacie Hospitalière Session 2018 – 2020

Travail de diplôme

Bonne gestion des médicaments en pré-hospitalier : État des lieux des pratiques lausannoises

présenté à la
Faculté des sciences
de l'Université de Genève
par

Camille Stampfli

Pharmacienne

DIRECTION

Prof. Farshid Sadeghipour
Pharmacien-Chef, Pharmacie du CHUV

SUPERVISION

Dr. Erik Paus
Pharmacien, Ambulancier Responsable Qualité, Service de Protection et Sauvetage
de Lausanne

Dr. Jean-Christophe Devaud
Pharmacien Responsable de l'Unité de Logistique pharmaceutique, Pharmacie du
CHUV

Lausanne, janvier 2021

Résumé

Pour assurer la prise en charge pré-hospitalière, les ambulances du Service de Protection de Sauvetage de Lausanne (SPSL) et le véhicule d'intervention du Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR) de Lausanne transportent des médicaments. Ils sont approvisionnés par la Pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV). Les variations diurnes, environnementales et saisonnières des températures externes risquent d'entraîner à l'intérieur des véhicules des températures autres de celles instruites par les firmes pharmaceutiques pour le stockage des médicaments. Ce travail vise à explorer les conditions de stockage pré-hospitalières lausannoises ainsi que les conséquences sur la stabilité de certains médicaments stockés hors des conditions recommandées par les firmes pharmaceutiques. En complément, l'emploi pré-hospitalier non médicalisé d'une sélection de médicaments est étudié rétrospectivement.

Une fois que les assortiments SPSL et SMUR en médicaments et les lieux de stockage ont été décrits, les données de consommations SPSL entre le 01.01.2018 et le 31.12.2019 et les recommandations de stockage officielles ont été extraites du datawarehouse institutionnel et de SwissmedicInfo respectivement. Deux phases de relevés des températures se sont succédées durant l'été 2020. En premier, une cartographie des températures d'une ambulance a été effectuée pendant 2 jours (06-08.07.2020) via 15 thermomètres enregistreurs Testo® 184 T3 (Testo, Lenzkirch, Allemagne) et complétée par un suivi des interventions. Ensuite, 22 thermomètres Testo® ont été positionnés dans la flotte SPSL (six véhicules), le véhicule SMUR et les locaux de stockage. Les températures ont été enregistrées durant six semaines (13.07–24.08.2020). En parallèle, l'exposition pré-hospitalière de trois produits critiques (selon leurs stabilité physico-chimique, usage clinique et données pharmaco-économiques) a été étudiée. Des ampoules d'atropine, de fentanyl et de naloxone ont été mises en place dans trois ambulances durant un mois (13.07–10.08.2020). Le contenu des ampoules exposées et contrôles (15-25°C et worst-case 40°C) a été quantifié après 0, 14 et 28 jours par chromatographie liquide à haute performance et détection UV (HPLC-UV) selon des méthodes validées. Enfin l'évaluation rétrospective de l'utilisation pré-hospitalière des deux opiacés présents au SPSL a été effectuée sur des données qualité extraites de fiches d'interventions pré-hospitalières entre le 01.01.2019 et le 31.12.2019.

En 2020, 31 produits thérapeutiques étaient présents à bord des ambulances SPSL ; le SMUR en transportait 30 supplémentaires. Le fentanyl a représenté plus du tiers des consommations SPSL en 2018 et 2019. Les médicaments stockés doivent être stockés entre 15 et 25°C ; à l'exception du glucagon (2-8°C), du clonazépam (<30°C) et du midazolam (15-30°C). Lors de la cartographie, la température moyenne $\pm$ IC95% de l'ambulance était $25.8 \pm 0.2^\circ\text{C}$. Elle a été influencée par l'état du véhicule, sa position et le brassage de l'air. Durant la deuxième phase, les véhicules étaient en moyenne à $27.7 \pm 0.01^\circ\text{C}$ et $28.4 \pm 0.03^\circ\text{C}$ (SPSL et SMUR). Des températures supérieures à 25°C ont été mesurées entre 38 et 40 jours, ainsi que supérieures à 30°C de 3 à 10 jours selon le véhicule. Les locaux SPSL et SMUR étaient en moyenne à $25.3 \pm 0.02^\circ\text{C}$ et $24.8 \pm 0.02^\circ\text{C}$. Après exposition pendant un mois aux conditions pré-hospitalières, plus de 95% des teneurs déclarées d'atropine, de naloxone et de fentanyl ont été détectées. Parmi 500 interventions pré-hospitalières en 2019, l'analgésie a été considérée comme insuffisante à l'admission dans 62% des interventions avec l'administration de doses totales d'opiacés inférieures aux doses pré-hospitalières maximales.

Des conditions inadéquates au stockage des médicaments ont été mesurées dans sept véhicules pré-hospitaliers lausannois durant l'été 2020. Toutefois, leurs effets sur la stabilité chimique de l'atropine, le fentanyl et la naloxone n'ont pas été pu être mis en évidence. L'emploi du médicament dans le milieu pré-hospitalier fait partie de la gestion du risque médicamenteux, qui est un domaine où la pharmacie hospitalière continue d'assumer un rôle prépondérant.

Remerciements

La réalisation de mon travail de recherche en collaboration avec l'unité d'ambulances du Service de Protection et Sauvetage de Lausanne a été une expérience très valorisante et enrichissante tant au niveau professionnel que personnel.

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma gratitude au Prof. Farshid Sadeghipour, pharmacien-chef de la Pharmacie du CHUV pour sa confiance, sa disponibilité, l'autonomie et ses encouragements qu'il m'a offerts au cours de ces trois années de MAS.

Je tiens à remercier chaleureusement mes deux superviseurs : Dr. Erik Paus et Dr. Jean-Christophe Devaud. Je remercie Dr. Paus, pharmacien et ambulancier responsable qualité du SPSL, pour sa disponibilité, sa confiance, ses encouragements et pour m'avoir fourni tous les outils et explications précieuses à ma compréhension du fonctionnement du milieu pré-hospitalier. Je remercie tout autant Dr. Devaud, pharmacien responsable de l'unité de logistique de la Pharmacie du CHUV, qui m'a beaucoup appris sur la logistique pharmaceutique en partageant ses connaissances et expériences, tout en m'accordant sa confiance et une large indépendance dans l'exécution de mes différentes expériences.

Je remercie la direction du SPSL ainsi que tous les ambulancier·ère·s et technicien·ne·s ambulancier·ère·s que j'ai pu rencontrer pour leur accueil, leur disponibilité et toutes leurs réponses à mes nombreuses questions et interrogations. Je souhaite également remercier les médecins du SMUR pour m'avoir accordé de conduire mes expériences au sein de leurs infrastructures.

Je remercie Dre. Lina Berger, pharmacienne responsable du laboratoire de contrôle qualité, pour m'avoir permis de conduire une partie de mes recherches au sein de son laboratoire à la Pharmacie du CHUV. Je désire aussi remercier William Bello, pharmacien doctorant du laboratoire de contrôle qualité, pour son soutien et ses conseils indispensables au bon déroulement de mes essais.

Je tiens à remercier Dr. PD Pierre Voirol, pharmacien chef-adjoint, et Dre. Susanna Gerber, pharmacienne responsable qualité, pour leurs conseils et pour m'avoir fourni les outils nécessaires à mes recherches. Je remercie également les pharmacien·ne·s de l'unité de pharmacie clinique, les pharmacien·ne·s MAS / doctorant·e·s du CHUV et des HUG ainsi que tous les collaborateurs de la Pharmacie du CHUV pour tous leurs encouragements, les discussions et l'atmosphère agréable créée durant ces trois années.

Enfin, je tiens à remercier ma famille et mes proches pour leur soutien inconditionnel, leurs innombrables encouragements et leur patience sans faille depuis le début et surtout durant cette année éprouvante.

Table des matières

Table des tableaux	III
Table des figures	IV
Liste des abréviations	VI
Contexte	1
Partie théorique	2
1 Logistique pharmaceutique.....	2
1.1 Réglementation et standards de qualité.....	2
1.2 Bonnes pratiques : conditions de stockage et de transport	3
1.3 Bonnes pratiques au sein d'une pharmacie d'hôpital	4
2 Stabilité des médicaments.....	5
2.1 Études de la stabilité d'un produit thérapeutique.....	5
2.1.1 Étude de la stabilité chimique : cinétique de dégradation	6
2.1.2 Méthodologie des études de stabilité	7
2.1.3 Résultats des études de la stabilité	8
2.2 Mesures de stabilisation des médicaments.....	9
2.2.1 Particularité américaine : température contrôlée	10
2.2.2 Déclaration des conditions de conservation	12
2.3 Stabilité des médicaments : pratique en pharmacie hospitalière	13
3 Secours pré-hospitaliers.....	14
3.1 Interventions pré-hospitalières : définitions et moyens matériels.....	15
3.2 Médicaments en pré-hospitalier	17
3.2.1 Pratiques dans le canton de Vaud.....	17
3.2.2 Conditions de stockage : revue de la littérature	20
Partie expérimentale	36
1 Buts et objectifs du travail de recherche	36
2 Pratiques pré-hospitalières à Lausanne.....	37
2.1 Médicaments utilisés en pré-hospitalier à Lausanne.....	37
2.1.1 Matériel et méthode	37
2.1.2 Résultats et discussion	38
2.1.3 Conclusion	52
2.2 Conservation des médicaments en pré-hospitalier.....	54
2.2.1 Conditions de stockage recommandées par les fabricants.....	54
2.2.2 Conditions de stockage à l'été 2020.....	58
2.3 Discussion générale	88
3 Impact des conditions de stockage sur les médicaments	95
3.1 Matériel et Méthode	95

3.1.1	Choix des médicaments exposés.....	96
3.1.2	Méthodes de dosage analytique.....	100
3.1.3	Évaluations supplémentaires	102
3.1.4	Exposition des médicaments aux différentes conditions.....	103
3.1.5	Traitement des données.....	104
3.2	Résultats et discussion	104
3.2.1	Conditions d'exposition des médicaments.....	104
3.2.2	Dosage des substances par HPLC-UV	106
3.2.3	Évaluation supplémentaire	110
3.3	Conclusion.....	110
4	Utilisation de l'antalgie en pré-hospitalier.....	111
4.1	Méthode	112
4.2	Résultats et discussion	113
4.3	Conclusion.....	117
5	Conclusion générale et perspectives	118
	Bibliographie	121
	Annexes	131

Table des tableaux

Tableau 1 : Différentes conditions des études de stabilité selon ICH Q1 R2a (18)	7
Tableau 2: Catégories de températures de conservation présentes dans les différentes pharmacopées européennes, suisses et américaines	10
Tableau 3 : Types d'interventions pré-hospitalières, exemples et données 2019	16
Tableau 4 : 16 principes actifs présents dans les algorithmes vaudois destinés aux ambulanciers, version 01.07.2020 (72)	19
Tableau 5: Études relevant les températures au sein de véhicules terrestres et aériens pré-hospitaliers	21
Tableau 6: Etudes de stabilité des médicaments utilisés au sein de véhicules terrestres et aériens pré-hospitaliers	27
Tableau 7 : Assortiment en médicaments du SPSL en 2020	40
Tableau 8 : Top 10 des médicaments commandés en 2018 et 2019 par le SPSL.....	46
Tableau 9 : Médicaments (DCI et nom commercial) dans le véhicule SMUR en plus de ceux des ambulances du SPSL (mars 2020)	51
Tableau 10 : Médicaments utilisés en pré-hospitalier au SPSL entre 2018 et 2020 et leurs conditions de stockage recommandées.....	55
Tableau 11 : Durée des mesures de température lors de la cartographie (phase 1) dans l'ambulance CIRUS 25	60
Tableau 12: Fréquences de mesures et nombres de points relevés par 24 heures les études de températures réalisées en milieu préhospitalier.....	62
Tableau 13: Résumés des températures relevées et météorologique entre le 06.07.2020 et le 08.07.2020 (phase 1 cartographie)	65
Tableau 14 : Comparaison des variances entre les températures en fonction de la période de mesure et de la position dans le véhicule (phase 1 cartographie).....	66
Tableau 15 : États de l'ambulance CIRUS 25 et températures moyennes pour le jour 1 07.07.2020 7h-19h et le jour 2 08.07.2020 7h-19h (phase 1 cartographie).....	69

Tableau 16: Résumés des températures relevées durant la phase 2 (relevés SPSL pendant 6 semaines)	75
Tableau 17 : Résumé des températures relevées durant la phase 2bis (relevés SMUR pendant 6 semaines)	82
Tableau 18 : Résumés des températures relevées durant la phase 3	86
Tableau 19: Conditions d'exposition des médicaments évaluées lors de l'étude de stabilité	95
Tableau 20 : Résumés des différentes substances actives utilisées en pré-hospitalier selon leur indication en pré-hospitalier, les données de consommation du SPSL et leur stabilité physico-chimique	97
Tableau 21: Méthode analytique développée et validée par le laboratoire de Contrôle Qualité de la Pharmacie centrale pour le dosage de l'atropine	100
Tableau 22: Méthode analytique développée et validée par le laboratoire de Contrôle Qualité de la Pharmacie centrale pour le dosage du fentanyl	101
Tableau 23 : Méthode analytique proposée par Panchagnula et al. (158) pour le dosage de la naloxone	102
Tableau 24: Résumés des températures relevées dans les ambulances, le bloc chauffant (pire éventualité) et le laboratoire du Contrôle Qualité (contrôle)	104
Tableau 25 : Concentrations mesurées par HPLC-UV exprimées en pourcentage par rapport à la teneur déclarée (Coefficient de variation en %)	107
Tableau 26 : Résumé de l'analyse statistique ANOVA et le test post-Hoc des étendues multiples	108
Tableau 27 : Résumés des pH relevés pour l'atropine, la naloxone et le fentanyl	110
Tableau 28 : Interventions pré-hospitalières utilisant du fentanyl	114
Tableau 29: Interventions pré-hospitalières utilisant de la morphine	115

Table des figures

Figure 1 : Exemple d'algorithme applicable en pré-hospitalier dans le canton de Vaud : Situation nécessitant une antalgie (version 01.07.2020)	18
Figure 2 : Lieux de stockage des médicaments au SPSL en 2020	38
Figure 3 : Exemple d'ambulance du SPSL (CIRUS 27).....	38
Figure 4 : Emplacements pour les médicaments dans une ambulance du SPSL	39
Figure 5 : Flux d'information et de matériel des médicaments employés au SPSL.....	41
Figure 6 : Diagramme de Pareto concernant l'assortiment des ambulances du SPSL en 2020	43
Figure 7 : Exemple de "look-alike" dans l'ampoularium du SPSL avec la naloxone, l'amiodarone et le midazolam (74).....	44
Figure 8 : Diagrammes de Pareto concernant les consommations 2019 des médicaments du SPSL	47
Figure 9: Diagrammes de Pareto concernant prix publiques des médicaments employés par le SPSL	48
Figure 10 : Lieux de stockage des médicaments du SMUR en 2020	49
Figure 11 : Véhicule d'intervention du SMUR de Lausanne (VITO 221)	50
Figure 12 : Thermomètre enregistreur Testo modèle 184 T3	58
Figure 13: Exemple d'ambulance CIRUS du SPSL et schéma de l'habitacle pour les emplacements des thermomètres enregistreurs.....	59
Figure 14 : Emplacement des enregistreurs de températures entre le 13.07.2020 et le 27.08.2020 dans les ambulances SPSL : ampoularium (gauche) et armoire à ampoule (droite)	62
Figure 15 : Visualisation des positions des thermomètres enregistreurs entre le 06.07.2020 et le 08.07.2020 (phase 1 cartographie)	65
Figure 16 : Températures supérieure à 25°C et 30°C relevées dans l'ambulance CIRUS 25 entre le 06.07.2020 19h et le 08.07.2020 19h (phase 1 cartographie)	67
Figure 17 : Évolution de la température au sein de l'ambulance CIRUS 25 entre le 06.07.2020 19h et le 08.07.2020 19h.....	68

Figure 18: Évolution de la température moyenne arithmétique en fonction du temps et statut du véhicule (07.07.2020, 7h à 19h)	70
Figure 19 : Évolution de la température moyenne arithmétique en fonction du temps et statut du véhicule (08.07.2020, 7h à 19h) (flèche : déplacement)	71
Figure 20: Pentas de la température en fonction du temps pour les déplacements de l'ambulance durant les jours 1 (07.07 7h-19h) et 2 (08.07 7h-19h)	72
Figure 21: Évolution des températures météorologique et du véhicule en fonction du temps entre le 06.07.2020 19h et le 08.07.2020 19h (phase 1 cartographie)	73
Figure 22 : Températures supérieure à 25°C et 30°C relevées dans les ambulances et les locaux du SPSL entre le 13.07.2020 et le 24.08.2020 (phase 2 relevé, total 42 jours)	76
Figure 23 : Évolution des températures des ambulances (CIRUS 22 et 23) et météorologiques en fonction du temps entre le 13.07.2020 00h et le 24.08.2020 (phase 2)	78
Figure 24: Évolution des températures des ambulances (CIRUS 24 et 25) et météorologiques en fonction du temps entre le 13.07.2020 00h et le 24.08.2020 (phase 2)	79
Figure 25 : Évolution des températures des ambulances (CIRUS 26 et 27) et météorologiques en fonction du temps entre le 13.07.2020 00h et le 24.08.2020 (phase 2)	80
Figure 26: Évolution des températures du local de stockage du SPSL et météorologiques en fonction du temps entre le 13.07.2020 00h et le 24.08.2020 (phase 2)	81
Figure 27: Températures supérieure à 25°C et 30°C relevées dans le véhicule et le local du SMUR entre le 13.07.2020 et le 24.08.2020 (phase 2bis relevé).....	83
Figure 28 : Évolution des températures du véhicule et du local SMUR et météorologiques en fonction du temps entre le 13.07.2020 00h et le 24.08.2020 (phase 2bis)	84
Figure 29: Évolution des températures du réfrigérateur de stockage et météorologique en fonction du temps entre le 13.07.2020 00h et le 24.08.2020 (phase 2bis).....	85
Figure 30 : Moyennes de température des différents thermomètres enregistreurs Testo® et Evisense® durant la phase 3	87
Figure 31 : Exposition des médicaments aux conditions pré-hospitalières, worst-case et contrôle	95
Figure 32: Évolution des températures en fonction du temps pour l'exposition de l'atropine, le fentanyl et la naloxone aux conditions pré-hospitalière entre le 13.07.2020 7h et le 10.08.2020 7h	105
Figure 33 : Exemple de chromatogramme de l'atropine	106
Figure 34: Exemple de chromatogramme de la naloxone	106
Figure 35: Exemple de chromatogramme du fentanyl	106
Figure 36 : Sélection des interventions pour l'évaluation de l'oligo-analgésie	113

Liste des abréviations

ACR : Arrêt cardio-respiratoire	IM : Intra-Musculaire
BPD : Bonnes pratiques de distribution (GDP Good Distribution Practices)	IO : Intra-Osseux
BPF : Bonnes pratiques de fabrication (GMP Good Manufacturing Practices)	IR : Intra-Rectal
CASU : Centrale d'Appels Sanitaires Urgents (aussi Centrale 144)	IV : Intra-Veineux / IVL : IV Lent
CHUV : Centre Hospitalier Universitaire Vaudois	J : jour
CIRUS : Centre d'Intervention Régional Urgence Santé (aussi abrégé CIR)	LPTh : Loi fédérale sur les Produits Thérapeutiques
CCT : Controlled Cold Temperature (température réfrigérée contrôlée)	LSP : Loi sur la Santé Publique (Vaud)
CFR : Code of Federal Regulations	LPMéd : Loi fédérale sur les Professions Médicales
CRT : Controlled Room Temperature (température ambiante contrôlée)	LPSan : Loi fédérale sur Professions de la Santé
CSV : Comma-separated values	LRH : Loi relative sur la Recherche Humaine
CV : Coefficient de Variation	LStup : Loi fédérale sur les Stupéfiants
DAD : Diode Array Detector (Détecteur à barrette de diodes)	METR : Miniature Electronic Temperature Recorder (thermomètre enregistreur)
DCI : Dénomination Commune Internationale	MKT : Mean Kinetic Temperature (moyenne cinétique de température)
DisCUP : Dispositif Cantonal pour les Urgences Pré-hospitalières (Vaud)	MS : Mass Spectrometry (Spectrométrie de masse)
DPMA : Détachement de Poste Médical Avancé	NACA : National Advisory Committee for Aeronautics
ED : Electrochemical Detector (détecteur électrochimique)	NMR : Nuclear Magnetic Resonance (résonance magnétique nucléaire)
EMA : European Medicine Agency (Agence Européenne des Médicaments)	N.P. : Non précisé
ESI : Electrospray Ionisation (ionisation par électro-nébulisation)	OAMéd : Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments
ET : Écart-Type	OEMéd : Ordonnance sur les Exigences relatives aux Médicaments
EVA : Échelle Visuelle Analogique	PhEur : Pharmacopée Européenne
FAB : Fast atom bombardment (bombardement atomique rapide)	PhHelv : Pharmacopée Helvétique
FEFO : First Expired, First Out (premier périmé, premier sorti)	RQPH : Référentiel Qualité pour la Pharmacie Hospitalière
FIP : Fiche d'Intervention Pré-hospitalière	RSSan : Règlement sur le service sanitaire en cas de situation particulière, d'accident majeur ou de catastrophe (Vaud)
FPA : Fluorescence Polarisation Immunoassay (Analyse immunologique par polarisation de fluorescence)	RUPH : Règlement sur les Urgences Pré-Hospitalières et le transport des patients (Vaud)
GC : Gas Chromatography (Chromatographie gazeuse)	QTOF : Quadrupole Time of Flight (quadrupole temps de vol)
GSASA : Association Suisse des Pharmaciens de l'administration et des hôpitaux	SAMU : Service d'Assistance Médicale Urgente
HR : Humidité Relative	SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
HPLC : High Performance Liquid Chromatography (Chromatographie Liquide à Haute Performance)	SPSL : Service de Protection et Sauvetage de Lausanne
HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève	RT : Room Temperature (température ambiante)
H : heure	TTI : Time-Temperature Indicator (indicateur thermochimique)
IAS : InterAssociation de Sauvetage	USA : United States of America (États-Unis d'Amérique)
IC95% : intervalle de confiance à 95%	USP-NF : United States Pharmacopeia – National Formulary
ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	UV : Ultra-Violet
IN : Intra-Nasal	WC : worst-case (pire éventualité)

Contexte

Le milieu pré-hospitalier représente une extension de l'hôpital. Dans les ambulances, la présence de médicaments à bord, entre autres, est essentielle aux ambulancier·ère·s pour assurer une prise en charge appropriée afin d'administrer dès que nécessaire certaines substances lors de situations d'urgence (1).

Nous nous sommes intéressés aux pratiques de gestion des médicaments dans un service de secours non médicalisé de la ville de Lausanne : le SPSL (Service de Protection et Sauvetage de Lausanne). Lausanne est une ville de Suisse avec un climat tempéré où les différences de températures relevées usuellement sont de 20°C entre les mois les plus chaud et les plus froid (2,3). Les variations environnementales, diurnes ou saisonnières de la température avec des maximas atteignant 25°C en été (3) risquent d'entraîner une variation des températures de stockage des médicaments à bord des véhicules (4).

Le SPSL est un service approvisionné en produits thérapeutiques par la Pharmacie centrale du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV). La distribution et la gestion des médicaments de manière sûre et efficace sont une des missions indispensables remplie par la pharmacie d'hôpital. En outre, le Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR) de Lausanne est un service de secours médicalisé dont la gestion des médicaments est réalisée par les ambulancier·ère·s du SPSL. Actuellement, aucun suivi de la température n'est réalisé en routine au SPSL ni au SMUR. Afin de s'assurer que les ambulancier·ère·s administrent des médicaments non dégradés par des effets thermiques, il est d'intérêt de réaliser un état des lieux des conditions de stockage des médicaments au SPSL et au SMUR.

Ce travail de recherche cherche ainsi à apprécier les différents aspects de la logistique pharmaceutique dans un environnement singulier : les secours pré-hospitaliers. De plus, des notions autour de la stabilité des médicaments doivent être abordées.

Partie théorique

1 Logistique pharmaceutique

La logistique inclut de nombreuses activités autour du flux de ressources entre leur point d'origine et leur point d'arrivée. Il s'agit notamment de la planification, la mise en œuvre et le suivi des activités tout en répondant à certaines conditions tant au niveau économique, légal ou sécuritaire (5). Les ressources peuvent être des matières premières, des produits semi-finis ou des produits finis ; et les flux les concernant peuvent être physiques, d'information ou financiers. Ainsi la logistique inclut plusieurs fonctions allant de la gestion de commandes et de stock jusqu'à l'organisation du transport et du service dit « après-vente ».

La logistique pharmaceutique veille aux différentes activités de logistique se rapportant aux médicaments dès la sortie du site du fabricant les produisant jusqu'à son utilisation finale c'est-à-dire leur dispensation ou leur administration. Chacune de ces étapes de transport et de stockage ne doit avoir aucune influence sur l'intégrité du produit thérapeutique (6).

1.1 Réglementation et standards de qualité

La logistique pharmaceutique est encadrée par différents standards de qualité et des réglementations internationales et nationales dénommées Bonnes Pratiques de Distribution (BPD) et de Fabrication (BPF). Ces standards de qualité font partie de la démarche qualité indispensable à la garantie et le maintien de la qualité du médicament dès sa sortie jusqu'à son ultime utilisation (dispensation ou administration) (6). Les BPF englobent tous les aspects de fabrication des médicaments alors que les BPD s'appliquent spécifiquement la chaîne d'approvisionnement (7,8).

Au niveau européen, les Directives 2003/94/EC et 2001/83/EC sont les bases réglementaires pour l'établissement des recommandations de Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution des médicaments à usage humain (6–8).

Conjointement, aux États-Unis d'Amérique (USA), les BPD sont codifiés au sein des « Current Good Manufacturing Practices for Finished Pharmaceuticals » (c'est-à-dire les BPF) au Titre 21 (Food and Drugs) du « Code of Federal Regulations » (§211.142 et §211.150) (9). En outre, la Pharmacopée Américaine (USP-NF, United States Pharmacopeia – National Formulary) émet des recommandations au chapitre <1079> « Good Storage and Distribution Practices for Drugs Products ». Ce chapitre a été scindé en décembre 2020 en <1079> « Risks and mitigation strategies for the storage and transportation of finished drug products » et <1079.2> « Mean kinetic temperature in the evaluation of temperature excursions during storage and transportation of drug products ».

En Suisse, ce sont les standards européens qui sont appliqués sur la base des Accords bilatéraux avec l'Union Européenne comme précisé dans les Annexes de l'Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd, (10,11)).

Les BPF et BPD européennes et américaines ont une approche basée sur le risque (6). La garantie de sa maîtrise nécessite l'implantation d'un système de gestion de la qualité. En identifiant les différentes étapes critiques et en déployant certaines stratégies par le biais de procédures et instructions, il est possible de valider les différents processus. La mise en place d'une documentation et d'auto-inspections sont indispensables pour la démarche qualité avec une amélioration en continu.

1.2 Bonnes pratiques : conditions de stockage et de transport

Les BPD européennes sont constituées de plusieurs chapitres concernant la gestion de la qualité, le personnel, les locaux et équipement, la documentation, les opérations, la gestion des plaintes, des retours et retraits, l'externalisation, les auto-inspections et le transport (6).

Le chapitre 5 Opération des BPD décrit que le stockage des médicaments doit se faire « dans des conditions les protégeant de toute détérioration par la lumière, l'humidité et la température et d'autres facteurs externes » (6). Les conditions de stockage doivent être adéquates (« éviter les écoulements, la casse, la contamination et le mélange ») et respecter de règles usuelles d'hygiène avec une rotation des stocks selon FEFO (premier périmé, premier sorti). Pour cela, le suivi du stock et la réalisation régulière d'inventaires des stocks sont indispensables voire obligatoires selon les exigences législatives.

Le chapitre 9 Transport précise similairement qu'il est nécessaire de « protéger les médicaments contre la casse [...] et de garantir que les conditions de températures sont maintenues dans des limites de température acceptable pendant le transport » (6). Ces limites sont définies par les fabricants et indiquées sur les produits thérapeutiques. Des preuves doivent être apportées « que les médicaments n'ont pas été exposés à des conditions risquant de compromettre leur qualité et leur intégrité » durant la distribution, le stockage et la manipulation.

Afin de garantir ces conditions adéquates, le chapitre 3 Locaux et équipement précise que la nécessité de « disposer de locaux, d'installation et d'équipements [...] à même d'assurer une bonne conservation et une bonne distribution des médicaments » (6). Différents facteurs doivent être monitorés : « la température, la lumière, l'humidité et la propreté des locaux ». Concernant le suivi de la température, des équipements de surveillance doivent être disposés dans les différentes zones où seront entreposés les médicaments. La réalisation d'une carte des températures (ou mapping) est recommandée par les BPD initialement ou lors de modifications importantes des infrastructures. Lorsqu'il est réalisé dans des conditions représentatives, ce procédé permet d'identifier les emplacements de fluctuations importantes des températures ainsi que les points « froid » et « chaud ». En les caractérisant, il est possible d'y placer des équipements de surveillance c'est-à-dire des thermomètres enregistreurs qui doivent être validés ainsi qu'étalonnés régulièrement. Les données doivent être documentées pour garantir leur traçabilité et apporter les preuves des conditions de stockage.

1.3 Bonnes pratiques au sein d'une pharmacie d'hôpital

L'un des rôles remplis par les pharmacies des hôpitaux suisses est l'organisation et la gestion du circuit du médicament. Il s'agit d'une logistique pharmaceutique appliquée à une plus petite échelle, centrée sur un ou plusieurs établissements et qui se spécialise sur les besoins des différentes unités de soins (12). Concernant l'application d'un système de gestion de la qualité, la GSASA, l'Association Suisse des Pharmaciens de l'administration et des hôpitaux, a établi un Référentiel Qualité pour la Pharmacie Hospitalière (RQPH, version 2.1, 2018 (13)). Ce document est organisé par chapitre sur la base sur la norme ISO 9001 :2015 et la complète avec des exigences métiers spécifiques de la pharmacie d'hôpital. Le chapitre 7 Support présente les exigences concernant les infrastructures de la pharmacie et les équipements notamment ceux utilisés pour le suivi des différents paramètres environnementaux comme la température. Le chapitre 8 Réalisation des activités opérationnelles présente la mise en pratique des standards de qualité BPF et BPD à la logistique pharmaceutique en pharmacie d'hôpital (13). Le suivi de la température au sein des infrastructures est demandé pour les différents emplacements (aux températures ambiante, réfrigérée ou congelée) par le biais d'instrument étalonnés régulièrement et dont les données sont documentées et tracées.(13)

L'unité de Logistique pharmaceutique de la Pharmacie centrale du CHUV est responsable, entre autres, de l'approvisionnement en produits pharmaceutiques. Cette unité prend en charge la gestion des différents flux du médicaments de manière à pouvoir fournir des produits thérapeutiques de qualité aux nombreuses unités de soins du CHUV, ceci dans un délai raisonnable et de manière efficiente tout en respectant les standards BPD et BPF (14). Pour cela, l'unité de logistique pharmaceutique remplit plusieurs prestations essentielles telle que l'évaluation, le choix des médicaments stockés et l'acquisition des produits auprès des fabricants, des distributeurs ou des grossistes répartiteurs. Les unités de soins de l'hôpital sont des partenaires internes à la Pharmacie centrale et peuvent être directement gérées par un·e assistant·e en pharmacie d'unité de soins dédié·e.

Suivant différents accords, d'autres institutions ou entreprises externes au CHUV peuvent être approvisionnées en produits thérapeutiques par le Service de pharmacie. Il s'agit notamment de certains services pré-hospitaliers, telles que les ambulances du Service de Protection et Sauvetage de Lausanne (SPSL). Ce service est considéré comme un partenaire externe de la Pharmacie centrale du CHUV et dispose de différents services de l'Unité de Logistique pharmaceutique.

2 Stabilité des médicaments

De façon générale, la stabilité est définie comme étant le maintien durable d'une ou plusieurs caractéristiques (15). S'appliquant à un médicament, la stabilité va englober ses critères de qualité, d'efficacité et de sécurité qui doivent être tous garantis dans des limites spécifiques dès sa mise à disposition jusqu'à son emploi ultime telle sa dispensation en vue de son administration (16).

Au sein des Pharmacopées Helvétique (PhHelv, version 11, 2012) et Européenne (PhEur, version 10, 2020), un médicament désigne une formulation d'une ou plusieurs principes actifs (ou substances actives) avec la présence ou non d'excipients pharmacologiquement inertes, le tout dans un conditionnement adapté. Plusieurs éléments autour de sa stabilité y sont décrites telle que la date de péremption, la durée de validité, les propriétés essentielles et les conditions de conservation. La durée de validité désigne la période de temps durant laquelle un produit peut être utilisé et la date de péremption définit le délai ultime. Cette durée se rapporte à des conditions de conservation de température, d'humidité et d'exposition à la lumière car le non-respect de celles-ci risque d'affecter les propriétés essentielles du médicament. Des changements de ces propriétés peuvent être permis dans des proportions dites « tolérables » jusqu'à la fin de la durée de validité.

Parallèlement, l'USP-NF détaille la stabilité similairement dans le chapitre <1191> *Stability considerations in dispensing practice* comme étant :

« La mesure dans laquelle un produit va retenir, dans des limites spécifiées et tout au long de ses périodes de stockage et d'utilisation (c'est-à-dire durée de conservation), les mêmes propriétés et caractéristiques qu'il possédait lors de sa fabrication ».

A cette définition, la monographie liste cinq types de stabilité qui constituent la stabilité d'un produit pharmaceutique :

- La stabilité **chimique** (intégrité chimique et teneur en substance active)
- La stabilité **physique** (par exemple l'aspect, le goût, l'uniformité, etc.)
- La stabilité **microbiologique** (par exemple la conservation de la stérilité)
- La stabilité **thérapeutique** (pas de changement de l'effet thérapeutique)
- La stabilité **toxicologique** (pas d'accroissement de la toxicité).

2.1 Études de la stabilité d'un produit thérapeutique

Chaque autorité régulatrice nationale et/ou internationale établit ses propres exigences pour l'enregistrement des produits thérapeutiques notamment en matière de stabilité. Dans un but de coordination, l'ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), dont l'Europe, le Japon et les USA sont les membres fondateurs, édicte par consensus des recommandations. Parmi celles-ci, les directives ICH Q1A à Q1F encadrent les études de stabilité des substances actives et des produits thérapeutiques.

Lors du développement d'un médicament, il existe, entre autres, plusieurs phases qui se succèdent dans le but d'établir son profil de stabilité lors d'une exposition à des facteurs environnementaux (17–19). En premier lieu, des épreuves de stress (stress testing) sont conduites sur la substance active. Puis la substance active subit des études de stabilité à différentes conditions de températures et d'humidité. Une fois la formulation du médicament établie, c'est le médicament qui subit les études de stabilités aux conditions de température et d'humidité similaires.

2.1.1 Étude de la stabilité chimique : cinétique de dégradation

La cinétique de dégradation d'une substance active doit être explorée afin de connaître sa stabilité chimique. Il s'agit d'étudier comment une substance se dégrade chimiquement et à quelle vitesse. Les mécanismes de dégradation de la substance peuvent être mis en évidence afin de permettre une extrapolation de la durée de vie, autrement dit, de sa stabilité (17,20,21).

Pour cela, il faut déterminer quelles réactions chimiques se produisent lors de la dégradation. Il s'agit généralement d'une hydrolyse, d'une décarboxylation, d'une déshydratation, d'une oxydation ou d'une décomposition photochimique (21). En connaissant l'équation chimique de la réaction chimique subie par la substance en question, l'ordre et la vitesse de dégradation peuvent être déterminés à des conditions « normales » par exposition à des conditions « extrêmes ». Plusieurs paramètres peuvent modifier la vitesse de dégradation tel que le pH, la force ionique ou la température. En les changeant drastiquement, par l'augmentation de la température et/ou l'utilisation de milieux acide, basique ou oxydant, il est possible de créer des conditions « extrêmes » (20–22).

La température affecte majoritairement la stabilité d'un médicament (22). Il est admis que la vitesse de dégradation risque de doubler à chaque incrément de 10 degrés Celsius (20,22,23). Ce constat se base sur la Loi d'Arrhenius (Équation 1) qui est une relation empirique entre la constante de vitesse (de dégradation) k et la température absolue T en Kelvin quel que soit l'ordre de réaction.

$$k = A \cdot e^{-\frac{\Delta H}{RT}}$$

Équation 1 : Loi d'Arrhenius

k : constante de vitesse, A : constante donnée pour une réaction, ΔH énergie d'activation en kJ/mol (donnée pour une réaction, aussi nommé E_a), R la constante des gaz parfaits 8.3143 J/K·mol, T température absolue en Kelvin

Cette relation établie entre la vitesse de dégradation à une température « extrême » par exemple 40°C permet d'extrapoler la vitesse de dégradation à une température « normale » par exemple 20°C et donc la durée de validité du médicament à cette température.

2.1.2 Méthodologie des études de stabilité

La conception harmonisée des études de stabilité est décrite dans la directive ICH Q1 R2a. Premièrement, concernant les épreuves de stress des substances actives, les conditions choisies de températures, de pH, d'humidité etc. dépendent de leurs caractéristiques physico-chimiques (18). Il s'agit par exemple d'observer l'effet de la température à chaque augmentation de 10°C, d'exposer à une forte humidité relative (par exemple 75%) ou à la lumière ainsi qu'à dans des milieux acides et basiques (18).

Par la suite, des essais à long terme dans des conditions « normales » et à court terme dans des conditions « extrêmes » sont effectués sur les substances actives et des médicaments. Les conditions « extrêmes » sont aussi désignées comme la pire éventualité (« worst-case ») ou les études accélérées. Les différents paramètres de température et d'humidité décrits dans les directives ICH Q1 R2a sont présentés dans le Tableau 1. En cas de substances connues comme thermosensibles, des essais spécifiques pour les produits réfrigérés et congelés sont conduits.

Tableau 1 : Différentes conditions des études de stabilité selon ICH Q1 R2a (18)

	Étude de stabilité	Condition de stockage de température et humidité relative (HR)	Durée minimale de l'essai
Cas général	Long terme	25 ± 2°C/ 60 ± 5 % HR Ou 30 ± 2°C/ 65 ± 5 % HR	12 mois
	Intermédiaire	30 ± 2°C/ 65 ± 5 % HR	6 mois
	Accélérée	40 ± 2°C/ 75 ± 5 % HR	6 mois
Produit réfrigéré	Long terme	5 ± 3°C	12 mois
	Accélérée	25 ± 2°C/ 60 ± 5 %R HR	6 mois
Produit congelé	Long terme	-20 ± 5°C	12 mois

Les durées minimales des essais sont entre 6 et 12 mois. Pour l'essai à long terme, la durée minimale est la durée de validité qui doit pouvoir contenir toutes les périodes de stockage, de transport jusqu'à l'emploi final c'est-à-dire son administration (24).

Ces conditions d'essai en conditions « normales » n'ont pas été choisies aléatoirement mais sont le résultat d'un consensus suivant l'analyse des climats des régions représentant 85% du marché pharmaceutique : l'Europe, le Japon et les USA (18).

Grimm (25) proposa ces conditions de stockage après plusieurs relevés mondiaux des températures et l'humidité relative dans des lieux d'entreposage de médicaments. Quatre régions climatiques ont été définies avec leurs conditions respectives (24,25) :

- Zone climatique I : climat tempéré (21°C / 45% HR)
- Zone climatique II : climat subtropical avec possibilité de forte humidité et climat méditerranéen (25°C / 60% HR)
- Zone climatique III : climat chaud et sec (30°C / 35% HR)
- Zone climatique IV : climat chaud et humide (30°C / 70% HR)

Par exemple, l'essai de stabilité de long terme est réalisé à la condition « $25 \pm 2^\circ\text{C}$ / $60 \pm 5\%$ HR » car il est estimé que la température moyenne annuelle des trois régions (Europe, Japon et USA) reste inférieure à 25°C (c'est-à-dire 24.8°C selon Grimm (25)) malgré des fluctuations allant jusqu'à 30°C pendant 30 à 45 jours. Il faut préciser que la directive Q1 R2a s'adresse aux pays des zones climatiques I et/ou II. Auparavant, un autre document, l'ICH Q1 F (26), s'adressait aux zones III et IV pour y harmoniser les pratiques. En raison d'une absence de consensus des conditions lors des essais à long terme ($30 \pm 2^\circ\text{C}/65 \pm 5\%$ HR versus $30 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%$ HR), cette directive a été retirée et les conditions des essais de stabilité sont variables en fonction des exigences des autorités régulatrices.

2.1.3 Résultats des études de la stabilité

L'épreuve de stress de la substance active permet d'identifier les produits de dégradation générés par le biais d'une méthode analytique optimisée et validée pour la différenciation de la substance et ses produits de dégradation (méthode indicatrice de stabilité) (18).

Les études de stabilité à long terme et accélérée de la substance active et du produit thérapeutique (conditions présentées au Tableau 1, page 7) apportent plusieurs données concernant leurs profils de stabilité. A chaque étape, les caractéristiques chimiques, physiques et microbiologiques de la substance active et du médicament sont évaluées en fonction des spécifications définies en amont (18). Les études en conditions accélérées évaluent, similairement aux épreuves de stress, le comportement de la substance et du médicament à des conditions « extrêmes » (température $40 \pm 2^\circ\text{C}$ et HR $75 \pm 5\%$) pendant une certaine durée (18). Dans ce scénario de la pire éventualité (worst-case), il est possible d'apercevoir le comportement physico-chimique de la substance et du médicament lors d'excursions hors des conditions « normales » (24).

Comme présenté à l'Équation 1 (page 6), la relation empirique établie par Arrhenius entre la température et la constante de dégradation d'une réaction chimique permet de déduire la durée de stabilité à température ambiante. Cette durée de validité est confirmée dans l'étude à long terme par le biais d'une analyse de régression de l'évolution des teneurs en fonction du temps. Il est

important de rappeler que ces extrapolations peuvent souffrir de limitations, car bien souvent plus d'une réaction chimique est impliquée lors de la dégradation d'un médicament (18). Les études à long terme reproduisent la conservation pendant une durée équivalente à la durée de validité et aux conditions de stockage qui seront recommandées (18). La condition « intermédiaire » permet d'exposer « modérément » les substances actives et les produits thérapeutiques qui ont présenté un changement significatif durant les études accélérées (18).

La concentration réelle en principe actif dans un médicament peut varier de celle indiquée mais le médicament reste considéré comme stable si cette variation a lieu une certaine mesure. Dans la PhEur, l'USP-NF ainsi que dans la plupart des publications internationales, l'écart toléré par rapport à la concentration déclarée est de $\pm 10\%$ alors que la directive ICH Q1 R2a définit comme significative une variation de $\pm 5\%$ de la valeur initiale (18).

Le non dépassement du seuil fixé n'est pas à considérer comme seul indicateur de la stabilité du médicament (22). La différence acceptable entre les concentrations mesurées et indiquées diffère en fonction de la référence prise en compte mais aussi du moment de la quantification en principe actif (par exemple à la libération du lot du médicament) ou en cas de substance active à marge thérapeutique étroite (22,27). En cas de substances avec des produits de dégradation pharmacologiquement actifs ou toxiques, leurs teneurs (et les seuils de toxicité) doivent être prises en compte dans le profil de stabilité ainsi que d'éventuelles variations de présentation et des paramètres physiques (tel que le pH et la solubilité) du médicament (18,22,27).

2.2 Mesures de stabilisation des médicaments

Lors des phases de formulation d'un produit thérapeutique, il est possible de recourir à différents procédés visant à augmenter sa stabilité. La PhHelv décrit des moyens physiques, physico-chimiques, chimiques, biopharmaceutiques et/ou antimicrobiens. Il peut s'agir d'une conservation sous gaz inerte, de l'utilisation de contenants protégeant de la lumière ou de l'addition de stabilisateurs pharmacologiquement inerte (tels que des conservateurs antimicrobiens ou des antioxydants). Les conditions de conservation établies par les études de stabilité notamment la température, l'humidité et l'exposition à la lumière sont considérées comme une mesure de stabilisation des médicaments (21).

De façon complémentaire au Tableau 1 (page 7), le Tableau 2 (page 10) rassemble les différentes catégories de températures de conservation des médicaments provenant des différentes Pharmacopées. Les termes sont listés en français et anglais dans le but d'exposer leurs variabilités (28).

Tableau 2: Catégories de températures de conservation présentes dans les différentes pharmacopées européennes, suisses et américaines

Seuil ou Intervalle de température	Terminologie correspondante		
	PhEur 10.0 = PhHelv 11	PhEur 10.0	USP-NF
> 40°C			Excessive heat
30°C – 40°C			Warm
15°C – 25°C	Température ambiante	Room temperature	
« The temperature prevailing in a working environment. »			Room temperature Ambient temperature
8°C – 15°C	Frais	Cold or cool	Cool
< 8°C			Cold
2°C – 8°C	Au réfrigérateur	In a refrigerator	Refrigerator
< -15°C	Au congélateur	In a deep- freeze	
-25°C – -10°C Ou -20°± 10°C			Freezer

La température ambiante ou room temperature (RT) se réfère à une température comprise entre 15 et 25°C dans les PhEur et PhHelv alors que l'USP-NF la définit par la température de l'environnement de travail sans préciser d'intervalles ou de seuils de température spécifiques.

2.2.1 Particularité américaine : température contrôlée

L'USP-NF définit au chapitre <659> « Packing and Storage requirements » une autre catégorie de température ambiante qui complète le Tableau 2 : la température ambiante contrôlée (controlled room temperature, CRT).

Cette condition va au-delà de l'intervalle 15 – 25°C et est définie ci-dessous :

« La température de travail usuelle et habituelle qui est maintenue thermostatiquement entre 20° et 25°C [...]. De plus, les conditions suivantes s'appliquent également :

- Température moyenne cinétique (Mean Kinetic Temperature, MKT) inférieure à 25°C
- Autorisation des excursions entre 15° et 30°C
- Pics transitoires jusqu'à 40°C permis pour autant qu'ils n'excèdent pas 24 heures.
- Les valeurs limites de températures et de temps ainsi que la MKT calculée doivent être documentées. ».

Cette notion correspond à tous les lieux de stockage de médicaments avec un maintien thermostatique, c'est-à-dire lorsque la température est régulée constamment (29). Conjointement à la CRT, l'USP-NF a défini aussi la température réfrigérée contrôlée (CCT, controlled cold temperature) par une température maintenue entre 2 et 8°C avec des excursions possibles entre 2 et 15°C durant maximum 24 heures et avec une MKT est inférieure à 8°C. Ces deux définitions sont considérées comme une solution pragmatique pour considérer les excursions au-delà des températures recommandées (30).

Un paramètre supplémentaire de température est ainsi spécifié : la température moyenne cinétique (MKT). Elle est à différencier de la température moyenne arithmétique T_m présentée ci-dessous (Équation 2) :

$$T_m = \frac{T_1 + T_2 + \dots + T_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n T_i$$

Équation 2 : Température moyenne arithmétique

T_m température moyenne arithmétique, $T_1, 2, \dots, n$ température mesurée, n nombres de mesures

La MKT a été définie dans l'USP-NF au chapitre <1079.2> «Mean kinetic temperature in the evaluation of temperature excursions during storage and transportation of drug products» comme étant :

- « Une valeur de température calculée et unique à laquelle la quantité totale de dégradation sur une période de temps donnée est égale à la somme des dégradations individuelles ayant lieu à diverses températures.
- Une température de stockage isotherme qui simule les effets non-isothermes des variations de températures de stockage ».

La MKT est définie similairement dans le glossaire dans la directive ICH Q1 R2a sans mentionner la notion de CRT de l'USP-NF(18). La formule a été déterminée en 1971 par Haynes (31) pour obtenir un valeur unique, globale et virtuelle des températures dans un intervalle de temps défini (32–34). Il s'agit d'une simplification de la loi empirique d'Arrhenius (Équation 1, page 6) ; elle est présentée ci-dessous (Équation 3).

$$T_k = \frac{-\frac{\Delta H}{R}}{\ln \left(\frac{e^{-\frac{\Delta H}{RT_1}} + e^{-\frac{\Delta H}{RT_2}} + \dots + e^{-\frac{\Delta H}{RT_n}}}{n} \right)}$$

Équation 3 : Température moyenne cinétique (31)

T_k température moyenne cinétique en K, ΔH énergie d'activation égale à 83.144 kJ/mol, R la constante des gaz parfaits $8.3144 \cdot 10^{-3}$ kJ/mol·K, $T_1, 2, \dots, n$ température mesurée pendant la 1^{ère}, 2^{ème} période etc. en K

L'USP-NF propose d'utiliser une valeur unique d'énergie d'activation ΔH (ou E_a , 83.144 kJ/mol) au lieu de chaque valeur représentant une réaction chimique lors de la dégradation d'une substance. Cette simplification se justifie par l'impact réduit de la variabilité de l'énergie d'activation sur la MKT (24,32–34).

L'historique temps-température est plus conséquent pour la MKT et ainsi sa valeur sera toujours plus élevée que la température moyenne arithmétique (24). Les expositions longues à des températures légèrement élevées sont considérées comme plus délétères que des expositions plus courtes à des températures plus élevées (34). Allegra et al. (35) proposent que l'augmentation de la MKT de 5°C (tel que 25°C à 30°C) risquerait de diminuer la durée de vie d'un produit thérapeutique par deux. De plus, Allegra et al. (35) rapportent, sur la base de données de l'USP-NF, qu'un médicament avec délai de péremption défini de deux ans à une MKT de 25°C verrait sa durée de vie diminuer à trois mois voire moins d'un mois en cas d'exposition à une MKT de 45°C et 58°C respectivement.

2.2.2 Déclaration des conditions de conservation

Les conditions de conservation des produits thérapeutiques font partie des informations figurant sur leurs conditionnements (c'est-à-dire les emballages primaires et secondaires comprenant aussi les notices d'information) (36).

Depuis la révision des recommandations sur la déclaration des conditions de stockage des produits thérapeutiques en 2007 par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA, European Medicine Agency), si des produits se conservent à température ambiante, aucune indication spécifique n'est exigée (37). En effet, uniquement « Ce produit thérapeutique ne nécessite pas de conditions de stockage spécifiques » est demandé dans la notice d'information avec éventuellement les formulations « Ne pas conserver au réfrigérateur » ou « Ne pas congeler » selon les résultats des études de stabilité. Pour les médicaments pour lesquels la stabilité dans les études intermédiaires ou accélérées n'est pas prouvée, les mentions « Ne pas stocker au-dessus de 25°C / 30°C » ou « Conserver en dessous de 25°C / 30°C » sont nécessaires.

En Suisse, c'est au sein de l'Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments (OEMéd) que sont détaillées toutes les exigences générales des données à faire figurer sur les conditionnements des médicaments (16,38,39). Concernant les recommandations de stockage à faire figurer sur le conditionnement primaire, « la date de péremption en claire, les indications de conservation (instruction de stockage) et, en cas de besoin, le délai d'utilisation après la première ouverture du récipient » (OEMéd, Annexes 1, 4 et 5 (38)).

Concernant le contenu de ces instructions, Swissmedic est plus strict que les recommandations européennes et demande toujours une mention détaillée des conditions de stockage (40). Par exemple, en cas de stabilité démontrée à 25°C/60% HR, la mention « Conserver à température ambiante (15–25°C) » doit figurer et non plus seulement « Ne pas conserver au-dessus de 25°C/30°C »

(41). En effet, cette dernière formulation ne doit être utilisée qu'en cas de données prouvant la stabilité du produit au réfrigérateur ou au congélateur. Si l'instabilité à ces dernières conditions existe, Swissmedic recommande de combiner la formulation « Ne pas conserver au-dessus de 25°C/30°C » avec les formulations « Ne pas conserver au réfrigérateur » ou « Ne pas surgeler ».

2.3 Stabilité des médicaments : pratique en pharmacie hospitalière

Les données de conservation des médicaments fournies dans l'information officielle peuvent parfois être insuffisantes ou inadéquates (27,42).

La pharmacie hospitalière est garante de l'approvisionnement en médicaments de son institution tout en se conformant aux lois en vigueur ainsi qu'aux différents standards de qualité (12,43). L'exposition de médicaments à des conditions de stockage différentes de celles recommandées par les fabricants est une situation rencontrée par le·a pharmacien·ne hospitalier·ère lors des activités d'assistance pharmaceutique et de logistique pharmaceutique (42). La collaboration avec le personnel médico-soignant est primordiale pour assurer l'utilisation correcte des médicaments au sein de l'hôpital (12).

Les instructions de stockage fournies avec les médicaments sont une traduction des résultats des études de stabilité réalisées par les firmes pharmaceutiques. Néanmoins, en cas de situations « non recommandées », les comportements à adopter y sont rarement décrits ce qui rend ardue la prise d'une décision concernant l'utilisation future de ces médicaments (42). La décision de recommandation d'utilisation ou de destruction est réalisée au cas par cas après une analyse de risque prenant en compte notamment les conditions de la situation « non recommandée » (température et durée) ainsi que le médicament concerné (études de stabilité disponibles, bénéfices-risques pour le patient, prix, obtention, etc.) (43).

Plusieurs sources d'informations spécialisées peuvent être utilisées additionnellement aux instructions des fabricants. Il s'agit de sites internet tels que Stabilis® (répertoire français des études de stabilité (44)), le King® Guide (base de donnée américaine (45)), Micromedex® (base de donnée américaine (46)) ou encore des livres tel que le Trissel Handbook (47) ou Extended Stability for Parenteral Drug (48). La GSASA met à disposition de ses membres des informations supplémentaires partagées par les firmes pharmaceutiques (49). Il est important de préciser que proposer l'utilisation des médicaments conservés dans des conditions différentes de celles recommandées engage la responsabilité professionnelle du·e la pharmacien·ne hospitalier·ère (LPMéd, Art. 9 (50)) et/ou du personnel médico-soignant responsable lors de l'administration des médicaments (LPMéd, Art. 8 (50), LPSan, Art. 3 (51)).

3 Secours pré-hospitaliers

La médecine d'urgence pré-hospitalière est considérée par certains comme une composante de la médecine d'urgence et caractérisée par une pratique hors du cadre habituel de l'hôpital, dans un contexte imprévisible et évolutif et avec des moyens diagnostiques et thérapeutiques souvent restreints (52–55). Ce sont les intervenants pré-hospitaliers qui se déplacent jusqu'au lieu où se trouve le patient que ce soit son domicile, son lieu de travail ou tout autre emplacement.

En matière de ressources humaines et matérielles, l'organisation de la prise en charge pré-hospitalière dépend du pays ainsi que de son système de santé national voir local. En effet, les interventions peuvent aller d'un « simple » transport du patient jusqu'à une prise en charge nécessitant une stabilisation médicale préalable du patient sur site (52). Conjointement, l'approvisionnement et la gestion des produits thérapeutiques nécessaires aux secours pré-hospitaliers vont varier selon les situations et peuvent nécessiter l'implication de la pharmacie hospitalière.

En Suisse, l'organisation et la coordination des secours pré-hospitaliers est de la responsabilité des cantons (56,57). Ce travail de recherche se concentre principalement sur les pratiques de gestion des médicaments en place dans le canton de Vaud.

Plusieurs maillons forment la chaîne des secours vaudoise : une centrale pour la prise en charge des appels d'urgence vitale (Centrale d'Appels Sanitaire Urgents CASU ou Centrale 144) et des secours pré-hospitaliers non médicalisés ainsi que médicalisés (56–58). La gravité clinique et le caractère de l'urgence régissent le choix du vecteur de transport engagé par la centrale tels que des véhicules terrestres ou aériens et ultérieurement le choix de la destination. La décision de la destination se base sur les besoins et exigences en plateau technique nécessaires à la prise en charge hospitalière du patient (52,56).

Ces différents maillons vaudois appartiennent au DisCUP (Dispositif Cantonal pour les Urgences Pré-hospitalières) dont les modalités sont encadrées par la Loi sur la Santé Publique (LSP), le Règlement sur les Urgences Pré-Hospitalières et le transport des patients (RUPH) et le Règlement sur le service sanitaire en cas de situation particulière, d'accident majeur ou de catastrophe (RSSan) (56,59–61).

Le Service de Protection et Sauvetage de la ville de Lausanne (SPSL) est un service de secours pluridisciplinaire composé d'ambulancier·ère·s, de sapeurs-pompier·ère·s, de la protection civile, d'un poste médical avancé et d'une police du feu (62,63). Contribuant au DisCUP, l'unité d'ambulances remplit plusieurs missions dont « assurer la prise en charge sanitaire professionnelle de tous les patients en situation de détresse pré-hospitalière, afin de préserver la vie et de créer des conditions favorables à leur transport » (63).

Chaque ambulance a un équipage composé généralement de deux intervenants dont au minimum un·e ambulancier·ère ES (titulaire d'un diplôme d'une école spécialisée) et un·e technicien·ne ambulancier·ère (titulaire d'un brevet fédéral). L'ambulancier·ère peut réaliser la prise en charge d'un patient en autonomie avec une responsabilité de la conduite de l'intervention. Le·a technicien·ne ambulancier·ère ne peut prendre en charge en autonomie que les patients stables (53,59,64).

Le Service de Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR) vaudois est un service de secours médicalisé dont l'organisation et la responsabilité dépend d'un hôpital; le CHUV pour le SMUR de Lausanne. Appartenant au DisCUP, ce service intervient en cas de nécessité de l'intervention d'un·e médecin urgentiste sur place (médicalisation) (54,65). L'équipage du véhicule du SMUR est composé du médecin urgentiste et d'un·e ambulancier·ère ou d'un·e infirmier·ère spécialisé·e en anesthésie, soins intensifs ou urgences (65,66). Dans le cas du SMUR de Lausanne, ce sont des ambulancier·ère·s du SPSL qui interviennent avec les médecins du CHUV.

Désormais, les terme SPSL et SMUR dans le texte se réfère directement aux services d'ambulances du SPSL et au SMUR de Lausanne.

3.1 Interventions pré-hospitalières : définitions et moyens matériels

Les interventions de sauvetage sont catégorisées selon leurs critères d'urgence : primaire ou secondaire.

Les prises en charge primaires (P) sont celles directement « sur le lieu même de l'événement avec, cas échéant, son transport vers un lieu approprié de soins » et celles secondaires (S) sont des « transfert d'un patient d'un établissement de soins à un autre » (66).

Trois niveaux soit de priorité ou soit de gravité sont attribués aux interventions primaires et secondaires, respectivement. Leurs définitions sont listées et illustrées dans le Tableau 3 à la page 16.

Afin de présenter la distribution des types d'interventions effectuées par un service de secours non médicalisé et un service médicalisé, le nombre d'interventions du SPSL et du SMUR entre le 01.01.2019 et le 31.12.2019 sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Types d'interventions pré-hospitalières, exemples et données 2019

Type	Définitions (66) et exemples	Données 2019	
		SPSL	SMUR
P1	Départ immédiat , avec signaux prioritaires, pour des cas d'urgences avec probabilité d'atteinte des fonctions vitales Exemple : Blessé grave dans un accident de la voie publique	34% (n=2'543)	79% (n =1'869)
P2	Départ immédiat , pour des cas d'urgences sans probabilité d'une atteinte des fonctions vitales Exemple : Personne âgée tombant de sa hauteur et sans gravité apparente	54% (n=4'019)	4% (n=99)
P3	Départ autorisant un délai ou programmé Exemple : Personne souffrant de lombalgies et ne pouvant se déplacer par ses propres moyens	13% (n=96)	<1% (n=1)
S1	Transfert, médicalisé ou non, d'un patient avec atteinte des fonctions vitales (avec ou sans signaux prioritaires) Exemple : Transfert d'un nouveau-né depuis un hôpital périphérique pour une prise en charge dans un service de néonatalogie	16% (n=119)	16% (n=388)
S2	Transfert d'un patient, sans atteinte des fonctions vitales et dont le départ ne pourrait pas être différé Exemple : Transfert d'un enfant ayant des douleurs abdominales et chez qui une appendicite est soupçonnée	10% (n=74)	<1% (n=19)
S3	Transfert programmé d'un patient, sans atteinte des fonctions vitales Exemple : Transfert d'une personne d'un hôpital à un centre de réadaptation	1% (n=8)	<1% (n=3)
Autres		8% (n=605)	
Total		7'456	2'379

Les véhicules de secours pré-hospitaliers non médicalisés du DisCUP peuvent être parés de différents équipements et produits thérapeutiques selon les type d'interventions réalisables. Les véhicules décrits dans les directives pré-hospitalières vaudoises sont présentés ci-dessous (66,67) :

- Ambulances de **transport type A** : S3
- Ambulances de **transport** (unité mobile de soins intensifs) **type C^T** :S1-3
- Ambulances de **secours type C** : S1-P3 ou P3-S1-3

Le SPSL possède ainsi une flotte de 6 véhicules de type ambulances de secours C qui réalisent des interventions pré-hospitalières de S1 à P3. En 2019, un véhicule du SPSL sortait pour des interventions environ 3.5 fois par jour (pour le SMUR, il s'agit de 6.5 interventions par jour en moyenne). La durée d'intervention moyenne (dès le départ pour l'intervention jusqu'au retour à la caserne) était de 62 minutes.

En ce qui concerne le SMUR de Lausanne, les interventions sont réalisées à l'aide d'un véhicule qui possède un assortiment important d'équipements médicaux (produits thérapeutiques plus nombreux) que celui retrouvé dans les ambulances de secours C, mais qui ne contient pas de matériel de relevage. En effet, le SMUR n'effectue aucun transport de patient et le médecin accompagne l'ambulance en fonction de l'état du patient. Les directives pré-hospitalières du DisCUP détaillent similairement les équipements à retrouver dans les véhicules de secours médicalisés (68,69).

3.2 Médicaments en pré-hospitalier

3.2.1 Pratiques dans le canton de Vaud

Pour être opérationnels, les ambulancier·ère·s suisses réalisent des actes médicaux en autonomie et sous délégation d'un médecin-conseil selon des algorithmes de soins pré-hospitaliers sous certaines conditions spécifiques (59,70,71). Puisque ces actes restent sous la responsabilité du médecin répondant, les algorithmes peuvent différer en fonction du canton voire entre les différents services d'ambulances.

Chaque six mois, la Direction générale de la santé vaudoise publie sur son site internet la liste des algorithmes utilisables par les ambulancier·ère·s des services DisCUP (60,72).

Les algorithmes vaudois encadrent les situations pré-hospitalières suivantes :

- Abstention, arrêt de réanimation
- Accident vasculaire cérébral
- Accouchement
- Réaction anaphylactique adulte et pédiatrique
- Antalgie adulte et pédiatrique
- Arrêt cardio-respiratoire adulte et pédiatrique
- Brûlures adultes et pédiatrique
- Convulsions, trouble de la conscience, du comportement ou coma non traumatique adulte et pédiatrique
- Douleurs thoraciques (syndrome coronarien aigu)
- Détresse respiratoire non traumatique adulte et pédiatrique
- État de choc hémorragique
- Pose de voie intra-osseuse
- Soins et réanimation du nouveau-né

Un exemple d'algorithme pour une situation d'antalgie est présenté dans la Figure 1 (72) à la page 18.

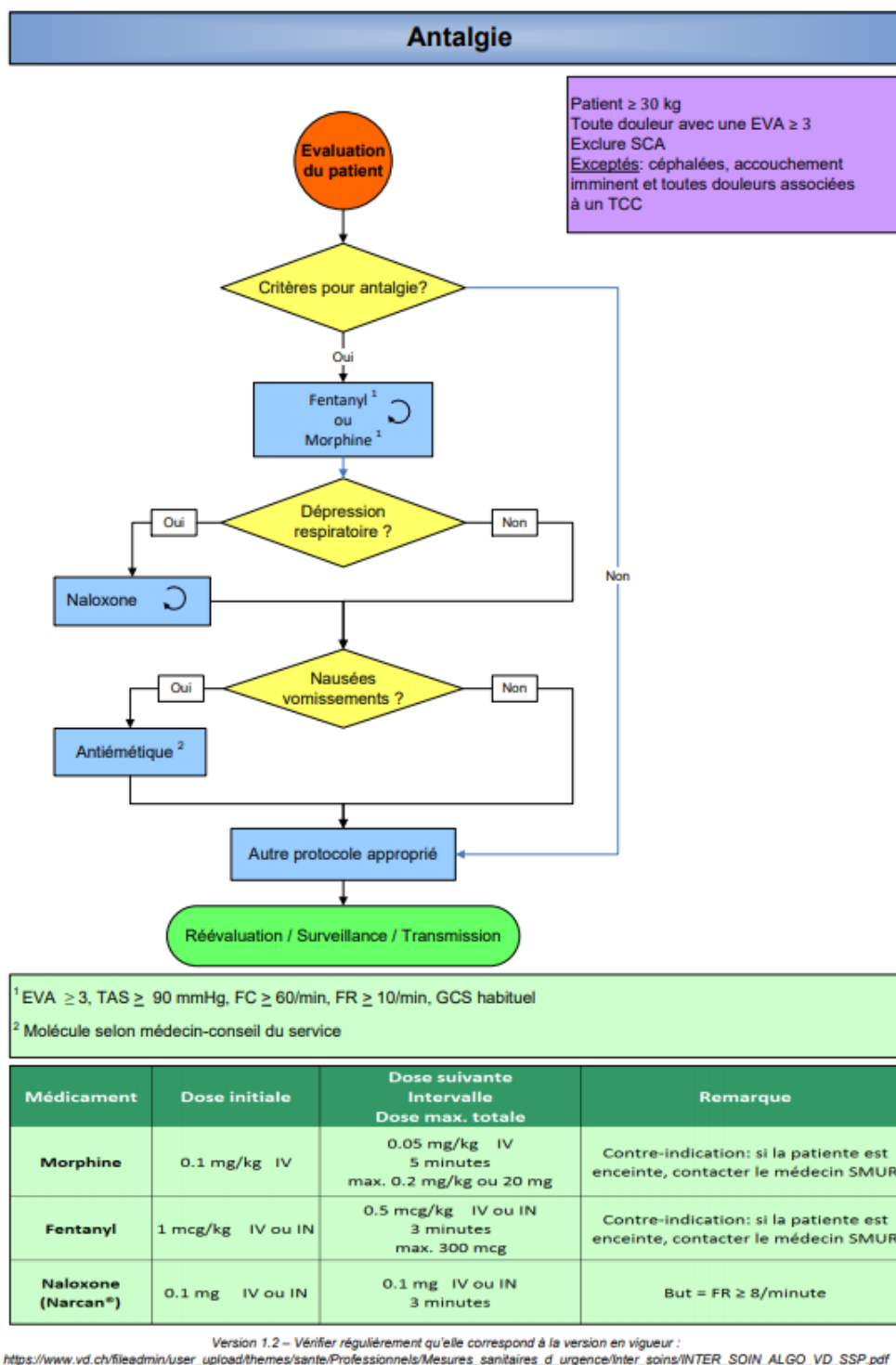


Figure 1 : Exemple d'algorithme applicable en pré-hospitalier dans le canton de Vaud : Situation nécessitant une antalgie (version 01.07.2020)

Chaque algorithme est représenté similairement avec une évaluation primaire (en orange), les décisions (en jaune) et les actions possibles (en bleu). Diverses informations y figurent telle que les médicaments administrables, leurs doses initiales, suivantes et maximales, l'intervalle d'administration, la répétabilité ainsi que les contre-indications absolues (en violet ou critères d'application initiaux) et les comportements à adopter.

Dans la version du 1^{er} juillet 2020 du recueil d'algorithmes, les ambulancier·ère·s vaudois ont la possibilité d'appliquer 18 algorithmes en autonomie (72). Les principes actifs utilisables sont présentés dans le Tableau 4 ainsi que leurs différentes voies d'administration proposées.

Tableau 4 : 16 principes actifs présents dans les algorithmes vaudois destinés aux ambulancier·ère·s, version 01.07.2020 (72)

Dénomination commune internationale (DCI)	Voie d'administration proposée
Acide acétylsalicylique	PO, IV
Adrénaline	IV, IM, IO, aérosol
Amiodarone	IV, IO
Antiémétiques	Selon choix du médecin-conseil
Clonazépam	IV
Diazépam	IR
Fentanyl	IV, IN
Glucagon	SC, IM
Glucose	PO, IVL
Isosorbide dinitrate	SL
Midazolam	IM, IN
Morphine	IV, IVL
Naloxone	IV, IN, IM
Paracétamol	PO
Salbutamol	Aérosol ou nébulisation
Thiamine	IV, IM

Exclusion du chlorure de sodium (NaCl)

Abréviations : IV : intra-veineux, IVL : intra-veineux lent, IO : intra-osseux, IM : intra-musculaire, SC : sous-cutanée IN : intra-nasal, PO : per os, SL : sublingual, IR : intra-rectal

Parmi ces principes actifs, certains médicaments peuvent être considérés comme à haut risque lors d'erreurs médicamenteuses par la GSASA (43): deux antalgies opiacées forts de palier 3 selon l'échelle de l'OMS (fentanyl et morphine (73)), trois benzodiazépines (clonazépam, diazépam et midazolam) et trois substances qui agissent sur le système cardio-vasculaire (adrénaline et amiodarone). La médecine d'urgence priorise l'utilisation de substances puissantes, agissant rapidement et possédant un profil pharmacocinétique prédictible si possible (52). D'ailleurs, la plupart des produits thérapeutiques sont administrés par voie parentérale qui est la voie privilégiée en médecine d'urgence pour un délai d'action bref et une pharmacocinétique prévisible.

Les choix des spécialités, les doses et dilutions utilisées ainsi que la quantité stockée sont laissés à l'appréciation du médecin-conseil (67). Il peut aussi choisir de compléter cette liste avec d'autres substances actives de façon ponctuelle ou permanente (66).

Au sein du véhicule d'intervention du SMUR, l'assortiment en produits thérapeutiques est plus important avec 21 substances supplémentaires qui viennent compléter la liste du Tableau 4 et sont présentées en Annexe 1 (69). Il s'agit de substances indispensables lors de prises en charge médicalisée de problèmes cardiaques, de réanimation cardio-pulmonaire (lidocaïne et sulfate de magnésium), de problèmes neurologiques (lévétiracétam) ou de nécessité d'intubation et d'induction de coma (étomidate, suxaméthonium, rocuronium) (74). L'emploi de ces substances dépend du médecin urgentiste présent lors des interventions. Dans le canton de Vaud, il n'existe pas à ce jour d'algorithmes officiels de prise en charge pré-hospitalière médicalisée.

3.2.2 Conditions de stockage : revue de la littérature

Plusieurs équipes de recherche ont évalué les conditions de stockage pré-hospitalières des médicaments et leur impact sur les médicaments. Une catégorisation des différentes publications est effectuée afin d'en faciliter la compréhension.

3.2.2.1 Relevés de la température en milieu pré-hospitalier

Établi en décembre 2020, le Tableau 5 (page 21) regroupe les 21 études de températures ayant effectué des relevés au sein de véhicules pré-hospitaliers terrestres et aériens et qui ont été retrouvées sous forme d'articles publiés, d'abstracts ou de travaux de diplômes (les posters de conférences ont été exclus).

Chaque article est présenté avec sa méthodologie et ses résultats. Les éléments de méthodologie sont répertoriés : le contexte des mesures (pays et région/ville, type et nombre de véhicules, et lieux de stockage), la durée et le moment de la mesure ainsi que l'instrument de mesure employé et ses paramètres (fréquence de mesure, emplacement dans le véhicule). De plus, dans l'onglet méthodologie, il est précisé si l'étude a aussi effectué une évaluation de l'impact des conditions sur les médicaments.

A propos des résultats, la température relevée des différents emplacements est présentée notamment avec les minima et maxima absolus ainsi que la température moyenne cinétique (MKT, Équation 3, page 11). De plus, en cas de présentation d'autres paramètres concernant la température, ceux-ci sont aussi présentés.

Tableau 5: Études relevant les températures au sein de véhicules terrestres et aériens pré-hospitaliers

Auteur	Méthode		Résultats					
	Contexte des mesures	Durée des relevés (moment de l'année)	Appareil de mesure de la température (fréquence et localisation)	Évaluation de l'impact sur les médicaments	Température minimale absolue	Température maximale absolue	MKT	Autres paramètres
Allegra et al., 1999 (35,75)	USA, New Jersey 5 véhicules (garés intérieur et extérieur) et 2 lieux de stockage	12 semaines (juin – août)	HOBO® Onset (fréquence N.P.) TTI HEATmarker® (1x/2-3 semaines) Lieu : boîte à médicament et armoire stockage	Non	N.P.	58.3°C	21.4 – 29.6°C	% temps >30°C : 0.01 à 29% Différence METR-TTI <1°C
Allegra et al., 1999 (35,76)	USA, New Jersey 4 véhicules (garé intérieur et extérieur)	4 semaines (décembre – janvier)	HOBO® Onset (fréquence N.P.) TTI HEATmarker® (1x/2-3 semaines) Lieu : boîte à médicament et armoire stockage	Non	-14°C	N.P.	10.9 – 20.9°C	% temps < 0°C : 9% % temps < 15°C : 16 à 90% Différence METR-TTI <1°C
Caims et al., 1999 (77)	USA, Colorado, Denver 1 bureau (A) et 4 véhicules (urbain (B) et rural (C))	24 semaines	Modèle N.P. (1x/10 minutes) Lieu N.P.	Oui Quantification par HPLC et activité biologique	(A) 18.4°C (B) -7.6°C (C) 0.4°C	(A) 29.3°C (B) 38.6°C (C) 40.2°C	(A) 24.5°C (B) 23.6°C (C) 20.8°C	
Gottwald et al., 1999 (78)	USA, Californie, San Francisco 2 véhicules	29 semaines (février – septembre)	Thermomètre min/max (Modèle N.P.) (1x/jour) Lieu : compartiment de stockage	Oui Quantification HPLC	N.P.	N.P.	N.P.	(Représentation graphique) Températures < 20°C pendant 16 premières semaines Températures >30°C fréquemment dernières 12 semaines
Madden et al., 1999 (79)	USA, Delaware 2 hélicoptères	15 semaines (décembre – mars ; A) 13 semaines (juin – septembre ; B)	Thermomètre min/max Tandy® (2x/jour) Lieu : sac	Non	(A) 13.2°C (B) 21.9 °C	(A) 21.2°C (B) 31.2°C	N.P.	% temps < 15°C A 47 – 61% B 0% % temps > 30°C A 1 – 2 % B 27 – 56 %

Dubois, 2000 (80)	USA, Californie, El centro 2 véhicules	12 semaines (juillet – septembre)	Cox Tracer® (1x/jour) Lieu : sac à médicaments et compartiment de stockage refroidis activement	Non	N.P.	N.P.	N.P.	(Représentation graphique)
Szucs et al., 2000 (81)	USA, New Jersey 1 hélicoptère	10 semaines (A juin – août) 3 semaines (B décembre – janvier)	HOBO® Onset (1 x/12-24 minutes) TTI HEATmarker® (Fréquence N.P.) Lieu : boîte de stockage	Non	N.P.	N.P.	(A) 25.1°C (B) 12.7°C	MKT hebdomadaire A 23.8 – 29.4°C B 9.2 – 14.5°C % temps >30°C : A 6%, B 0% % temps >25°C : A 37% B 0% % temps <15°C A 0%, B 83% % temps <8°C A 0%, B 32% Différence METR-TTI <1°C
Brown et al., 2003 (82)	USA 15 véhicules (3 par sites) A : New York B : Floride (ext) C: Arizona (ext) D: Kansas E : Oregon	52 semaines	Temptale® 3 (1x/32 minutes) Lieu : compartiment de stockage, sac et glacière (sans refroidissement actif / passif)	Non	(A) -6.7°C (B) 3.4°C (C) 2.2°C (D) 4.8°C (E) 3.7°C	(A) 38.3°C (B) 43.7°C (C) 53.4°C (D) 53.1°C (E) 36.4°C	(A) 19.12-21.37°C (B) 24.43-26.92°C (C) 27.08-29.93°C (D) 22.66-23.63°C (E) 18.63-21.53°C	Nombres pics 30-40°C >24h : (A) 1 (B) 14 (C) 123 (D) 29 (E) 0 Nombres METR > 40°C (A) 1/9 (B) 7/9 (C) 9/9 (D) 8/9 (E) 0/9
Helm et al., 2003 (83)	Allemagne, Ulm 2 véhicules (1 ambulance et 1 SMUR) et 1 hélicoptère	2 x 9 semaines (A : décembre – janvier B : juillet – août)	Testor 175 Testo® (Fréquence N.P.) Lieu : 2 dans l'ambulance (cabine et compartiment de stockage), 1 dans le véhicule type SMUR (compartiment de stockage) et 1 dans l'hélicoptère (sac)	Non	Véhicule (A) -13.2°C (B) 10.2°C Hélicoptère (A) 5.1°C (B) 15.1°C	Véhicule (A) 24.5°C (B) 50.6°C Hélicoptère (A) 19.8°C (B) 38.7°C	N.P.	Différence maximale de température mesurée 24h Véhicule (A) 6.0 - 19.0°C (B) 13.2 - 32.9°C Hélicoptère (A) 8.9°C (B) 18.2°C % Temps >25°C 32-45% (B) % Temps <0°C : 19% (A)

Ouaziz, 2004 (84)	France, Montpellier 2 véhicules et 1 hélicoptère	1 semaine (A : juin) 2 semaines (B juillet)	Véhicule (Sac ou sac et armoire) (A) Ebro® (B) SPY® et Testostor 171® Hélicoptère (Armoire de stockage) (A) Testostor 175® (B) SPY® puis Testostor 171® (1x/5 à 15 minutes)	Non	Véhicule (A) 20.8°C (B) 20°C (B) 19.7°C (B) 22.5°C Hélicoptère (A) 20.5°C (B) 17.0°C	Véhicule (A) 49.0°C (B) 44.0°C (B) 34.7°C (B) 42.0°C Hélicoptère (A) 38.2°C (B) 40.3°C	N.P.	Différence maximale de températures mesurée 24h Véhicule (1) 23.0°C (2) 18.5°C (3) 14.9°C (4) 19.0°C Hélicoptère (A) 14°C (B) 19°C % temps > 25°C Véhicule 58.9 – 87.2% Hélicoptère 59.8 – 61.2%
Gill et al., 2004 (85)	USA, Californie, Los Angeles 14 sites (véhicules): 6 en banlieue (A) 6 dans le désert (B) 1 dans un port (C) et 1 aéroport (D)	6 semaines (août – octobre)	TempTrace® (1x/15 minutes) Lieu : compartiment de stockage	Oui Quantification HPLC-UV	(A) 17.8°C (B) 12.8°C (C) 15.0°C (D) 6.1°C	(A) 46.7°C (B) 51.7°C (C) 26.7°C (D) 45.0°C	(A) 24.4 – 28.9°C (B) 26.7 – 28.3°C (C) 21.1°C (D) 23.9°C	Température moyenne (A) 22.8 – 27.8°C (B) 26.1 – 27.8°C (C) 20°C (D) 22.2°C Temps cumulé >40°C (A) 0 – 375 min (B) 0 – 795 min (C) 0 min (D) 105 min
Mejia, 2006 (86)	USA, Arizona, Verde Valley 3 sites avec 3 véhicules (A, B et C)	8 semaines (octobre – novembre)	Thermomètre min/max (modèle N.P.) (1 jour sur 3) Lieu : boîte de stockage avec (2) ou sans (1) isolation	Non	(A, 1) 4°C (A, 2) 4°C (B, 1) 7°C (B, 2) 7°C (C, 1) 12°C	(A, 1) 20°C (A, 2) 23°C (B, 1) 22°C (B, 2) 27°C (C, 1) 29°C	N.P.	Température moyenne (A, 1) 12°C (A, 2) 12°C (B, 1) 14°C (B, 2) 16°C (C, 1) 20°C
Stein, 2008 (87)	Afrique du Sud, Johannesburg 1 véhicule	52 semaines	42270 Exttech Instruments® 2 dans le véhicule (1x/30 minutes) Lieu : compartiment de stockage	Non	10.0°C	40.5°C	MKT annuelle 24.7°C MKT 6 mois 26.9°C	MKT mensuelle >25°C 6 mois
Merlin et al., 2010 (88)	USA, New Jersey 2 véhicules à l'extérieur ou à l'intérieur	28 semaines (décembre – juin)	JR-1 Avatel® (Fréquence N.P.) Lieu : ambiante (A) et compartiment à température contrôlée à 21°C (B)	Oui Quantification HPLC-MS	(A) -8.9°C (B) 13.3°C	(A) 28.8°C (B) 31.7°C	N.P.	Température moyenne (A) 9.4°C (B) 21.1°C

Black et al., 2011 (89)	Royaume-Uni, Exeter Plusieurs véhicules	104 semaines	Modèle N.P. (Fréquence N.P.) Lieu : sac et compartiment de stockage	Non	-7.5°C	>30°C	N.P.	
Tavernetti et al., 2012 (90)	USA, Ohio Hélicoptère	52 semaines	Modèle N.P. (1x/30 minutes) Lieu : sac dans la cabine et la partie arrière de l'hélicoptère	Non	-2.5°C	46.5°C	N.P.	MKT > 25°C mai à septembre Températures <0°C mesurée uniquement dans la partie arrière du véhicule
McMullan et al., 2013 (91)	USA, 14 villes de climats différents (N.P.)	9 semaines entre avril et août	Thermistor contrôlé par microprocesseur (1x/ minute) Lieu : boîte de stockage (divers emplacements)	Oui Quantification HPLC	9.2°C (moyenne mensuelle)	35.9°C (moyenne mensuelle)	17.9 – 25.3°C	MKT moyenne (IC95%) : 22.1°C (21.6-22.5°C)
Tantivesruangdet , 2013 (92)	Thaïlande, Ambulance et local de stockage	3 x 4 semaines (A avril (chaude), B juillet (pluvieuse) et C novembre (froide))	Modèle N.P. (Fréquence N.P.) Lieu N.P.	Oui Quantification HPLC et pH	Ambulance A : 28°C B : 27°C C : 26°C Local A : 28°C B : 27°C C : 26°C	Ambulance A : 40°C B : 37°C C : 35°C Local A : 32°C B : 29°C C : 28°C	N.P.	Température moyenne Ambulance A : 34°C B : 32°C C : 31°C Local A : 30°C B : 28°C C : 27°C
McMullan et al., 2014 (93)	USA, 2 sites (A et B) de la région du sud-ouest (4 unités)	17 semaines (mai – août)	Thermistor contrôlé par microprocesseur (1x/ minute) Lieu : boîte de stockage	Oui Quantification HPLC	N.P.	N.P.	MKT (IC95%) (A) 27.0°C (22.9-31.1°C) (B) 35.0°C (30.3-39.8°C)	MKT moyenne (IC95%) 31.6°C (27.1 – 36.1%) Température moyenne (IC95%) (A) 30.6°C (23.3-37.2°C) (B) 33.3°C (26.7-40.0°C)
De Winter et al., 2016 (94)	Belgique, Bruxelles 1 hélicoptère	18 semaines (septembre – janvier)	Escort Intelligent MiniPlus® (1x/heure) Lieu : sac dans la cabine	Oui Quantification HPLC	4.7°C	25.3°C	N.P.	Température moyenne ± ET 11.8 ± 1.7 °C
O'Donnell et al., 2016 (95)	USA, Caroline du Nord 2 hélicoptères	2 x 2 semaines (A juillet ; B janvier - février))	Sensitech® (Fréquence N.P.) Lieu : lieu de stockage hélicoptère 1 et sac 2	Non	A, 1 : 20.3°C A, 2 : 21.8°C B, 1 : 5.2°C B, 2 : 8.6°C	A, 1 : 38.8°C A, 2 : 40.7°C B, 1 : 38.5°C B, 2 : 32.3°C	A, 1 : 28.3°C A, 2 : 27.7°C B, 1 : 22.2°C B, 2 : 17.6°C	Température moyenne ± ET A, 1 : 27.7 ± 3.3°C A, 2 : 24.7 ± 2.4°C B, 1 : 20.1 ± 6.2°C B, 2 : 16.8 ± 3.9
ET : écart-type, IC95% : intervalle de confiance 95%, METR : Miniature Electronic Temperature Recorder (thermomètre enregistreur), MKT : Mean Kinetic Temperature (température moyenne cinétique), N.P. : non précisé, TTI : Time-Temperature Indicator (indicateur thermochimique),								

La plupart des études de relevés de température en pré-hospitalier a été effectuée aux USA au début des années 2000 (35,75–82,85,86). Les autres pays où des évaluations ont eu lieu sont : l'Afrique du Sud, l'Allemagne, la Belgique, la France, le Royaume-Uni et la Thaïlande. Précisons que deux sont des travaux de diplômés : Mejia (86), étudiant ambulancier, qui évalua les températures durant 2 mois en Arizona aux USA et Ouaziz (84), étudiant pharmacien, qui évalua celles dans le Sud de la France durant 3 semaines.

Les méthodologies et les présentations des résultats restent propres à chaque étude et du système de secours pré-hospitalier évalués. Les équipes de l'hôpital Morristown Memorial dans le New Jersey (35,75,76,81) ont été par exemple les seules à utiliser un autre instrument de mesure en parallèle de thermomètres enregistreurs. Il s'agissait d'un indicateur thermochimique (time-temperature indicator, TTI) qui change de couleur selon la température. Pour objectiver la lecture, ils utilisaient des densitomètres par réflexion qui permettent de mesurer la densité de la couleur. L'utilisation du TTI se basait sur les méthodes de suivi des conditions de transport de vaccins effectués par l'Organisation Mondiale de la Santé (35).

En Belgique, De Winter et al.(94) ont monitoré les vibrations en plus des températures subies par les médicaments au sein d'hélicoptères. L'influence des vibrations sur la stabilité de produits thérapeutiques a été présumée par l'augmentation de la température ou des interactions entre le contenu et le contenant. Le médicament étudié a été l'albumine qui risque de s'adsorber sur des surfaces lors d'une agitation suffisante ou de l'application de forces de cisaillement. Malgré ces suppositions, les effets des vibrations mis en évidence ont été considérés comme étant négligeables au contraire des effets de la température. Il faut noter que l'albumine n'est habituellement pas utilisée en pré-hospitalier en Suisse (52,96).

Une grande majorité des études (35,75–77,79–83,86,87,89–91,93–95) obtenaient des températures relevées au-delà des recommandations de stockage à température ambiante (température au-delà de l'intervalle 15 – 25°C) ou à température ambiante contrôlée avec des MKT supérieures à 25°C.

Huit études ont également visé à évaluer l'impact des températures réellement observées en pré-hospitalier sur les médicaments. Elles sont présentées par ordre chronologique ci-dessous avec les substances testées :

- Cairns et al., 1999 (77): Adrénaline
- Gottwald et al., 1999 (78) : Diazépam et lorazépam
- Gill et al., 2004 (85) : Adrénaline, atropine, et lidocaïne
- Merlin et al., 2010 (88) : Suxaméthonium
- McMullan et al., 2013 (91) : Lorazépam et midazolam
- McMullan et al., 2014 (93) : Diazépam, lorazépam et midazolam
- Tantivesruangdet, 2013 (92) : Adrénaline
- De Winter et al., 2016 (94) : Cisatracurium, lorazépam et suxaméthonium

Malgré l'inadéquation des conditions de stockage relevées, quatre de ces études se prononçaient sur l'absence d'influence sur la stabilité des médicaments stockés :

1. Gottwald et al.(78) ont mesurés plus de 90% de diazépam et de lorazépam après 90 jours et 150 jours d'exposition respectivement dans des ambulances dépassant 25°C.
2. Gill et al.(85) ont rapportés que trois médicaments (atropine, adrénaline et lidocaïne) avec une exposition à une température moyenne cinétique de 28.9°C pendant plus de 45 jours avec des pics à 51.7°C pendant plus de 13 heures cumulées n'entraînait pas de dégradations significatives.
3. Merlin et al. (88) ont mis en évidence que la dégradation du suxaméthonium durant 90 jours n'était pas significativement dépendante des températures relevées au sein des véhicules pré-hospitaliers.
4. Tantivesruangdet (92) conclut par une absence de diminution significative de la teneur en adrénaline par rapport à celle déclarée ($103.85 \pm 2.08\%$) malgré une exposition de quatre semaines de climat tropical Thaïlandais.

La diversité des méthodologies et des présentations des résultats des 21 études retrouvées empêche ainsi une véritable comparaison des données de températures. La transposition des données d'une région climatique à une autre devient délicate à réaliser. Des études de la température selon chaque contexte régional, climatique ainsi selon la saison doivent être effectuées afin d'évaluer spécifiquement chaque situation de stockage des médicaments.

Hors du contexte de la médecine d'urgence pré-hospitalière, d'autres publications (non détaillées dans le Tableau 5, page 21) évaluèrent les conditions de transport et de stockage de produits thérapeutiques hors du contexte hospitalier. Il s'agissait de véhicules d'intervention de médecins généralistes (97–100), de vétérinaires (101,102), de gardiens de parcs nationaux (103) ou dans des conditions extrêmes tel que le transport maritime (104–108). D'une façon similaire au pré-hospitalier, ces études présentèrent toutes des températures mesurées exposant les médicaments à des conditions différentes de celles recommandées (c'est-à-dire généralement au-delà de l'intervalle 15-25°C).

3.2.2.2 Simulation de conditions de stockage

D'autres équipes de recherche ont tenté de reproduire l'effet des conditions de stockage sur la stabilité de certains produits par simulation des conditions pré-hospitalières en variant différents paramètres de température.

Les publications incluses (Tableau 6, page 27) concernent des molécules utilisées dans le contexte pré-hospitalier suisse médicalisé ou non. Chaque étude est présentée selon sa méthodologie, ses résultats et certaines limites de l'étude. La méthode reprend la ou les substances exposées, les conditions d'exposition et contrôle (température, emplacement, durée) et la méthode analytique utilisée. Les résultats sont résumés succinctement selon les données analytiques et statistiques retrouvées dans les études.

Tableau 6: Etudes de stabilité des médicaments utilisés au sein de véhicules terrestres et aériens pré-hospitaliers

	Auteur	Méthode		Résultats
		Substance testée	Conditions d'exposition	Effet sur le médicament
Adréna-line	Church et al., 1994 (109)	Adréna-line (ampoule)	En laboratoire : (A) variation cyclique journalière : étuve allumée (63-68°C) 8h/24 puis éteinte 16h/24h pendant 12 semaines (B) étuve (63-68°C) pendant 7 jours 1 à 12 semaines + Adjonction de métabisulfite Na	(A) teneur restante 31% et formation de l'acide sulfonique dès 24h (B) adrénaline indétectable après 7 jours et formation de l'acide sulfonique après 72h Limites : pas de suivi de la température, aliquotage des échantillons, pas d'échantillon contrôle, comparaison à la concentration initiale et non celle déclarée
	Grant et al., 1994 (110)	Adréna-line (ampoule et seringue)	En laboratoire : variation cyclique journalière (A) réfrigérateur allumé (2.5°C) 8h/24h puis éteint 16h/24h, (B) étuve allumée (70°C) 8h puis éteinte 16h/24h + Contrôle à RT (non défini) 12 semaines	(A) et contrôle : pas de dégradation ni de perte de l'effet physiologique (B) ampoule : teneur restante 36% après 12 semaines avec -30% de perte de l'effet physiologique ; seringue: pas de dégradation ni de perte de l'effet physiologique (Raison évoquée : usage de différents antioxydants) Limites : pas de suivi de la température, pas de comparaison aux concentrations déclarées des fabricant, données non statistiquement significative non publiée
	Caims et al., 1999	Adréna-line (seringue, ampoule et vial)	En extérieur (USA, Colorado) : 4 véhicules (MKT 23.6 et 20.8°C) et local de stockage (24.5°C, contrôle) 24 semaines	Dégradation significative au niveau chimique (teneur restante dans le vial p.r. contrôle 86±1% et 83 ± 1%) et biologique (diminution p.r. contrôle -39±8% et -33±9%) Pas de différences entre les trois formes Limites : publication seulement sous forme d'abstract
	Tantivesruangdet, 2013 (92)	Adréna-line (vial)	En extérieur (Thaïlande) : ambulance, dans boîte de médicament (27 – 40°C) et Local de stockage (26 – 32°C) 3 x 4 semaines (saisons chaude, froide et pluvieuse)	Stable pendant 4 semaines (90 à 115% restant) dans le local et l'ambulance (pas de différence significative).y.c. pas de différence significative entre les saisons chaudes et froides mais différence significative de la saison pluvieuse Limites : pas d'échantillon aux conditions contrôle (2-8°C), pas de MKT
	Rachid et al., 2016 (111)	Adréna-line (auto-injecteur)	En laboratoire : 4 conditions durant 5 jours (A) RT contrôle (25°C) (B) étuve (70°C) (C) et (D) variation cyclique journalière 20h à 70°C et 4 h à 25°C (C ≠ D activation immédiate ou après refroidissement); + 1 condition durant 10 jours : E 70°C 5 à 10 jours	(A) : teneur restante et dose réellement délivrée 104 % et 104% ; (B) : teneur restante et dose réellement délivrée 79.2% et 96.8%; (C) : teneur restante et dose réellement délivrée 84.9% et 100.0% ; (D) : teneur restante et dose réellement délivrée 84.1% et 87.2%; (E) : teneur restante et dose réellement délivrée 62.6% et 77.7%; Instabilité de l'adrénaline après exposition à 70°C et volume délivré augmenté lors de l'activation immédiate (B, C et E). Pas d'énantiomères / adrénochrome détecté Limites : méthode HPLC non spécifiée comme indicatrice de stabilité

Acide tranexamique	De Guzman et al., 2013 (112)	Acide tranexamique (ampoule)	En laboratoire constant (A) : incubateur (22°C, contrôle) (B) : congélateur (-20°C), (C) : réfrigérateur (4°C) (D) : étuve (50°C) 12 semaines	HPLC-UV Activité biologique <i>in vitro</i> (blocage de la fibrinolyse dans du plasma)	Pas de dégradation significative aux 4 conditions Limites : pas de mesure des températures, (B) ampoules en verres stockées au congélateur brisées, méthode HPLC non spécifiée comme indicatrice de stabilité, comparaison des aires sous la courbe p.r. à la concentration contrôle (à J0) set non celle déclarée
	Loner et al., 2019 (113)	Acide tranexamique (vial)	En laboratoire : variation cyclique journalière (A) congélateur (-20°C) durant 12 h puis RT (26°C) durant 12h, (B) Étuve (50°C) durant 12 h puis RT (26°C) durant 12h Contrôle RT (26°C) 1 semaine	HPLC-MS	Pas de dégradation significative (CV < 5%, p = 0.17 et p=0.722) Limites : pas de détermination de la concentration (ratio d'intensité des signaux) et comparaison p.r. aux ratio contrôle et non à la teneur déclarée, aliquotage des échantillons
Benzodiazépines	Gottwald et al., 1999 (78)	Diazépam (seringue) Lorazépam (seringue)	(A) En extérieur (USA, Californie) : 2 véhicules, (15 – 30°C) En laboratoire : (B) réfrigérateur (4 - 10°C, contrôle lorazépam), (C) étuve (37°C HR ± 5%) 29 semaines	HPLC (détection non précisée)	Teneur restante diazépam à 85%, 93% et 75% après exposé (A), (B) et (C) Teneur restante lorazépam de 90%, 100% et 25% après exposé (A), (B) et (C) Stabilité à RT des deux produits estimée à 16 semaines Limites : pas de contrôle à RT pour le diazépam ; présence de produits de dégradation pour le lorazépam après 17 semaines malgré 90% de concentration non discuté; stabilité établie à 16 semaines mais recommandation de rotation de stock tous les 4 à 8 semaines, pas de MKT déterminée dans les véhicules
	Allredge et al., 2002 (114)	Diazépam (gel rectal dans seringue)	En laboratoire : variation cyclique journalière : -30°C 24 h (A) ou 72 h (B) et retour à RT 24h (total 3 jours), Constante à 30°C (C, 24 mois) et 40°C (D, 8 – 9 mois) ; E : RT (25°C) et exposé forte lumière 1000 ft candle (1 mois) 3 jours – 24 mois	HPLC-UV	Teneur restante >95% pour les 5 conditions Stabilité du gel rectal estimée à plus de 48 mois Limites : pas d'échantillon contrôle à RT
	McMullan et al., 2013 (91)	Lorazépam (seringue) Midazolam (auto-injecteur)	En extérieur (USA, 14 villes) (9.2 - 35.9°C, MKT 17.9 – 25.3°C) 9 semaines (entre avril et août)	HPLC (détection non précisée)	Pas de dégradation significative du midazolam et légère dégradation du lorazépam (99% restant) qui est corrélée à la température d'exposition Limites : pas d'échantillon aux conditions contrôle mais comparaison avant versus après exposition, méthode HPLC non spécifiée comme indicatrice de stabilité, échantillon de lorazépam avec teneur restante env. 89% non discuté
	McMullan et al., 2014 (93)	Diazépam Lorazépam Midazolam (vial)	En extérieur (Etats-Unis) : 4 unités (MKT 27.0 et 35.0°C) 17 semaines	HPLC (détection non précisée)	Pas de dégradation significative de midazolam et diazépam (>95%) et dégradation du lorazépam à 87% qui est corrélée à la température d'exposition Limites : méthode HPLC non spécifiée comme indicatrice de stabilité, pas d'échantillon aux conditions contrôle mais comparaison des échantillons J30 vs J60, 90 et 120

Suxaméthonium	Adnet et al., 2007 (115)	Suxaméthonium (vial, 2 concentrations)	En laboratoire : (A) RT (21-25°C), (B) étuve (37°C), (C) réfrigérateur (4°C, contrôle) Entre 17 et 20 semaines	NMR (indirecte via taux de choline libre ou liée)	Taux de dégradation/mois à A 1.2-2.1%, B 5.4-8.1% et C 0.18-0.3% Pour A : teneur estimée >90% durant 8.3 et 4.7 mois (33 et 19 semaines) Limites : durée d'exposition non précisée, utilisation de ratio de dégradations comparés à la valeur initiale et non une teneur déclarée, méthode non spécifiée comme indicatrice de stabilité, pas de mesure de la température
	Roy et al., 2008 (116)	Suxaméthonium (vial)	En laboratoire : RT 56 semaines	ESI-MS/MS (tandem)	Teneur restante >90% pendant 27 semaines (6 mois) Limites : pas d'échantillon contrôle (réfrigérateur), pas de mesure de la température, comparaison des concentrations p.r. à la concentration initiale (J0) et non celle déclarée, méthode non spécifiée comme indicatrice de stabilité
	Merlin et al., 2010 (88)	Suxaméthonium (vial)	En extérieur (USA, New Jersey) : 2 véhicules garé extérieur ou intérieur (13.3 – 31.8°C) 28 semaines	HPLC-MS (trappe ionique)	Teneur restante >90% après 9.6 et 12 semaines d'exposition (véhicule garé à l'extérieur vs intérieur) sans corrélation avec les variations de températures. Présence de produits de dégradation Limites : comparaison des concentrations p.r. à la concentration réelle initiale (J0) et non celle déclarée, pas de MKT déterminée, pas de contrôle (réfrigérateur)
Multi-substances	Valenzuela et al., 1989 (117)	23*	En externe (USA, Arizona) : boîtes de médicaments (26-38°C) dans une cabane derrière la caserne (27-43°C) Contrôle 22°C 4 semaines (août)	GC-MS (trappe ionique) et FAB-MS Méthode qualitative (détection des produits de dégradation)	19 sur 23 médicaments inchangés (2 médicaments non testés) Isoprotérénol 89% restant et adrénaline : changement pH avec risque perte d'efficacité Limites : utilisation de la GC = dégradation supplémentaire ?
	Johansen et al., 1993 (118)	Adrénaline Atropine Lidocaïne Naloxone (formes injectables)	En laboratoire : variation cyclique (A) chaud (70°C), (B) froid (-20°C), (C) contrôle (température ambiante RT) et (D) combiné (-20 et 70°C) Durant 4 x 4 heures avec retour à RT pendant 2 h puis 14 h puis 2 h puis 14 h (total 48h)	GC-MS HPLC-ED FPA	Pas de différence significative entre les échantillons contrôles © et exposés (A), (B) ou (D) (p>0.05) pour les 4 substances Limites : utilisation de la GC = dégradation supplémentaire ? Pas de comparaison aux concentrations déclarées des fabricants (comparaison des intensités de chaque échantillons exposés vs contrôles sans seuil défini de stabilité)
	Gill et al., 2004 (85)	Adrénaline Atropine Lidocaïne (Seringues auto-injectable)	En extérieur (USA, Californie) : 14 véhicules (MKT 21.1-28.9°C, (min +6.1 et max +51.7°C) En laboratoire à RT (contrôle) 6 semaines	HPLC-UV	Pas de dégradation significative des 3 substances (>95% de la concentration initiale) durant les 6 semaines d'exposition Limites : comparaison des concentrations p.r. à la concentration réelle et non celle déclarée, pas de mesure de la température du contrôle
	Gammon et al., 2007 (119)	23** (formes injectables)	En laboratoire : variation cyclique journalière -6°C – 54°C / 12 heures (MKT prévue de 33°C) 4 semaines	HPLC-UV	10 sur 23 substances dégradées avec concentration finale <90% dont 8 (lidocaïne, diltiazem, dopamine, nitroglycérine, ipratropium, suxaméthonium, halopéridol et naloxone) avec une corrélation linéaire (R≥0.75) au temps d'exposition thermique Limites : pas d'échantillon contrôle (utilisation des concentrations à J0), méthode HPLC non spécifiée comme indicatrice de stabilité

De Winter et al., 2013 (120)	Adrénaline HCl, Cisatracurium Lorazépam Méthylergonovine Suxaméthonium (formes injectables)	(A) En extérieur (Belgique) : véhicule type SMUR (température météo $10.3 \pm 7.3^{\circ}\text{C}$, min -8°C et max 35.8°C) En laboratoire (B) Réfrigérateur ($2 - 8^{\circ}\text{C}$, contrôle) et (C) RT ($20 - 25^{\circ}\text{C}$) 52 semaines	HPLC-UV	Pour chaque contrôle (B) : concentration restante $>90\%$ (= stable) Adrénaline : stable pendant 1 an à A et C (38 mois à C et 22 mois à A) Cisatracurium : stable environ 4 mois (3.8 mois à C et 4.7 mois à A) Lorazépam : stable environ 4 semaines (1 mois à C et 0.8 mois à A) Méthylergonovine : stable pendant 1 an à A et C (52.5 mois à C et 87.3 mois à A) Suxaméthonium : stable pendant 2.8 mois à C et 1.2 mois à A Limites : pas de mesure des températures ni de MKT
De Winter et al., 2016 (94)	Cisatracurium Lorazépam Suxaméthonium (formes injectables) [Albumine 4%, 20% → vibrations]	En extérieur (Belgique) : hélicoptère ($4.7 - 25.3^{\circ}\text{C}$) En laboratoire : RT ($13.8 - 27.1^{\circ}\text{C}$), réfrigérateur ($3.2 - 5.9^{\circ}\text{C}$, contrôle) 18 semaines + Worst-case 8h (seulement vibration)	HPLC-UV Observation de l'albumine pour évaluer l'influence des vibrations	Pas de dégradation significative dans l'hélicoptère et le réfrigérateur ($>90\%$) mais instabilité de cisatracurium, lorazépam et suxaméthonium à température ambiante après 18 semaines (87.1%, 77.8%, 88.8%) Pas de dégradation significative de l'albumine (vibration) Limites : pas de mesure de la température lors du worst-case (bloc réfrigérant avec les 3 médicaments), pas de MKT déterminée
Armenian et al., 2017 (103)	Atropine, fentanyl, diphenhydramine, hydromorphone, midazolam, morphine, naloxone, ondansétron (formes injectables)	En laboratoire : constant bain chaud (45°C), congélateur (-20°C) Variation cyclique hebdomadaire entre - 20 et 45°C 4 semaines	HPLC-MS (QTOF)	Stabilité pendant 4 semaines pour hydromorphone, morphine et ondansétron (concentration finale $>90\%$ initiale) Dégradation indépendante de la température pour la diphenhydramine, le fentanyl et le midazolam (50-60% restant) Dégradation en milieu chaud pour l'atropine (indétectable après 4 semaines) et la naloxone Limites : comparaison des concentrations p.r. à la concentration réelle et non celle déclarée, pas d'échantillon aux conditions contrôles (température ambiante), aliquotage et déshydratation des échantillons avant analyse = dégradation supplémentaire ?
* : adrénaline, aminophylline, atropine, bretylium tosylate, calcium chloride, dexaméthasone, diazépam, diphenhydramine, dopamine, glucose, furosémide, isoetharine, isoprotérénol, lidocaïne, loproressor, morphine sulfate, naloxone, nifédipine, nitroglycérine, phénobarbital, bicarbonate de sodium, thiamine et vérapamil ** : adénosine, adrénaline, amiodarone, atropine, diltiazem, dopamine, étomidate, halopéridol, héparine, hydralazine, ipratropium, labétalol, lidocaïne, naloxone, nitroglycérine, ocytocine, procainamide, salbutamol, suxaméthonium, terbutaline, thiamine, vasopressine, ondansétron				
Légende : DAD : Diode Array Detector, ED : détecteur électrochimique, ESI : electrospray ionisation, FAB : Fast atom bombardment, FPA : Fluorescence Polarisation Immunoassay, GC : chromatographie gazeuse, HPLC : chromatographie liquide à haute performance, MKT : température moyenne cinétique, MS : spectrométrie de masse, NMR : résonance magnétique nucléaire, RT : température ambiante, QTOF : Quadrupole Time of Flight, USA : Etats-Unis d'Amérique, UV : détection ultra-violet				

Au sein de ces 21 études réalisées sur une période de 30 ans, la stabilité de 49 substances a été évaluée sous de nombreuses conditions allant de -20°C à 70°C entre deux jours à une année. La méthode analytique majoritairement utilisée a été la quantification par HPLC-UV souvent accompagnée par la spectrométrie de masse. Trois études ont évalués en parallèle l'impact des température sur l'activité pharmacologique des substances : l'adrénaline par des méthodes *in vitro* (réactivité de cellules du myocarde, (77)) et *in vivo* (fréquence cardiaque et tension artérielle de rats, (110)) et l'acide tranexamique par une méthode *in vitro* (effet sur la fibrinolyse dans du plasma, (112)). Les substances examinées se conservent soit au réfrigérateur (2-8°C) tels que le lorazépam injectable (78,93,94,120), le suxaméthonium (88,94,115,116,120) ou le cisatracurium (94,120) ou à température ambiante p(77,85,92,109–113,118,119).

Avec 10 études, l'adrénaline a été la substance la plus évaluée parmi ces 21 études de stabilité spécifiques au milieu pré-hospitalier (77,85,92,109–111,117–120). Chacune de ces études présenta un protocole d'exposition distinct avec soit une température d'exposition constante (2-8°C, 25°C, 63-68°C, 70°C), soit cyclique (entre -6°C à 54°C, entre 15-25°C et 60°C) ou soit au sein d'un véhicule pré-hospitalier (entre 21.1-28.9°C, 27-40°C). L'adrénaline a été exposée sous forme de vial, de seringues, d'ampoules ou de stylo auto-injecteur entre 5 jours et une année. Trois études arrivèrent à la conclusion que l'exposition à des températures extrêmes constantes (entre 60 et 70°C) entraîna une dégradation significative de l'adrénaline avec l'apparition de produits dégradation après 5 jours (109–111). Les températures fluctuantes simulées dégradèrent dans une moindre mesure l'adrénaline (entre 31% à 84.9% de la teneur initiale ou déclarée restante (109–111,118)). Après une exposition entre 4 et 52 semaines dans des véhicules pré-hospitaliers, des teneurs d'adrénaline supérieures à 90% de la valeur initiale mesurée ou celle déclarée ont été quantifiées (85,119,120) à l'exception de Cairns et al. (77) qui obtenu des teneurs d'environ 83-86% la teneur initiale après six mois d'exposition dans des véhicules où la température moyenne cinétique varia entre 20.8 et 23.6°C.

La variabilité des protocoles d'exposition et d'évaluation de la stabilité de ces études est inéluctable. En outre, certaines limitations de méthodologies ont été relevées dans le Tableau 6 notamment l'absence de relevés des températures d'exposition, l'aliquotage multiple des échantillons (22), l'absence de comparaison à un échantillon conservé à la température recommandée par le fabricant (échantillon contrôle), l'utilisation de méthodes analytiques non spécifiées comme indicatrice de stabilité (22) ou encore la comparaison des concentrations des échantillons exposés uniquement à une concentration initiale et non celle déclarée par le fabricant.

Ces études de stabilité enrichissent les profils de stabilité des substances utilisées en pré-hospitalier mais l'utilisation de leurs résultats dépend des climats auxquelles les médicaments risquent d'être exposé et des pratiques locales de choix des médicaments.

3.2.2.3 Articles de revue de la littérature

Suite à une enquête en 1986 auprès de plusieurs firmes pharmaceutiques, l'équipe du SAMU (Service d'Aide Médicale Urgente) de Lille a décrit l'impact potentiel des températures extrêmes et de la lumière sur les médicaments stockés au sein de leurs véhicules pré-hospitaliers (121). Il s'agit d'un résumé de données concernant 39 principes actifs recueillis directement auprès de leurs fabricants. L'équipe de recherche s'appuya sur la variation saisonnière des températures allant de -20 à +40°C qui peut impacter les médicaments. Goldstein et al. (121) conclurent de la nécessité de protéger des variations thermiques les sacs contenant certains médicaments thermosensibles à bord des véhicules pré-hospitaliers par l'utilisation de sacs isothermes. Il faut noter qu'aucun relevé des températures n'avait été réalisé par l'équipe de recherche et que les températures météorologiques pourraient ne pas être le reflet exact des températures au sein du véhicule pré-hospitalier.

Par la suite, Brown et al. (122) retracèrent en 2004 les différentes études autour des conditions de stockage des médicaments en pré-hospitalier. La requête a été effectuée initialement dans Medline puis complétée par des documents de l'USP-NF. Les articles sélectionnés ont été classés en « études de mesure de la température » et/ou en « études de stabilité clinique ou d'activité biologique ». Il s'agissait des études présentées précédemment de Palmer et al., Valenzuela et al., Cairns et al., Allegra et al., Madden et al., DuBois, Szucs et al., Brown et al., Johansen et al., Grant et al., Church et al., et Gottwald et al. (35,77–82,109,110,117,118). Il faut noter qu'une des études citées (Palmer et al.) n'a pas été évaluée, car elle n'existe que sous forme papier et en raison du contexte sanitaire de 2020, elle n'a pas pu être revue (Bibliothèques nationales fermées).

Brown et al. (122) considèrent que toutes ces études tendent à la même conclusion : les conditions de stockage au sein d'un environnement pré-hospitalier ne sont pas conformes avec la définition de CRT de l'USP-NF et cela indépendamment de l'emplacement, du type de véhicule, du mode de stationnement de celui-ci ou du moyen de stockage pré-hospitalier. En outre, certaines limitations de ces études de stabilité ont été mises en évidence. Gottwald et al. (78) rapportèrent des dégradations du diazépam et du lorazépam mais sans effectuer une comparaison avec des échantillons contrôle conservés à la température recommandée. L'étude de Cairns et al. (77) a été publiée sous forme d'abstract empêchant une évaluation de la méthodologie et des résultats. Certaines études ont mis en évidence des dégradations significatives d'une molécule en particulier alors que d'autres non, ce qui est le cas avec Grant et al.(110) et Johansen et al.(118).

Brown et al. (122) terminèrent sur la nécessité d'études supplémentaires en pré-hospitalier. Les conséquences des conditions de stockage ainsi que l'optimisation de moyens permettant de garantir le stockage des médicaments tout en s'adaptant à chaque système pré-hospitalier doivent être étudiées. Les mesures extrêmes et hâtives, telles que le fait d'enlever tout médicament à bord des véhicules pré-hospitaliers ou d'exiger par une législation l'installation de mécanismes actifs de chauffage et ou de refroidissement, sont à éviter.

Au-delà du milieu pré-hospitalier et en se focalisant sur les substances actives, Küpper et al. (123) publièrent en 2006 une revue des données de stabilité et d'administration alternatives de médicaments exposés à des environnements « extrêmes » en terme de température. L'équipe de recherche a défini un climat chaud comme « un milieu exposé à 60°C pendant plusieurs heures » et un climat froid par « le fait que l'ampoule de médicament congèle ». Les informations provenaient de Medline, du Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (base de données allemande pour les médicaments) et d'autres sources non publiées. Pour la sélection des médicaments à évaluer, en raison de l'absence de consensus internationaux, ils utilisèrent des recommandations pré-hospitalières d'Allemagne, de Suisse, d'Autriche, de France, des Pays-Bas, du Royaume-Uni et de la Belgique sans préciser l'origine de ces recommandations. Les voies alternatives évaluées pour chaque substance ont été les voies sublinguale et/ou intra-trachéale.

Les données de stabilité au chaud et au froid de plus de 70 substances sélectionnées ont été ainsi présentées par Küpper et al. (123) avec leurs limitations. Peu de détails ont été apportés sur les méthodologies des études de stabilité comme la forme pharmaceutique (liquide pour injection, poudre à reconstituer, forme orale, etc.). Il faut noter que pour plusieurs substances, les données de stabilité ont été décrites uniquement sur la base d'éléments de communications personnelles avec les responsables des entreprises pharmaceutiques titulaires (comme l'atropine, le diazépam, le fentanyl ou la kétamine) mais aussi sur des articles non publiés (tel que l'étomidate et la clémastine) ou encore des éléments anecdotiques. Ils rapportèrent par exemple que l'atropine posséderait une résistance au froid car les baies de belladone (contenant de l'atropine) restent toxiques après des nuits glaciales.

Ces informations de stabilité sont difficilement évaluables et confirmables par croisement des sources. Küpper et al. (123) résumèrent leur revue par « la plupart des médicaments peuvent être utilisés après un stress thermique de durée limitée » mais ils recommandèrent néanmoins le remplacement de chaque produit après une année au minimum ou après exposition à une chaleur importante.

3.2.2.4 Évaluation des conditions de stockage en Suisse

En Suisse, la canicule de 2003 a été un élément déclencheur de la nécessité d'identification des médicaments pouvant être sensibles aux températures extrêmes. L'article de Widmer et al. (124) présenta succinctement les conséquences possibles de l'exposition de médicaments à des températures au-delà de 25°C en milieu hospitalier (Goldstein et al.(121)) et pré-hospitalier (Szucs et al. (81) et Gill et al.(85)) ainsi que les recommandations qu'il a été possible de mettre en place en pratique. Il s'agissait du suivi quotidien des températures des infrastructures et de la surveillance rapprochée de médicaments thermosensibles en fonction de leur forme galénique, leur prix ou avec une durée de validité inférieure à 12 mois.

En 2012 et en 2013, des relevés des températures au sein du Cardiomobile des HUG (Hôpitaux Universitaires de Genève) ont été effectués par la Pharmacie des HUG et ont été présentés sous forme de posters (125,126). Le Cardiomobile est l'équivalent genevois du SMUR vaudois. Ce véhicule de secours médicalisé possède un assortiment similaire de médicaments. Certains produits thérapeutiques doivent être stockés préférentiellement entre 2 et 8°C, c'est le cas du diltiazem, du rocuronium, du glucagon, du suxaméthonium, de la phentolamine, de l'ocréotide, de l'oxytocine et du lorazépam. Les travaux de l'équipe de François et al. (125,126) avaient deux objectifs : évaluer si un sac isotherme garantissait une température de conservation entre 2 et 8°C en été ainsi qu'apprécier la température régnant dans un véhicule en été et en hiver. Les températures ont été mesurées par un thermomètre Testo® (TestoLogger® 175-T1, Testo, Lenzkirch, Allemagne) pendant 10 heures dans le sac isotherme équipé d'un accumulateur de froid (c.à.d. capable d'absorber de la chaleur pour conserver des conditions réfrigérées (127)). Des relevés des températures dans la valise et l'habitacle du véhicule d'intervention ont été effectués en août 2012 ainsi qu'en février et août 2013 (trois fois un mois).

Au vu des températures retrouvées dans le sac isotherme (entre 13.7 et 25°C) qui ne correspondaient pas aux recommandations des fabricants entre 2-8°C, il a été décidé d'entreposer ces médicaments à température ambiante (15-25°C) avec des délais d'utilisation raccourcis. En été, au sein de l'habitacle du véhicule et de la valise d'intervention, les températures avoisinaient les 30°C avec des maximas de 35.8°C et 46.1°C respectivement en 2012 (125) et 2013 (126). En février 2013, les températures de la valise d'intervention et de l'habitacle ne sont pas descendues en dessous de 10°C.

Il faut noter que l'impact des températures sur les médicaments n'a pas été évalué. Les délais de péremptions réduits des substances actives conservées habituellement au réfrigérateur ont été proposés sur la base de différentes sources tel que l'information officielle (74), des informations provenant de la firme pharmaceutique, des tests en interne et le Trissel Handbook (47).

3.2.2.5 Conclusion

Les conditions de stockage dans le milieu pré-hospitalier des médicaments ont été évaluée par un certain nombre d'équipes de recherche majoritairement basées aux USA. En plus des températures, certaines ont effectué des études de stabilité sur de nombreux médicaments avec divers protocoles d'exposition sur la base de leurs climats et de leurs pratiques pré-hospitalière pour le choix des médicaments.

La conclusion globale de ces études est que les températures relevées à bord des véhicules terrestres ou aériens sont relativement différentes des conditions recommandées par les fabricants telles que la température ambiante (15-25°C) ou la température ambiante contrôlée (MKT inférieure à 25°C, températures entre 15 et 30°C voire 40°C toléré pendant 24h).

En outre, l'exposition ou la simulation des conditions pré-hospitalières sur des médicaments via des différentes températures soit constantes ou soit avec une variation cyclique apportent des informations complémentaires sur leur stabilité physico-chimique. Mais ces données « accélérées » ou worst-case doivent être évaluées prudemment car l'intérieur d'un véhicule ne passe pas de -6°C à 54°C en 12 heures comme dans le protocole de Gammon et al. (119). Les trois revues de la littérature retrouvées résumèrent les données de stabilité connues lors de leurs publications. Elles se prononcèrent toutes sur la nécessité d'études supplémentaires. Deux études de la même équipe de recherche ont été effectuées en Suisse au sein d'un véhicule pré-hospitalier durant trois mois. L'équipe de recherche s'accorda similairement sur le fait que les médicaments subissent des températures pré-hospitalières différentes de celles recommandées par les firmes pharmaceutiques et qui semblent être dépendantes de la température extérieure.

Partie expérimentale

1 Buts et objectifs du travail de recherche

L'impact des températures ambiantes sur les conditions de stockage de médicaments des véhicules d'intervention pré-hospitalier a été étudié majoritairement aux USA, en Europe et promptement en Suisse, à Genève, avec un maxima atteignant 46.1°C en juillet 2013 (125,126). En l'absence de données de températures spécifiques de Lausanne, il est d'intérêt de réaliser un état des lieux plus approfondi des températures ainsi que leurs conséquences sur la stabilité des médicaments utilisés par les secours pré-hospitaliers lausannois. Celui-ci s'inscrit dans la garantie d'une distribution et d'une gestion sûre et efficace des médicaments provenant de la Pharmacie centrale du CHUV ainsi que dans la démarche qualité du SPSL encadrée par l'organisation faîtière des services de secours suisses IAS (InterAssociation de Sauvetage) (128,129).

Les buts de ce travail de recherche sont :

- L'exploration des conditions de conservation des médicaments et leur emploi en pré-hospitalier à Lausanne
- L'évaluation des répercussions de celles-ci sur la stabilité physico-chimique de médicaments stockés en dehors des recommandations du fabricant.
- L'étude rétrospective de l'utilisation pré-hospitalière de certains médicaments permettant d'associer une perspective clinique

Ce travail est organisé en trois parties distinctes.

Tout d'abord, le catalogue des médicaments utilisés par le SPSL ainsi que la gestion de leur stock devront être définis. Ces informations seront complétées par l'assortiment du SMUR à titre informatif. Ensuite, les conditions de stockage recommandées par fabricants et pré-hospitalières seront respectivement extraites et examinées au SPSL et au SMUR dans un scénario de la pire éventualité (« worst-case », c.à.d. la période la plus chaude de l'année). Cette évaluation se composera par la réalisation d'une carte des températures d'une ambulance SPSL et de relevés de températures des véhicules et des locaux de stockage pré-hospitaliers.

Une étude de stabilité par exposition d'une sélection de médicaments au sein des ambulances du SPSL sera réalisée en parallèle au laboratoire de contrôle qualité de la Pharmacie centrale.

Enfin, un examen rétrospectif d'indicateurs d'activité du SPSL apportera des informations complémentaires sur l'administration de certains médicaments dans le contexte pré-hospitalier non médicalisé.

2 Pratiques pré-hospitalières à Lausanne

2.1 Médicaments utilisés en pré-hospitalier à Lausanne

2.1.1 Matériel et méthode

- Assortiment, lieux de stockage et flux

L'assortiment en médicaments 2020 du SPSL, leurs lieux de stockage et les flux associés (matériel et information) ont été identifiés sur la base du document interne des équipements du SPSL (Annexe 2), des commandes 2018-2019 et complétés par deux jours d'observation au SPSL.

- Consommations en médicaments 2018 et 2019

Les commandes des médicaments réalisées par le SPSL à la Pharmacie centrale entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2019 ont été extraites depuis le portail Datawarehouse institutionnel (IBM® Cognos Analytic®, plateforme PowerPlay® Studio, Armonk, USA, version 11). Une sélection des données a été nécessaire en amont car des commandes destinées à un autre service du SPSL y étaient associées (i.e. DPMA, Détachement de Poste Médical Avancé). Les données ont été traitées dans le logiciel Excel (Microsoft®, Redmond, USA, version 16).

Chaque spécialité a été caractérisée par plusieurs paramètres :

- Dénomination commune internationale (DCI), désignation commerciale, forme galénique, nombre d'unités par emballage, assortiment d'une ambulance
- Prix public (selon SwissmedicInfo (74) et Refmed (130)) et facturé
- Emballages et unités livrés en 2018 et en 2019,
- Coûts annuels (produit des emballages livrés annuels et du prix public ou facturé)

De plus, deux indicateurs de l'activité logistique ont été calculés : la rotation annuelle du stock (ou turn-over) et la couverture du stock exprimée en semaine. La valeur de stock minimal de chaque produit correspond à l'inventaire présent en unités au sein d'un véhicule rapporté à la flotte des 6 véhicules et ajusté à un nombre d'emballage. La rotation annuelle est le nombre d'emballages livrés annuellement divisé par le stock minimal. La couverture du stock exprimée en semaine est le nombre d'emballages livrés divisé par le stock minimal de la flotte.

Les solutés de perfusion (sérum physiologique et glucose) ainsi que les dispositifs médicaux (bandelettes de glycémie, éthanol pour hygiène des mains, etc.) n'ont pas été inclus dans l'inventaire du véhicule ainsi que la détermination des deux paramètres cités. Ce choix se justifie par une variabilité relative de l'inventaire de ces produits selon les véhicules et de la concentration du travail de recherche sur les produits thérapeutiques avec substances actives.

Les médicaments employés par le SMUR de Lausanne ont été identifiés succinctement ainsi que les différents lieux de stockage sur la base du document interne des équipements du SMUR.

2.1.2 Résultats et discussion

2.1.2.1 SPSL

- Assortiment, lieux de stockage et flux

Plusieurs lieux de stockage pour les médicaments ont été caractérisés et sont résumés dans la Figure 2.

Caserne SPSL Local de stockage	Ambulances CIRUS 22-27
• Armoire à médicament • Coffre des stupéfiants • Sac d'intervention de réserve (Ampoularium)	• Armoire à ampoules • Sac d'intervention avec ampoularium • Compartiment réserve pour poches • Compartiment thermostaté

Figure 2 : Lieux de stockage des médicaments au SPSL en 2020

Au sein de la caserne du SPSL, un local séparé et fermé est dédié au stockage des équipements dont trois emplacements pour médicaments: une armoire à médicament, un coffre des stupéfiants et un sac d'intervention de réserve avec un ampoularium approvisionné.

Les six véhicules d'intervention composant la flotte du SPSL, sont nommés CIRUS (Centre d'Intervention Régional Urgence Santé) et numérotés de 22 à 27, comme présenté à la Figure 3. Chaque véhicule est un fourgon Sprinter Modèle L2H2 (Mercedes-Benz®, Stuttgart, Allemagne) avec un intérieur modifié destiné à accueillir les différents équipements nécessaires à la prise en charge pré-hospitalière. Leurs parois contiennent une isolation thermique et un système de chauffage et de ventilation est présent.



Figure 3 : Exemple d'ambulance du SPSL (CIRUS 27)

Illustrés à la Figure 4, chaque ambulance a quatre emplacements à médicaments: l'armoire à ampoules, l'ampoularium dans le sac d'intervention (Pax®, X-Cen-Tek, Wardenburg, Allemagne), le compartiment à poches de perfusion et le compartiment à température régulée à 39-40°C pour une poche de perfusion. Le sac d'intervention est directement accessible depuis la porte latérale avant afin d'être rapidement amovible lors des interventions. Concernant l'armoire à ampoules, elle est fixe comme les deux compartiments à poches. Ces trois emplacements ne sont pas directement apposés à même la paroi du véhicule.

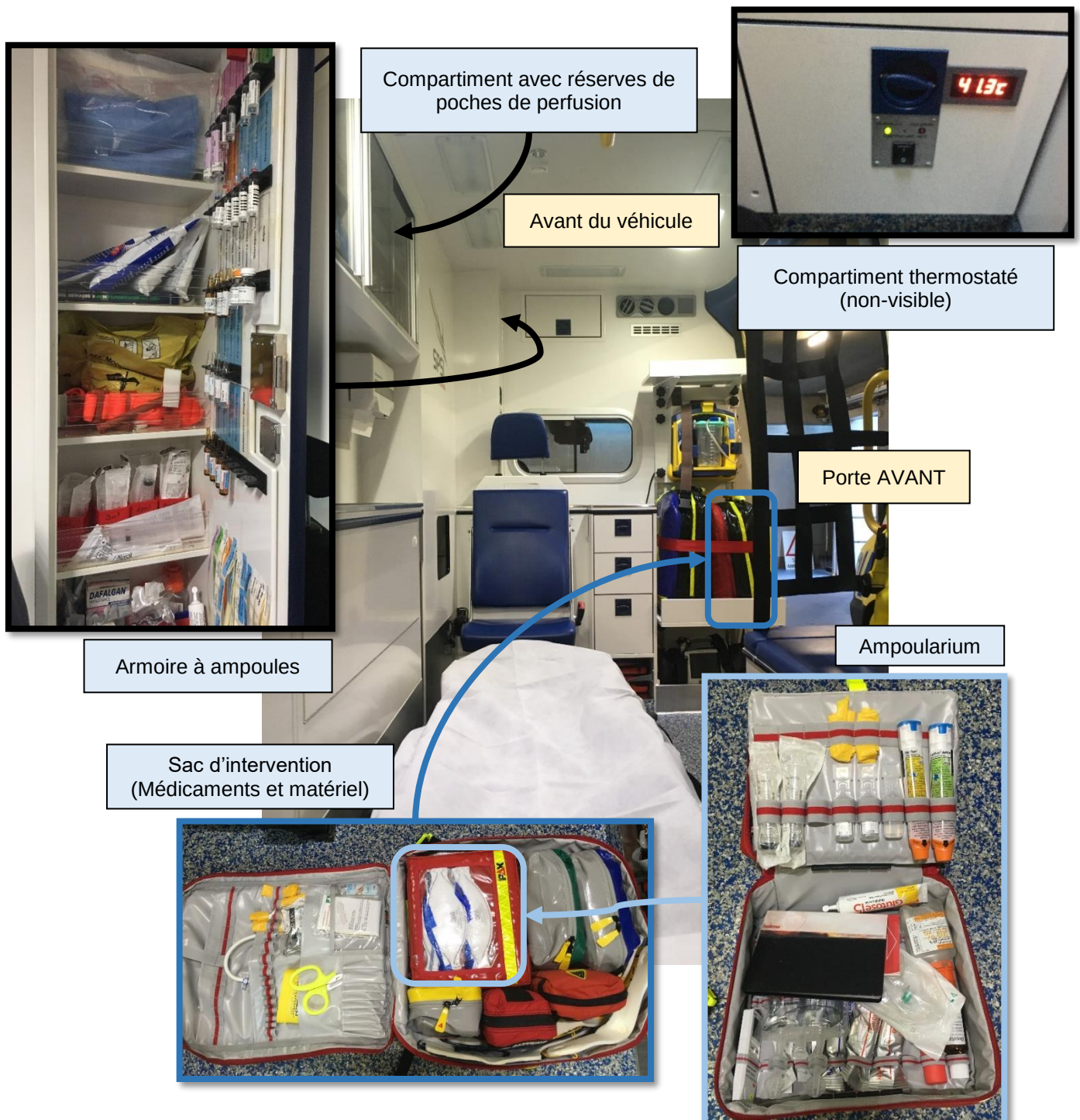


Figure 4 : Emplacements pour les médicaments dans une ambulance du SPSL

Dans ces emplacements, 31 produits thérapeutiques et 17 principes actifs y sont entreposés. Ils sont présentés dans le Tableau 7 et illustrés à l'Annexe 3.

Tableau 7 : Assortiment en médicaments du SPSL en 2020

DCI	Nom commercial et dosage unitaire	Inventaire ambulances SPSL 2020 (dose unitaire)		
		Stock total	Sac	Armoire
Acide acétylsalicylique	Aspegic® 500 mg	2 fioles	1	1
	Adrénaline Bichsel® 1 mg/mL 10 mL	4 ampoules	2	2
	Adrénaline sans disulfite Sintetica® 1 mg/mL 1 mL	3 ampoules	1	2
Adrénaline	EpiPen® 0.300 mg	1 stylo-injecteur	1	0
	EpiPen Junior® 0.150 mg	1 stylo-injecteur	1	0
Amiodarone	Cordarone® 50 mg/mL 3 mL	3 ampoules	3	0
Atropine	Atropine Sulfate Sintetica® 1 mg/mL 1 mL	2 ampoules	0	2
Clonazépam	Rivotril® 1 mg/mL 1 mL	4 ampoules	2	2
Diazépam	Diazépam Desitin® 5 mg	4 clystères	2	2
	Diazépam Desitin® 10 mg	4 clystères	2	2
Fentanyl	Fentanyl Sintetica® 0.050 mg/mL 2 mL	7 ampoules	3	4
Furosémide	Lasix® 10 mg/mL 2 mL	4 ampoules	2	2
Glucagon	Glucagen Novo® 1 mg	2 fioles	1	1
Isosorbide dinitrate	Isoket® 1.25 mg/dose	2 spray-doseur	1	1
Midazolam	Dormicum® 5 mg/mL 1 mL	2 ampoules	1	1
	Dormicum® 5 mg/mL 3 mL	2 ampoules	1	1
Morphine	Morphine HCl Sintetica® 10 mg/mL 1 mL	6 ampoules	2	4
Naloxone	Naloxon Orpha® 0.400 mg/mL 1 mL	8 ampoules	4	4
Ondansétron	Ondansétron Labatec® 2 mg/mL 2 mL	2 ampoules	1	1
Paracétamol	Bécétamol® 100 mg/mL 20 mL	2 flacons	1	1
	Dafalgan® 30 mg/mL 90 mL	2 flacons	1	1
Salbutamol	Ventolin® 5 mg/mL 20 mL	2 flacons	1	1
Thiamine	Benerva® 100 mg/mL 1 mL	2 ampoules	1	1
Bandelettes de glycémie	Accu-Check Aviva® bande 100 bandelettes			
Chlorure de sodium	NaCl Braun 0.9% Ecobag® 100 mL			
	NaCl Braun 0.9% Ecobag® 250 mL			
	NaCl Braun 0.9% Ecobag® 500 mL			
	NaCl Braun 0.9% Miniplasco® 10 mL			
Ethanol	Aniosgel® 85 NPC gel 1 flac 100 mL			
	Aniosrub® 85 NPC sol 1 flac-pompe 500 mL			
Glucose	Glucose Bichsel® 20% 100 mL			

Non applicable

A ce jour, un ambulancier du SPSL est responsable de la logistique globale de l'unité dont la supervision de la gestion du stock de médicaments.

A propos de la gestion du stock du SPSL, les différents flux entre le besoin d'un médicament jusqu'à sa mise en place dans l'ambulance en ont été identifiés. Ils ont été schématisés dans la Figure 5.

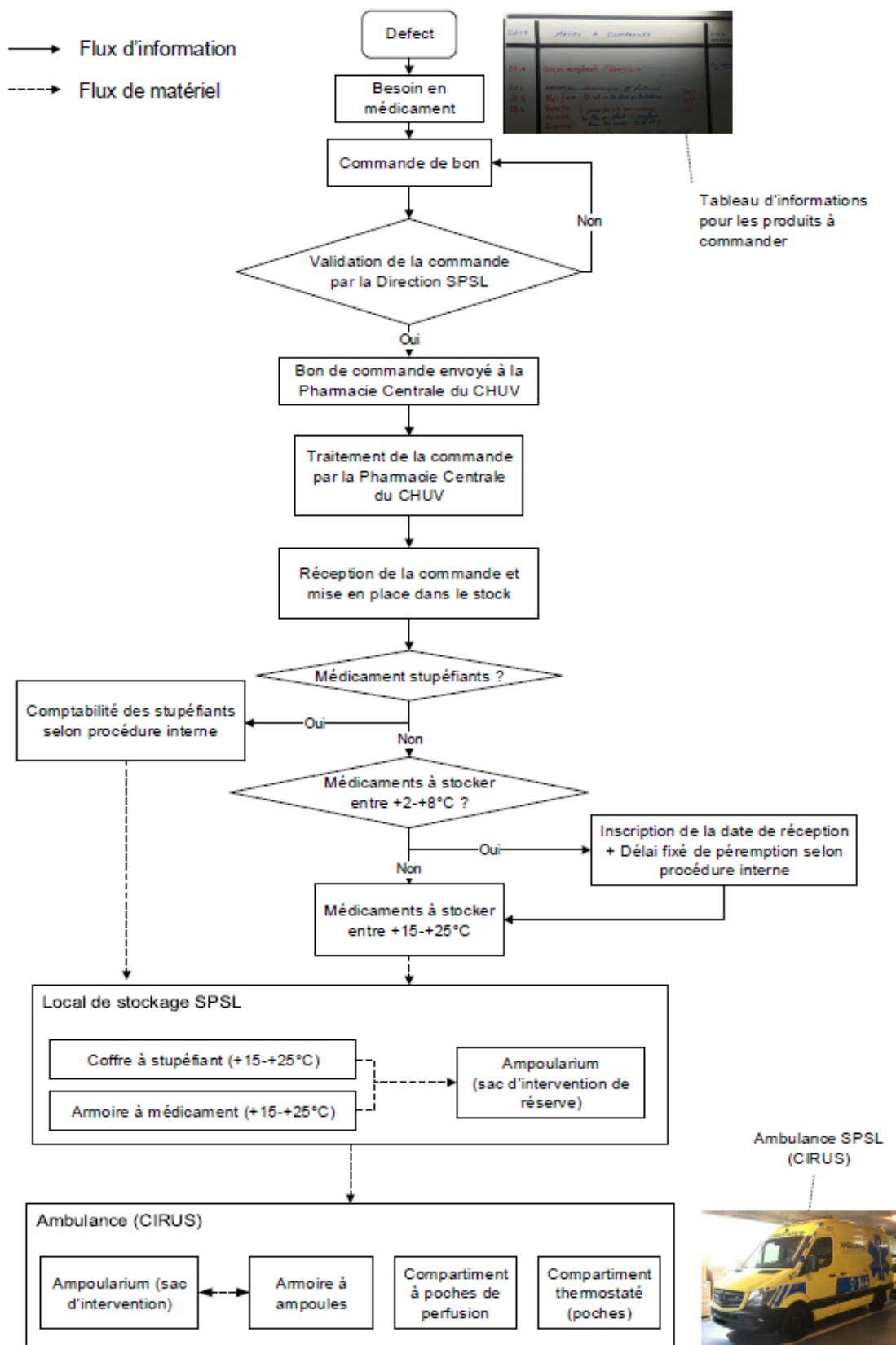


Figure 5 : Flux d'information et de matériel des médicaments employés au SPSL

Le local de stockage est situé au même niveau que les ambulances afin de permettre un réapprovisionnement aisé des véhicules en dispositifs médicaux et médicaments. L'accès aux ambulances et au local est limité à l'aide d'une serrure électronique. L'armoire à médicaments possède plusieurs tiroirs permettant un rangement organisé par DCI en ordre alphabétique. Le coffre des stupéfiants est fermé à clé et vise à contenir les substances actives présentes dans les véhicules : fentanyl et morphine (tableau a, OTStup-DFI (131)). Un contrôle de l'inventaire des stupéfiants (local de stockage et six véhicules) est effectué quotidiennement ainsi qu'un suivi des entrées et des sorties selon une procédure locale sur la base réglementaire fédérale (LStup, Art. 17 (132)). Conjointement, les quantités et les dates de péremption des tous les médicaments sont relevées au début chaque journée puis complétées ou changées. En cas de médicaments périmés (ou lors de casse), ils sont éliminés de l'ampoularium et/ou de l'armoire à ampoule (poubelles à proximités du local de stockage) et directement remplacés.

Un tableau d'information est présent dans le local pour communiquer aux différentes équipes les commandes de médicaments et dispositifs médicaux en cours ainsi que les produits arrivant prochainement à péremption (date et médicament concerné, selon FEFO).

L'utilisation d'un chauffage dans le garage adjacent au local de stockage vise à maintenir une température constante en hiver mais aucun refroidissement actif est présent en été. Aucun suivi des température n'est effectué dans le local ni les ambulances y compris dans le compartiment thermostaté dont la température interne varie entre 39 et 40°C. Uniquement une poche de soluté NaCl 0.9% de 1L y est conservée administrable lors d'états de choc (72). La présence d'une ventilation et d'une climatisation dans les véhicules permettrait de conserver une température ambiante adéquate mais uniquement lorsque celui-ci est en déplacement (4). De plus, comme présenté à la Figure 4 (page 39), le sac d'intervention contenant l'ampoularium est à proximité de la porte latérale pour être amovible facilement.

Les substances présentes dans les ambulances du SPSL correspondent à celles attendues selon la liste établie pour le Canton de Vaud (67,72). Les spécialités utilisées sont présentes dans le stock à la Pharmacie centrale. Les concentrations et le nombre d'ampoules ont été choisies par le médecin-conseil du SPSL.

En outre, certaines substances de l'assortiment du SPSL n'apparaissent pas dans les algorithmes vaudois de prise en charge pré-hospitalière (Tableau 4, page 19). Il s'agit de l'atropine et le furosémide. Ces deux substances sont utilisées par les ambulancier·ère·s SPSL sur conseil du médecin urgentiste du SMUR de Lausanne.

Seul l'assortiment des véhicules (et non du local) a été quantifié et identifié comme stock minimal après exclusion des solutés de perfusion et des dispositifs médicaux. Pour représenter la distribution de l'assortiment des ambulances du SPSL, un diagramme de Pareto du nombre d'unités présentes dans les six ambulances a été effectué. Il est illustré à la Figure 6.

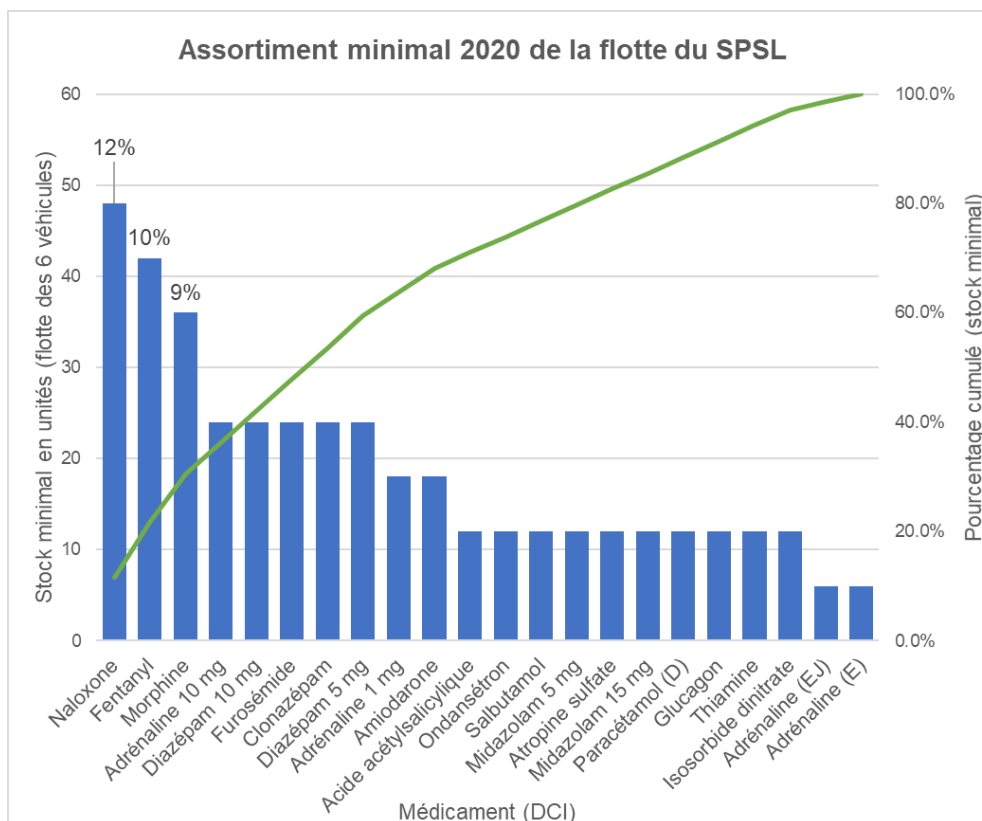


Figure 6 : Diagramme de Pareto concernant l'assortiment des ambulances du SPSL en 2020

Avec plus de huit ampoules présentes dans chaque ambulance (48 pour la flotte entière), la naloxone représente 12% du stock minimal de la flotte SPSL et suivi par le fentanyl avec 10% (sept ampoules) et la morphine à 9% (six ampoules). Ces trois substances utilisées comme antidote aux opiacés (naloxone) ou à but antalgique (fentanyl et morphine). Elles peuvent être administrées si nécessaire plusieurs fois de suite par les ambulancier·ère·s (72).

Par exemple, pour la naloxone (ampoule à 0.4 mg/mL) dans une situation de trouble de la conscience chez un adulte, l'administration en intra-musculaire d'une ampoule (0.4 mg) peut être suivie d'une administration en intra-veineux lent ou intra-nasale ce qui nécessite au maximum soit 2 ou 3 ampoules respectivement (0.1 mg répétable huit fois ou 1.2 mg en dose unique) (72). Environ quatre ampoules doivent être disponibles pour leur administration justifiant leur nombre soit dans le sac ou dans l'armoire.

Plusieurs substances actives existent sous plusieurs dosages et formes pharmaceutiques notamment l'adrénaline (1 mg/1mL, 10 mg/mL, 0.3 mg/0.3mL et 0.15mg/0.3 mL, ampoule (Bichsel® et Sintetica®) et stylo auto-injecteur (Epipen®/-Junior®)), le diazépam (5 mg/2.5 mL et 10 mg/2.5mL, gel rectal) et le midazolam (15 mg/3mL et 5 mg/1mL, ampoule).

Ces différences substances actives sont nécessaires pour l'adaptation des doses à une patientèle adulte ou pédiatrique par exemple lors d'arrêt cardio-pulmonaire, de choc anaphylactique ou de convulsions (71,72). Lors d'inspections réalisées par un médecin urgentiste et un pharmacien spécialiste en médecine d'urgence dans plusieurs services d'ambulances d'Ohio aux USA, Kupas et al. (133) détaillèrent plusieurs situations rencontrées risquant d'entraîner des erreurs médicamenteuses. Par exemple, la présence d'adrénaline sous différentes concentrations et formes (1 mg/mL sous forme d'ampoule 1 mL, de vial 1 mL et vial multidose 30 mL) a été considéré comme une erreur médicamenteuse potentielle avec risque modéré (« may cause morbidity or may lead to an outcome that is not optimal if they were to occur »). Pour cela, la solution proposée était de conserver une seule concentration d'un médicament si possible de façon standardisée au niveau régional, sauf en cas de situations cliniques nécessitant la présence de plusieurs concentrations.

Une situation rencontrée en pharmacie hospitalière a été présentée en pré-hospitalier par Kupas et al. (133) : les « look-alike » disposés côte-à-côte dans les sacs d'intervention. Un exemple de « look-alike » retrouvé au sein de l'ampoularium du SPSL a été retrouvé. Les ampoules de naloxone, de midazolam et d'amiodarone ont une présentation similaire (ampoule de verre neutre blanc avec un anneau rouge et étiquette blanche) et sont disposées à proximité dans l'ampoularium comme présenté à la Figure 7.

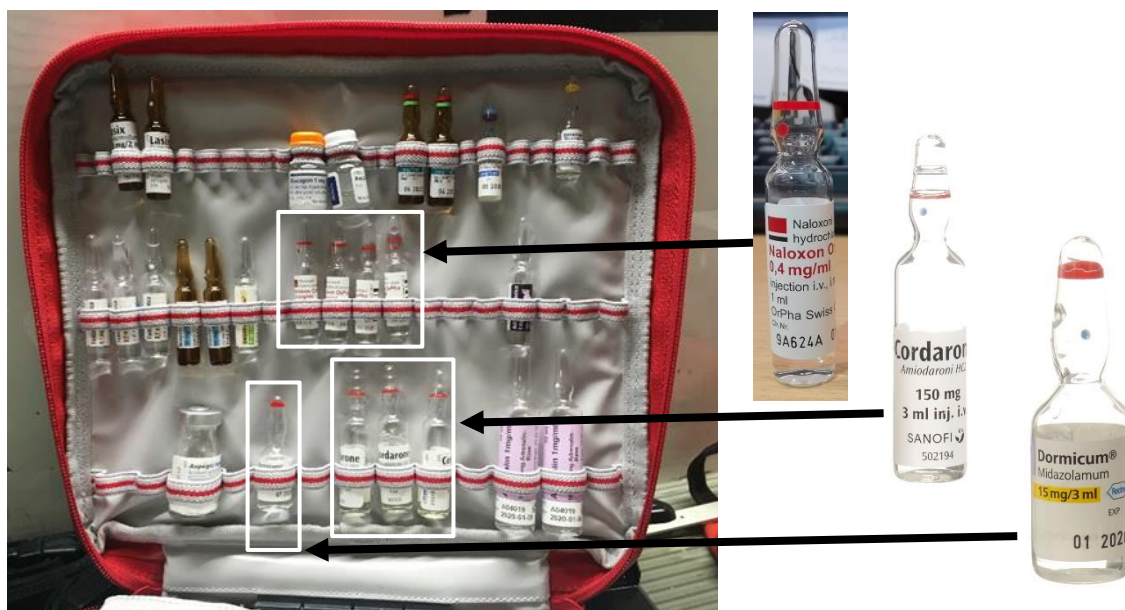


Figure 7 : Exemple de "look-alike" dans l'ampoularium du SPSL avec la naloxone, l'amiodarone et le midazolam (74)

Kupas et al. (133) recommandèrent d'entreposer ces médicaments « look-alike » dans différents compartiments des sacs d'intervention.

D'autres spécialités ont été utilisées ponctuellement ou ont remplacés d'autres produits de façon systématique selon de les préférences et l'expérience des ambulancier·ère·s ou lors de rupture d'approvisionnement à la Pharmacie centrale.

Il s'agit par exemple du paracétamol avec en 2019 le passage de la solution Bécétamol® 100mg/mL 20mL au sirop Dafalgan® 30 mg/mL 90 mL. Le paracétamol sous forme liquide buvable est destinée à une patientèle pré-hospitalière pédiatrique et le passage d'une solution à un sirop a été effectuée en 2019 pour améliorer l'acceptabilité par un goût plus apprécié (72,74). Il faut remarquer la différence de concentration (100 mg/mL et 30 mg/mL) et de la galénique (solution buvable administrée en goutte et sirop buvable) des deux médicaments nécessitant une adaptation des doses administrées en pré-hospitalier facilitée par des étiquettes apposées sur les flacons rappelant les doses par catégories de poids.

D'autres changements en raison de rupture d'approvisionnement de médicament ont concerné l'acide acétylsalicylique en 2019 (nécessitant l'utilisation d'Aspirin® importée d'Allemagne avec la même forme et le même dosage que l'Aspegic®) et le salbutamol. Pour ce dernier, les monodoses prêtes à l'emploi (1.25 mg/2.5mL) ont été retirées du commerce en 2018 et remplacées par la solution concentrée pour nébulisation (Ventolin® 5 mg/mL 20 mL). Ce produit multidose se conserve durant un mois après son ouverture. L'indication de la date d'ouverture est indispensable pour le suivi de la validité de ce produit et est aussi être effectuée au SPSL par indication de la date d'ouverture sur les flacons.

- Consommations en médicaments 2018 et 2019

582 et 572 emballages de médicaments ont été livrés au SPSL depuis la Pharmacie centrale en 2018 et 2019 respectivement. Parmi les emballages livrés, 46% (266) en 2018 et 39% (228) en 2019 sont soit des solutés de perfusion, soit des dispositifs médicaux (éthanol ou bandelettes de glycémie) et des vaccins à destination des collaborateurs (FSME Immun®). Ces produits sont exclus des analyses de consommations effectués par la suite. Les détails de toutes les consommations 2018 et 2019 ainsi que leurs coûts sont présentés dans l'Annexe 4 et l'Annexe 5.

Après exclusion des solutés de perfusion, des dispositifs médicaux et autres produits thérapeutiques, les top 10 des médicaments commandés en 2018 et 2019 exprimés en nombres d'emballages, en nombre d'unités et de coûts en prix public sont répertoriés dans le Tableau 8 (page 46).

Le choix de la présentation par emballage et par unité se justifie par des emballages de différentes contenances (entre 1 et 10 unités) et un assortiment des ambulances déterminé en unités.

Tableau 8 : Top 10 des médicaments commandés en 2018 et 2019 par le SPSL

Rang	Nombre d'emballages commandés		Nombre d'unités commandées		Coût (exprimé en prix public (74,130))	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
1	Fentanyl n = 105	Fentanyl n = 89	Fentanyl n = 1050	Fentanyl n = 890	Adrénaline (E) 2'214.40 CHF	Adrénaline (E) 1'660.80 CHF
2	Adrénaline (E) n = 32	Salbutamol (flacon) n = 54	Salbutamol (unidose) n = 180	Morphine n = 100	Fentanyl 1'900.50 CHF	Fentanyl 1'610.90 CHF
3	Ondansétron n = 22	Adrénaline (E) n = 24	Morphine n = 150	Naloxone n = 90	Naloxone 1'428.35 CHF	Naloxone 1'168.65 CHF
4	Glucagon n = 22	Ondansétron n = 15	Midazolam 15mg n = 125	Acide acétylsalicylique n = 80	Ondansétron 1'268.3 CHF	Adrénaline (EJ) 889.60 CHF
5	Morphine n = 15	Adrénaline (EJ) n = 16	Ondansétron n = 110	Ondansétron n = 75	Adrénaline (EJ) 1'107.20 CHF	Ondansétron 864.75 CHF
6	Diazépam. 5 mg n = 13	Paracétamol (D) n = 13	Naloxone n = 110	Adrénaline 10mg n = 70	Glucagon 996.60 CHF	Glucagon 543.60 CHF
7	Diazépam. 10 mg n = 12	Paracétamol solution n = 12	Adrénaline 10mg n = 90	Adrénaline 1 mg n = 60	Midazolam 15 mg 932.50 CHF	Salbutamol (flacon) 491.40 CHF
8	Naloxone n = 11	Glucagon n = 12	Acide acétylsalicylique n = 80	Salbutamol (flacon) n = 54	Adrénaline 10 mg 504 CHF	Adrénaline 10 mg 392 CHF
9	Adrénaline 10 mg n = 9	Morphine n = 10	Diazépam. 5 mg n = 65	Midazolam 5 mg n = 50	Diazépam 10 mg 300.60 CHF	Amiodarone 276.80 CHF
10	Amiodarone n = 8	Naloxone n = 9	Diazépam. 10 mg n = 60	Amiodarone n = 48	Amiodarone 276.80 CHF	Diazépam 10 mg 225.45 CHF

Légende : adrénaline 10 mg : adrénaline Bichsel® 10 mg/10 mL, adrénaline 1 mg : adrénaline Sintetica® 1 mg/1mL, adrénaline (E) : Epipen® 0.3 mg, adrénaline (EJ) : Epipen® Junior 0.15 mg, diazépam 10 mg : clystère 10 mg, diazépam 5 mg : clystère 5 mg, midazolam 5 mg : Dormicum® 5 mg/1mL, midazolam 15 mg : Dormicum® 15 mg/3 mL, paracétamol (B) : Bécétamol® solution, paracétamol (D) : Dafalgan® sirop.

Pour illustrer leurs répartitions, les consommations 2019 ainsi que le prix de chaque spécialités sont représentées à l'aide de diagrammes de Pareto (Figure 8, page 47 et Figure 9, page 48).

Le fentanyl est le médicament le plus consommé au SPSL : en 2018 et 2019, il a représenté 28 et 31% des commandes en emballages et 47 et 50% des commandes en unités. Afin de le mettre en relation avec son utilisation au sein des ambulances, des paramètres de rotation et de couverture du stock sont déterminés. En 2018 et 2019, la rotation du stock du fentanyl était de 21.0 et 17.3 ce qui se traduit en une couverture de stock de 2 à 3 semaines. Cela se traduit par 5 emballages de fentanyl à 10 ampoules consommés dans les six ambulances toutes les 2 à 3 semaines en 2018 et 2019.

Après le fentanyl, il est intéressant de noter que les médicaments les plus consommés varient en fonction de l'année et de la considération des emballages ou des unités.

En considérant les emballages livrés depuis la pharmacie, les stylo-autoinjecteurs d'adrénaline (Epipen®-Junior) et l'ondansétron sont consommé régulièrement avec des rotations de stock estimées pour Epipen® à 5.3 et 4.0, pour Epipen® Junior à 2.7 et 2.2 et pour l'ondansétron à 7.0 et 5.0, respectivement en 2018 et 2019. La consommation des 54 de flacon de salbutamol en 2019 s'explique par le passage des monodoses prêtes à l'emploi

au flacon multidose. Un emballage de monodoses permettait d’approvisionner plusieurs ambulances alors qu’en 2019, chaque ambulance est équipée de deux flacons de salbutamol.

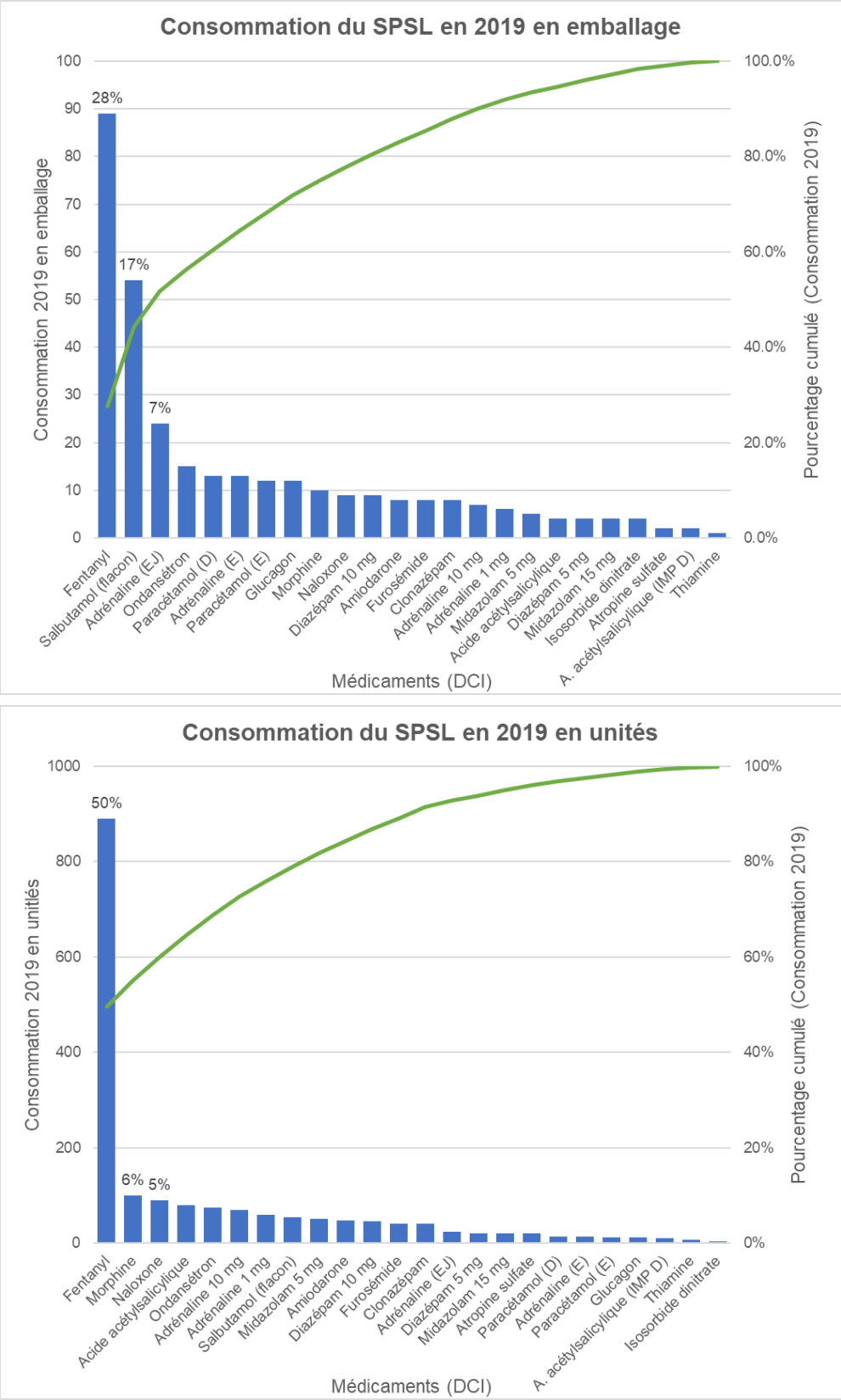


Figure 8 : Diagrammes de Pareto concernant les consommations 2019 des médicaments du SPSL

En parallèle, la morphine, l'ondansétron et la naloxone présentent des données similaires de consommation exprimées en unités livrées entre 2018 et 2019.

Les rotations de stock déterminées pour le reste des médicaments après exclusion du fentanyl se situe entre 0.5 et 7.3 pour 2018 et entre 0.3 et 5.0 pour 2019. En 2018, les rotations de stock les plus faibles sont celles de l'adrénaline 10 mg/10mL (0.5), l'atropine (0.5), l'isosorbide dinitrate (0.6), le furosémide (0.4), le midazolam 5 mg (0.5), le paracétamol (Bécétamol®, 0.7) et le salbutamol en flacon (0.6). Concernant ces deux derniers, les rotations sont artificiellement abaissée en raison des décisions en cours d'année de changement à Dafalgan® et suite à la rupture des monodose de salbutamol. Pour les autres substances, il s'agit d'une couverture de stock qui est supérieure à une année (entre 89 et 130 semaines).

En 2019, ces rotations de stock sont augmentées notamment pour l'adrénaline 10 mg/10 mL à 3.0, pour l'atropine à 1.0, le furosémide à 1.6 et le midazolam 15 mg à 2.5. Seul l'isosorbide dinitrate a une rotation de stock abaissée à 0.3. La variabilité de ces paramètres entre 2018 et 2019 peut s'expliquer par une consommation en médicament dépendante des demandes fonctionnant à flux tendu et sans prévision de la demande possible.

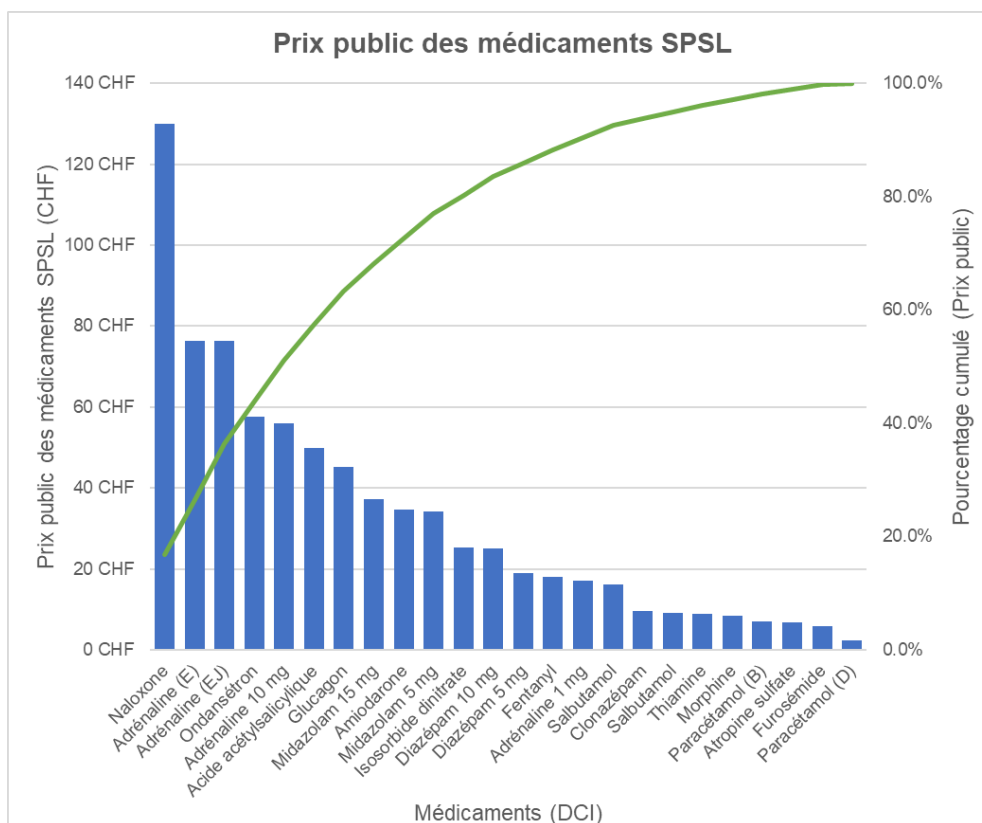


Figure 9: Diagrammes de Pareto concernant prix publics des médicaments employés par le SPSSL

Comme illustré à la Figure 9, la naloxone représente le médicament le plus cher exprimé en prix public (129.85 CHF) suivi par les dosage de stylo auto-injecteurs d'adrénaline (69.20 CHF) et l'ondansétron (57.65 CHF).

Au Tableau 8 (page 46), le stylo auto-injecteurs d'adrénaline en dosage adulte est le médicament le plus coûteux en considérant le nombre d'emballages livrés (32 et 24 en 2018 et 2019) et le prix public de la spécialité (69.20 CHF)).

Malgré un prix inférieur à l'Epipen®, le fentanyl (18.10 CHF) est à la seconde place des médicaments coûteux exprimé en prix public en raison de sa forte consommation annuelle. La naloxone est la troisième spécialité la plus coûteuse ce qui est expliqué par son prix (129.85 CHF) et sa consommation annuelle.

Entre 2018 et 2019, une légère variation des coûts des différents produits consommés par le SPSL est présente. En considérant les prix publics des médicaments consommés par le SPSL, les coûts annuels ont variés entre 9'357.95 et 11'207.75 CHF entre 2018 et 2019. Il faut remarquer qu'une partie des coûts est exclue artificiellement, il s'agit des solutés de perfusion ainsi que des dispositifs médicaux car les coûts annuels totaux en prix publics étaient de 26'097.96 CHF pour 2018 et 23'169.55 CHF pour 2019.

Ces analyses des coûts sont exprimés en prix publics mais il est important de noter que le prix facturé au SPSL a aussi été extrait et est présenté à l'Annexe 5. L'utilisation de ces différents coûts a été réalisée uniquement à titre informatif et ne représente pas les coûts facturés réellement lors de prises en charge pré-hospitalières. En effet, les médicaments utilisés ne sont pas facturés à la pièce mais font partie d'un forfait établi dans des conventions de frais de transport et de sauvetage qui varient en fonction des assurances maladies ainsi que les hôpitaux ou regroupement d'hôpitaux. Les forfaits dépendent de la priorité de l'intervention (Tableau 3, page 16), de la durée totale, de la distance parcourue et de la nécessité de médicalisation (61).

2.1.2.2 SMUR

De façon similaire aux ambulances du SPSL, plusieurs lieux de stockage pour les médicaments utilisés par le SMUR ont été caractérisés. Ils sont résumés dans la Figure 10.

Bâtiment Hospitalier du CHUV Local de stockage	Véhicule d'intervention VITO 221
• Armoire à médicaments (avec Coffre à stupéfiant) • Réfrigérateur • Sac ambulancier de réserve (avec ampouliarium)	• Sac ambulancier avec ampouliarium • Sac pédiatrique - accouchement avec pochette • Sac airways avec pochette • Sac déchocage avec pochette • Sac ambulancier de réserve avec ampouliarium de réserve

Figure 10 : Lieux de stockage des médicaments du SMUR en 2020

Le véhicule d'intervention nommé VITO 221 (Figure 11) est un fourgon Modèle Vito (Mercedes-Benz®, Stuttgart, Allemagne) avec un intérieur modifié pour accueillir différents équipements nécessaires à la prise en charge pré-hospitalière mais sans possibilité d'accueillir des patients.



Figure 11 : Véhicule d'intervention du SMUR de Lausanne (VITO 221)

Ce véhicule contient cinq emplacements spécifiques pour des médicaments avec des redondances c'est-à-dire ayant plusieurs fois le même contenu comme le sac ambulancier et le sac ambulancier de réserve. La présence d'une ventilation et d'une climatisation permettrait de garantir lors des déplacements une température ambiante adéquate mais qui n'est plus assurée à l'arrêt du véhicule.

Le local de stockage du SMUR, qui est fermé à clé, est un stock intermédiaire similaire au local SPSL avec comme différences une capacité plus importante et la présence d'un réfrigérateur. L'armoire à médicament est aussi fermée à clé et présente plusieurs étages avec une organisation par ordre alphabétique des DCI. Le coffre des stupéfiants est présent au sein de l'armoire avec une fermeture supplémentaire. Il faut noter qu'il n'y a pas de suivi de la température dans le réfrigérateur, ni dans le local et le véhicule du SMUR.

Le SMUR intervient en renfort en apportant un secours médicalisé ce qui influence l'assortiment de médicaments à bord du véhicule. Celui-ci est plus important et complète de celui dans les ambulances. Le Tableau 9 (page 51) détaille les médicaments présents en plus de ceux présentés au Tableau 7 (page 40).

Au niveau organisationnel, la gestion des médicaments présents à bord du véhicule du SMUR fait partie du cahier des charges de certains ambulancier·ère·s du SPSL plus expérimentés et ayant suivi une formation interne spécifique. Cependant, les médicaments restent sous la responsabilité des médecins urgentistes du SMUR qui sont rattachés au CHUV.

Les médicaments fournis par la Pharmacie centrale, car le SMUR est une unité extra-hospitalière du service des urgences du CHUV.

Tableau 9 : Médicaments (DCI et nom commercial) dans le véhicule SMUR en plus de ceux des ambulances du SPSL (mars 2020)

DCI	Nom commercial, dose et forme galénique
Acide acétylsalicylique	Aspegic® 500 mg poudre sachet (per os)
Acide tranexamique	Tranexam Orpha® 100 mg/mL 5 mL (ampoule)
Adénosine	Krénosine® 3 mg/mL 2 mL(ampoule)
Atropine	Atropine Sulfate Sintetica® 3 mg/mL 1 mL (amp.)
Bromure de rocuronium	Esmeron® 10 mg/mL 5 mL (ampoule)
Ceftriaxone	Ceftriaxone Labatec®- 2 g (fioline sèche)
Clémastine	Tavegyl® 1 mg/mL 2mL (ampoule)
Clopidogrel	Plavix® 300 mg (comprimé)
Dropéridol	Dropéridol Sintetica® 0.5 mg/mL 2 mL (ampoule)
Ephédrine	Ephédrine Sintetica® 5 mg/mL 10 mL (ampoule)
Esoméprazole	Nexium® 40 mg (fiole sèche)
Etomidate	Etomidat Lipuro 2 mg/mL 10 mL (ampoule)
Flumazénil	Anexate® 0.1 mg/mL 5 mL (ampoule)
Gluconate de calcium	Calcium gluconate Braun® 2.25 mmol/10 mL 10% (ampoule)
Glucose	Glucose Bichsel® 50% 5 g/10 mL (ampoule)
Halopéridol	Haldol® 5 mg/mL 1 mL (ampoule)
Hydroxycobalamine	Cyanokit® 5 g/kit (fiole sèche)
Kétamine	Kétamine Sintetica® 50 mg/mL 2 mL (ampoule)
Labétalol	Trandate® 5 mg/mL 20 mL (ampoule)
Lévétiracétam	Lévétiracétam Desitin® 100 mg/mL 5 mL(ampoule)
Lidocaïne	Rapidocaïne Cardio® 2 % 20 mg/mL 5 mL (amp.)
Lorazépam	Temesta Expidet® 1 mg (comprimé orodispersible)
Méthylprednisolone	Solu-Médrol® SAB 125 mg (fioline sèche)
Octréotide	Octréotide Labatec® 0.05 mg/mL 1mL (ampoule)
Ocytocine	Syntocinon® 5 UI/mL 1 mL (ampoule)
Phényléphrine	Phenylephrin Labatec® 0.05 mg/mL 10 mL (seringue prête à l'emploi)
Salbutamol	Ventolin® 100 mcg/dose 200 dose (spray-aérosol) Ventolin® solution inj 0.5 mg/mL 1 mL (ampoule)
Sulfate de magnésium	Magnésium Sulfate Bichsel® 100 mg/mL 10 mL (amp.)
Suxaméthonium	Succinolin® 50 mg/mL 2 mL (ampoule)

2.1.3 Conclusion

Afin d'alimenter leurs stocks « mobiles » (c.à.d. les véhicules), le SPSL et le SMUR ont un stock intermédiaire dans un local à proximité du stationnement des véhicules. Dans les véhicules d'intervention, les médicaments ne sont pas disposés dans un unique emplacement mais répartis à différents lieux avec une limitation de place combinée avec des systèmes de redondance. Au SPSL, chaque ambulance est équipée d'une armoire à ampoule, d'un ampoularium ainsi que plusieurs emplacements pour solutés de perfusion. Le véhicule du SMUR contient 5 sacs d'interventions contenant des médicaments dont certains pour des usages spécifiques (par exemple « déchocage » avec de la ceftriaxone et de l'hydroxycobalamine, « airways » avec du salbutamol).

En transposant les standards de logistique pharmaceutique aux emplacements de stockage du SPSL et du SMUR, différents points ont pu être évalués. Les locaux de stockage intermédiaire ont un agencement adapté à une conservation des médicaments, ils ont fermé à clés et possèdent des emplacements spécifiques pour les médicaments. Cela permet d'avoir une gestion plus efficace du stock, d'une conservation ordonnée et adéquate des médicaments et de sécuriser les marchandises entreposées (6,13,43,134).

Néanmoins, certains points ne se conforment pas avec les bonnes pratiques. Il s'agit par exemple de l'absence de monitoring de l'environnement (température, humidité) (6). Le suivi des températures est primordial pour garantir que le respect des instructions de stockage des fabricants. Des fiches de contrôle mensuelles peuvent être mises en place avec une indication de la date, la température et le visa de la personne contrôlant (134). Concernant la gestion du stock du SPSL, des rotations de stock faibles ont été relevées et indiquant que certaines spécialités sont possiblement présentes dans les véhicules durant plus d'une année (tel que l'atropine, l'isosorbide dinitrate et le furosémide). La mise en place d'un suivi rapproché des consommations et du stock permettrait de prévoir à l'avance les quantités à commander via un stock de sécurité défini, des seuils de commandes et d'évaluer périodiquement le contenu de l'assortiment en médicament du SPSL en vue de retirer certains produits moins fréquemment utilisés ou d'en adapter les quantités présentes dans les véhicules. Ce suivi serait réalisé pour chaque médicament en indiquant son lot et sa date d'expiration, sa date de livraison, ainsi que les entrées et les sorties de stock (6,134). A cela, il est intéressant de mettre en place des inventaires du stock complet (ambulances et local). Ponctuellement, ce procédé réalisé par un·e pharmacien·ne externe permettrait de détecter certaines situations à risque d'erreurs médicamenteuses et de sécuriser le stockage des médicaments. Comme décrit par la GSASA, les médicaments « look-alike » pourraient ainsi être évités, marqués, séparés et déplacés (43).

Concernant les consommations 2018 et 2019 du SPSL, le fentanyl arrive en tête en représentant entre 27 et 31% des quantités livrées exprimées en emballage

et 47-50% de celles exprimées en unités. A l'exception des solutés de perfusion et des dispositifs médicaux, les autres médicaments sont consommés dans une moindre mesure par le SPSL. Il faut noter que les données de consommations représentent une mesure indirecte des quantités réellement utilisées lors des interventions pré-hospitalière car les médicaments consommés ne sont pas forcément administrés mais aussi arrivés à péremption, préparés sans être utilisés ou simplement cassés.

2.2 Conservation des médicaments en pré-hospitalier

2.2.1 Conditions de stockage recommandées par les fabricants

2.2.1.1 Matériel et méthode

Les conditions de stockage préconisées des médicaments de l'assortiment de médicament du SPSL et du SMUR en 2020 ont été collectées dans un fichier Excel (Microsoft®, Redmond, USA, version 16) à partir de SwissmedicInfo (74).

En outre, un courriel a été envoyé en juin 2020 auprès des différentes firmes pharmaceutiques titulaires des autorisations de mise sur le marché pour une demande de renseignement (liste dans l'Annexe 6). En cas d'absence de réponse, un rappel a été envoyé au mois de juillet 2020. Il s'agissait d'obtenir des informations complémentaires à propos des conditions de stockage, des données de stabilités disponibles et des comportements à adopter en cas de non-respect des conditions de stockage (courriel dans l'Annexe 7). A noter que les solutés de perfusion et les dispositifs médicaux ont été exclus de ces demandes.

2.2.1.2 Résultats et discussion

2.2.1.2.1 SPSL

Les instructions de stockage détaillant la température, l'humidité et la lumière ont été recensées et sont présentées dans le Tableau 10 à la page 55.

Parmi les spécialités stockées au SPSL, une seule est à conserver au réfrigérateur (2 –8°C), il s'agit du Glucagen Novo® (glucagon). Cette spécialité est conservée dans le véhicule, à température ambiante par extrapolation de la recommandation de stockage du Glucagen Novo® Hypo-Kit (spécialité destinée au patient) avec un stockage possible jusqu'à 25°C pendant 18 mois. Ainsi, la date de réception et une date de péremption plus courte est apposée sur ce médicament dès sa réception comme illustré à la Figure 5 (page 41) et précisé dans une procédure interne au SPSL (Annexe 8).

L'instruction de stockage de 28 produits est à température ambiante c.à.d. entre 15 et 25°C. Quatre produits ont des seuils ou des intervalles différents de 15-25°C : soit à une température inférieure à 25°C (Glucose Bichsel®), à 30°C (Rivotril®, clonazépam) ou soit entre 15 et 30°C (Dormicum® 15 mg et 5 mg, midazolam).

Certaines spécialités mentionnent des températures auxquelles elles ne doivent être exposées telle que le réfrigérateur (Cordarone®, amiodarone) ou le congélateur (Glucagen Novo®, glucagon, le Glucose Bichsel® et le Dormicum®, midazolam).

Tableau 10 : Médicaments utilisés en pré-hospitalier au SPSL entre 2018 et 2020 et leurs conditions de stockage recommandées

DCI	Nom commercial et dosage unitaire	Forme galénique	Conditions de stockage recommandées (74)	Commentaire Données complémentaires du fabricant
Acide acétylsalicylique	Aspegic® 500 mg	Fiole sèche	15 – 25°C Abri de l'humidité	Remplacé temporairement en 2019 par Aspirin® importé d'Allemagne
	Aspirin® 500 mg	Fiole sèche	15 – 25°C	
Adrénaline	Adrénaline Bichsel® 1 mg/mL 10 mL	Ampoule (solution injectable)	15 – 25°C Abri de la lumière	Tests de stabilité à 25°C et 40°C. Stockage à 40°C non recommandé et à 25°C pendant 12 mois
	Adrénaline sans disulfite Sintetica® 1 mg/mL 1 mL	Ampoule (solution injectable)	15 – 25°C Abri de la lumière	
	EpiPen® 0.300 mg/0.3 mL	Auto-injecteur (solution injectable)	15 – 25°C Abri de la lumière	Stockage possible jusqu'à 30°C pendant 24 heures et jusqu'à 2°C pendant 28 jours Ne pas stocker en dessous 2°C
	EpiPen Junior® 0.150 mg/0.3 mL			
Amiodarone	Cordarone® 50 mg/mL 3 mL	Ampoule (solution injectable)	15 – 25°C Exclure le réfrigérateur Abri de la lumière	
Atropine	Atropine Sulfate Sintetica® 1 mg/mL 1 mL	Ampoule (solution injectable)	15 – 25°C Abri de la lumière	Ne fait pas partie des algorithmes vaudois
Chlorure de sodium	NaCl Braun 0.9% Ecobag® 100 mL	Soluté de perfusion	15 – 25°C	Stockage dans le suremballage jusqu'à 40°C durant 4 semaines si la durée restante jusqu'à la date d'expiration est d'au moins 6 mois et de 8 semaines si la durée restante jusqu'à la date d'expiration est supérieure à 12 mois
	NaCl Braun 0.9% Ecobag® 250 mL			
	NaCl Braun 0.9% Ecobag® 500 mL			
	NaCl Braun 0.9% Miniplasco® 10 mL			
Clonazépam	Rivotril® 1 mg/mL 1 mL	Ampoule (solution injectable)	< 30°C Abri de la lumière	Stockage possible entre 2 et 30°C
Diazépam	Diazépam Desitin® 5 mg	Clystère rectal	15 – 25°C	Durées de conservation du gel 5 mg 3 ans et 10 mg 2 ans
	Diazépam Desitin® 10 mg			
Fentanyl	Fentanyl Sintetica® 0.050 mg/mL 2 mL	Ampoule (solution injectable)	15 – 25°C Abri de la lumière	
Furosémide	Lasix® 10 mg/mL 2 mL	Ampoule (solution injectable)	15 – 25°C Abri de la lumière	Ne fait pas partie des algorithmes vaudois

Glucose	Glucose Bichsel® 20% 100 mL	Flacon (solution de perfusion)	< 25°C Ne pas congeler	Tests de stabilité à 25°C et 40°C. Stockage >25°C ou à « basse température » peut former de l'hydroxyméthylfurfural ou même cristalliser le glucose
Glucagon	Glucagen Novo® 1 mg	Fiole sèche	2 – 8°C Abri de la lumière Ne pas congeler	Stockage possible entre 0 et 2°C Lors du transport, tolérance de stockage entre 8 et 25°C pendant 24 heures. Ne pas stocker au-dessus de 25°C Durée de conservation 3 ans Forme Hypokit : Stockage jusqu'à 25°C pendant 18 mois
Isosorbide dinitrate	Isoket® 1.25 mg/dose	Spray sublingual	15 – 25°C	
Midazolam	Dormicum® 5 mg/mL 1 mL Dormicum® 5 mg/mL 3 mL	Ampoule (solution injectable)	15 – 30°C Ne pas congeler Abri de la lumière	
Morphine	Morphine HCl Sintetica® 10 mg/mL 1 mL	Ampoule (solution injectable)	15 – 25°C Abri de la lumière	
Naloxone	Naloxon Orpha® 0.400 mg/mL 1 mL	Ampoule (solution injectable)	15 – 25°C Abri de la lumière	Stockage possible entre 2 et 30°C
Ondansétron	Ondansétron Labatec® 2 mg/mL 2 mL	Ampoule (solution injectable)	15 – 25°C Abri de la lumière	Durée de conservation 3 ans Tests de stabilité à 25°C, 30°C et 40°C
Paracétamol	Bécétamol® 100 mg/mL 20 mL Dafalgan® 30 mg/mL 90 mL	Solution buvable	15 – 25°C Jeter 3 mois après l'ouverture	Changement de Bécétamol® à Dafalgan® en 2019 puis retour au Bécétamol® en 2020
Salbutamol	Ventolin® 5 mg/mL 20 mL Ventolin® monodose 0.5 mg/mL 2.5 mL	Solution pour nébulisation	15 – 25°C Abri de la lumière Jeter 1 mois après l'ouverture	Les monodoses sont devenues hors-commerce à partir de juin 2018
Thiamine	Benerva® 100 mg/mL 1 mL	Ampoule (solution injectable)	15 – 25°C	
Bandelettes de glycémie	Accu-Check Aviva bande 100 bandelettes	Dispositif médical	15 – 25°C	
Éthanol	Aniosgel 85 NPC gel 1 flac 100 mL Aniosrub 85 NPC sol 1 flac-pompe 500 mL	Dispositif médical	15 – 25°C	

Seule une spécialité est à conserver à l'abri de l'humidité (Aspegic®, acide acétylsalicylique) et 15 (45%) sont à protéger de la lumière. Généralement, il s'agit de conserver les médicaments dans leur emballage d'origine (conditionnement secondaire). Des délais de conservation après ouverture sont précisées dans le cas du Dafalgan® sirop (3 mois après ouverture) et du Ventolin® solution pour nébulisation (1 mois après ouverture).

Après contact des 13 firmes pharmaceutiques, 11 ont répondu à la demande de renseignement sur la stabilité et la conservation de leurs produits dont 7 qui ont partagé des données complémentaires à l'information officielle. Les détails sont présentés au Tableau 10 (page 55). Ces données sont les durées de conservation établies lors des études de stabilité, la possibilité de stocker à des températures hors celles recommandées ainsi que les d'études de stabilité qui ont été menées sur les spécialités.

2.2.1.2.2 SMUR

Concernant les produits thérapeutiques employés uniquement au SMUR de Lausanne, ils se conservent généralement entre 15 et 25°C et l'abri de la lumière. Les détails sont présentés dans l'Annexe 9.

Certains médicaments sont à conserver entre 2 et 8°C mais sont maintenus entre 15 et 25°C. Il s'agit de curares (rocuronium et suxaméthonium), de l'ocréotide et de l'ocytocine. Concernant les réponses obtenues de la part des firmes pharmaceutiques, des informations supplémentaires sur les durées de conservation ont également été obtenues et présentée à l'Annexe 9.

Sept produits ont des seuils ou des intervalles différents de 15-25°C : soit à une température inférieure à 25°C (Gluconate de calcium Braun®, Hydrocobalamine Cyanokit®), à 30°C (Labétalol Trandate®, phényléphrine Labatec®, salbutamol Ventolin® aérosol et solution injectable) ou soit entre 15 et 30°C (Anexate®, Flumazénil).

2.2.2 Conditions de stockage à l'été 2020

Une fois les emplacements ainsi que les recommandations de conservation des médicaments connus, une évaluation des conditions de stockage réelles a été effectuée.

Avant le début des relevés de températures, une présentation de 10 minutes a été réalisée auprès de chaque unité d'ambulancier·ère·s du SPSL (six unités) pour les informer sur les objectifs du travail de recherche ainsi que le matériel et les méthodes employées.

2.2.2.1 Matériel et méthode

Des thermomètres enregistreurs doivent être utilisés pour relever les températures ambiantes des véhicules. Un cahier des charges a été établi sur la base de la revue de la littérature et de plusieurs rencontres avec les ingénieurs du département de maintenance biomédicale et des laboratoires du CHUV (Annexe 10). Les besoins et exigences ont été formulés notamment concernant la précision de mesure, la gamme de température mesurable, le nombre de mesure et fréquence de relevé, l'autonomie de la batterie, les certifications présentes, le temps de réponse, les dimensions et la maniabilité.

Le modèle d'enregistreur de températures sélectionné est le 184 T3 (Testo®, Ref. 0572 1843, Testo, Lenzkirch, Allemagne) qui est illustré à la Figure 12. Il possède une précision de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$, une résolution de 0.1°C et une incertitude de 0.06°C . Les données techniques des 22 thermomètres enregistreurs sont présentées à l'Annexe 11 et l'Annexe 12. Afin de programmer les séquences d'enregistrement dans les instruments et d'en extraire les données sur des fichiers CSV, le logiciel ComSoft (21 CFR Part 11, Ref. 0554 1705, Testo, Lenzkirch, Allemagne, version 4.5 SP1) a été utilisé.



Figure 12 : Thermomètre enregistreur Testo modèle 184 T3

2.2.2.1.1 Phase 1 : Cartographie des températures d'une ambulance SPSL

Comme précisé dans les exigences BDP, une carte (ou mapping) des températures du lieu de stockage des médicaments a été réalisée « en conditions réelles » : dans l'ambulance CIRUS 25 du SPSL.

Il s'agissait d'étudier les variations de températures dans le véhicule pendant 48 heures en juillet 2020. Ce sont des conditions « réelles » car le véhicule n'a été pas immobilisé dans le garage mais il a été utilisé normalement, en pleine charge et en présence de ses utilisateurs habituels.

Le véhicule sélectionné présente les dimensions intérieures estimées suivantes : Longueur 2.923 m, Profondeur 1.345 m et Hauteur 1.806 m (Annexe 13). Le volume intérieur, qui est approximé à un parallélépipède rectangle, est d'environ 7.1 m³. En empruntant la méthodologie des normes françaises FD X15-140 (135) et internationales NF EN CEI 60068-3-5 (136) pour la caractérisation d'enceintes thermostatiques ou climatiques avec un volume supérieur à 2 m³, 15 points de mesures ont été placés dans le véhicule (137). L'emplacement des enregistreurs de température dans le véhicule CIRUS 25 est représenté dans la Figure 13 et suit les règles suivantes :

- Huit points de mesure aux angles (positions A à H)
- Six points de mesure aux parois (positions 1 à 6)
- Un point de mesure au centre géométrique

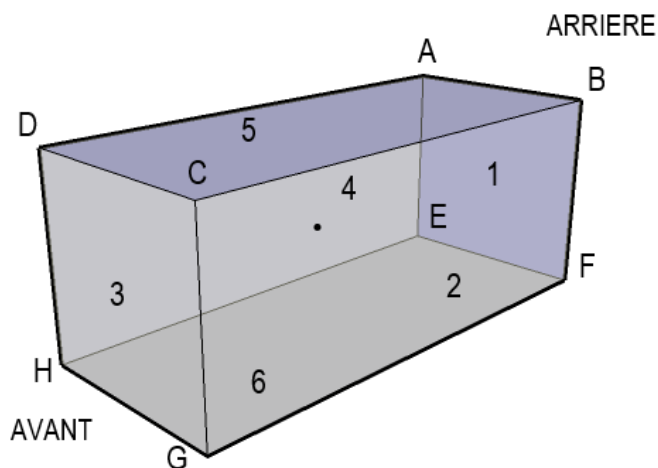


Figure 13: Exemple d'ambulance CIRUS du SPSL et schéma de l'habitacle pour les emplacements des thermomètres enregistreurs

La distance entre la paroi et le thermomètre enregistreur doit être respectée si possible à un dixième des dimensions ou au minimum 0.05 m. Le détail des emplacements des enregistreurs de température est décrit et illustré dans l'Annexe 14 et l'Annexe 15.

Concernant la durée d'enregistrement, les normes définissent une durée minimale de 30 minutes (135–137). Au niveau organisationnel, les horaires des ambulancier·ère·s du SPSL sont répartis en deux tranches horaires: les horaires de jour (7 heures à 19 heures) et les horaires de nuit (19 heures à 7 heures). Pour apprécier suffisamment les différentes variations de la température, la durée totale d'enregistrement a été fixée à 48 heures soit deux fois chaque tranche horaire. Le détail est présenté au Tableau 11 et la fréquence de mesure a été d'une fois toutes les minutes (pas de recommandation spécifique dans les normes).

Tableau 11 : Durée des mesures de température lors de la cartographie (phase 1) dans l'ambulance CIRUS 25

	Jour		Nuit	
	1	2	1	2
Début	07.07.2020 7h	08.07.2020 7h	06.07.2020 19h	07.07.2020 19h
Fin	07.07.2020 19h	08.07.2020 19h	07.07.2020 7h	08.07.2020 7h

De plus, un suivi des interventions pré-hospitalières se déroulant dans le véhicule a été réalisé par la pharmacienne pendant les deux horaires jour. L'observation visait à se renseigner sur les éléments influençant la température à l'intérieur du véhicule telles que son positionnement (par exemple durée en déplacement ou stationnement, stationnement à l'intérieur ou en extérieur, portes ouvertes ou fermées), le nombre de personnes présentes dans le véhicule et les conditions météorologiques. La prise d'information a été réalisée à l'aide d'une grille d'observation (Annexe 16).

Les températures météorologiques de la station de Pully, qui est la station de référence de la ville de Lausanne (présentée l'Annexe 17 (3,138)), ont été extraites depuis la plateforme IDAWEB de l'Office fédéral de météorologie et de climatologie MétéoSuisse (139). Un seul paramètre a été utilisé : il s'agit des valeurs de moyenne horaire de la température de l'air à 2 m du sol.

Toutes les données de températures ont été réunies et traitées dans un fichier Excel (Microsoft®, Redmond, USA, version 16). Lors des caractérisations d'enceintes thermostatiques ou climatiques selon les différentes normes (135,140) différents paramètres doivent être déterminés sur la base des températures relevées. Il s'agit notamment de la température moyenne arithmétique, l'écart-type et les valeurs minimales et maximales relevées. De plus, une incertitude élargie, la stabilité et l'homogénéité de l'enceinte sont calculées. La stabilité est la différence entre les valeurs maximales et minimales relevées par chaque capteur (135). Chaque instrument de mesure est associé à une incertitude de mesure et une incertitude élargie peut être déterminée sur la base de valeurs mesurées. La formule des incertitudes dépend de la norme considérée. En considérant les moyennes des mesures maximales et minimales

accompagnées de leurs incertitudes élargies, il est possible de déterminer l'homogénéité de l'enceinte (135).

Comme cette cartographie est réalisée dans une ambulance et non une enceinte climatique ou thermostatique avec une température régulée constamment constante, certains de ces paramètres ont été considérés comme non pertinents et n'ont pas été calculés. Pour chaque thermomètre enregistreur, la température moyenne arithmétique accompagnée d'un écart-type et d'un intervalle de confiance à 95% ont été déterminés ainsi que la température moyenne cinétique MKT (Équation 3, page 11) et les valeurs minimales et maximales. Les valeurs relevées de chaque capteur et leurs moyennes respectives (arithmétique et cinétique) ont été représentées graphiquement pour en fonction du temps. Une comparaison des températures moyennes journalières et nocturnes des emplacements avant, milieu et arrière a été effectuée à l'aide d'une analyse des variances (différence statistiquement significative lorsque $p < 0.05$). La température ambiante attendue pour le véhicule est située entre 15 et 25°C comme mentionnée au chapitre 2.2.1 Conditions de stockage recommandées par les fabricants. Les points ainsi que la proportion de temps passé hors de cet intervalle ainsi qu'au-dessus de 30°C ont été rapportés.

Concernant le suivi des interventions pré-hospitalières réalisé en parallèle, l'état et le positionnement du véhicule est décrit et mis en relation graphiquement avec la température moyenne de l'ambulance relevées accompagnée d'un intervalle de confiance à 95%.

2.2.2.1.2 Phase 2 : Températures des lieux de stockage de médicaments SPSL

Une fois la cartographie établie, 15 thermomètres enregistreurs 184 T3 (Testo®, Ref. 0572 1843, Testo, Lenzkirch, Allemagne, Figure 12, page 58) ont été mis en place dans les lieux de stockage de médicaments du SPSL afin de suivre l'évolution de la température en juillet et août 2020 au plus proche des médicaments.

Dans chaque ambulance SPSL, un thermomètre a été mis dans l'ampoularium du sac d'intervention et un dans l'armoire à ampoules comme présenté à la Figure 14 (page 62). Les compartiments à poches de perfusion (à température ambiante et thermostaté à 39-40°C) n'ont pas été inclus dans le suivi des températures pour se concentrer sur le suivi des températures dans l'armoire à ampoule et l'ampoularium. Trois thermomètres ont été déposés dans le local de stockage : dans l'armoire de stockage, le coffre des stupéfiants et l'ampoularium du sac d'intervention de réserve.

Les paramètres utilisés par les études de relevés de température pré-hospitalière sont résumés dans le Tableau 12 à la page 62. Les durées de mesures varient entre une et 52 semaines et les fréquences de relevés entre une fois toutes les minutes à une fois tous les trois jours. Le choix de ces différents paramètres entraîne une variabilité dans le nombre de points relevés en 24h et donc durant la durée totale des relevés.

Afin de couvrir la période la plus chaude (worst-case), la durée de mesure retenue pour la phase 2 est de 42 jours soit 6 semaines avec un intervalle entre chaque mesure de 10 minutes (du 13.07.2020 00h au 24.08.2020 00h).



Figure 14 : Emplacement des enregistreurs de températures entre le 13.07.2020 et le 27.08.2020 dans les ambulances SPSL : ampoulaire (gauche) et armoire à ampoule (droite)

Tableau 12: Fréquences de mesures et nombres de points relevés par 24 heures les étude de températures réalisées en milieu préhospitalier

Etudes	Durée de mesure	Fréquence de mesure	Nombre de points relevés pendant 24 heures
McMullan et al., 2013 (91)	18 semaines	Toutes les minutes	1440
McMullan et al., 2014 (93)	17 semaines		
Ouaziz, 2004 (84)	1 semaine et 2 semaines	Toutes les 5 à 15 minutes	96 à 288
Caims et al., 1999 (77)	24 semaines	Toutes les 10 minutes	144
Szucs et al., 2000 (81)	10 semaines 3 semaines	Toutes les 12 à 24 minutes	60 à 120
Gill et al., 2004 (85)	6 semaines	Toutes les 15 minutes	96
Stein, 2008 (87)	52 semaines	Toutes les 30 minutes	48
Tavernetti et al., 2012 (90)	52 semaines		
Brown et al., 2003 (82)	52 semaines	Toutes les 32 minutes	45
De Winter et al., 2016 (94)	52 semaines	Toutes les heures	24
Gottwald et al., 1999 (78)	29 semaines	Tous les jours (valeurs min et max)	2
Madden et al., 1999 (79)	15 semaines 13 semaines	2 fois par jour	2
Dubois et al., 2000 (80)	12 semaines		
Mejia, 2006 (86)	8 semaines	Un jour sur trois	0.3

Comme durant la phase 1, les températures météorologiques (moyenne horaire de la température de l'air à 2 m du sol) de la station de Pully ont été extraites depuis la plateforme IDAWEB (139).

Les données de températures obtenues ont été réunies et traitées dans un fichier Excel (Microsoft®, Redmond, USA, version 16). Pour chaque thermomètre enregistreur, les températures moyennes arithmétique et cinétique (Équation 3, page 11), l'écart-type, l'intervalle de confiance à 95%, les valeurs minimales et maximales ont été mesurées. Les points hors de 15 – 25°C et supérieures à 30°C ont été rapportés ainsi que la proportion de temps passé hors de cet intervalle.

En reliant chaque thermomètre à son emplacement, les températures au sein de chaque ambulance ont pu être évaluées et comparées entre elles (armoire versus ampoularium) ainsi qu'avec les températures des locaux de stockage. Une représentation graphique des températures en fonction du temps a été réalisée en fonction des emplacements de stockage.

2.2.2.1.3 Phase 2bis : Mesures des températures dans le SMUR

En parallèle de l'étude du SPSL, les conditions de conservation des médicaments utilisés par le SMUR ont été suivies par le biais de 7 thermomètres enregistreurs 184 T3 (Testo®, Ref. 0572 1843, Testo, Lenzkirch, Allemagne, Figure 12, page 58). Dans le véhicule d'intervention, 4 lieux de stockage de médicaments ont été monitorés : un dans l'ampoularium du sac ambulancier et un dans celui du sac ambulancier de réserve, un dans le sac airways et un dans le sac déchocage. Dans le véhicule, un emplacement contenant des médicaments n'a pas été monitoré (sac accouchement / pédiatrique) en raison de sa composition en médicament équivalente au sac airways. Dans le local de stockage au CHUV, 3 enregistreurs de température ont été placés : un dans l'armoire de stockage, un dans l'ampoularium du sac ambulancier de réserve et un dans le réfrigérateur (type alimentaire, Modèle KTR, N°Série 4123.48.00002, Bosch®, Gerlingen, Allemagne).

Les appareils ont été programmés pour débuter les mesures le 13.07.2020 à 00 heure (minuit) et se terminer le 24.08.2020 à 00h (minuit). La durée du relevé est de 42 jours (6 semaines) avec un intervalle entre chaque mesure de 10 minutes.

Les données de températures obtenues ont été réunies et traitées dans un fichier Excel (Microsoft®, Redmond, USA, version 16). Pour chaque thermomètre enregistreur, les températures moyennes arithmétique et cinétique (Équation 3, page 11), l'écart-type, l'intervalle de confiance à 95%, les valeurs minimales et maximales ont été déterminées. Les points hors de 15 – 25°C et supérieurs à 30°C ont été rapportés (sauf dans le cas du réfrigérateur du local, dans ce cas l'intervalle de température considéré était 2 – 8°C) ainsi que la proportion de temps passé hors de cet intervalle. Une comparaison aux températures météorologiques extraites (MétéoSuisse) a été effectuée. Chaque thermomètre a été mis en relation avec son emplacement.

2.2.2.1.4 Phase 3 : Étalonnage post-mesures des enregistreurs

Les thermomètre enregistreurs 184 T3 (Testo®, Ref. 0572 1843, Testo, Lenzkirch, Allemagne, Figure 12, page 58) ont été réceptionnés avec un « calibration protocol » où un étalonnage électronique du capteur de température (Thermistance avec coefficient de température négatif) a été effectué à 5 points de référence (-29.90°C, -10.02°C, 4.93°C, 25.04°C et 70.13°C, Annexe 12).

Une phase d'étalonnage *a posteriori* a été réalisée sur les 22 thermomètres enregistreurs. Les thermomètres ont été programmés pour relever la température durant 48 heures (10.09.2020 00h au 12.09.2020 00h) avec un intervalle de 30 minutes. Ils ont été placés dans une enceinte thermostatique (Chambre froide de la Pharmacie centrale, Ref. BH_04 532, validée selon la norme FD X15-140 le 17.12.2019, régulateur de température Danfoss® EKC302D, Nordborg, Danemark, valeur de consigne 5.00°C) à proximité d'un enregistreur de températures représentant un des points froids de l'enceinte (Evisense, Ref. BH04_532 Point froid, n° Série 50807893, Biomérieux®, Marcy-l'Étoile, France) qui relève la température toutes les 15 minutes.

Les données obtenues ont été réunies, traitées et comparées à celles extraites de la chambre froide à l'aide d'un fichier Excel (Microsoft®, Redmond, USA, version 16).

2.2.2.2 Résultats et discussion

2.2.2.2.1 Phase 1 : Cartographie des températures d'une ambulance SPSL

La mesure des températures a été réalisée dans l'ambulance durant 48 heures a généré 2'880 points par thermomètre enregistreur totalisant 43'200 points de températures pour les 15 emplacements. Les données de températures sont résumées dans le Tableau 13.

Tableau 13: Résumés des températures relevées et météorologique entre le 06.07.2020 et le 08.07.2020 (phase 1 cartographie)

Thermomètre enregistreur		Température [°C]						
N°	Position	Valeur minimale	Valeur maximale	Stabilité	Moyenne arithmétique	Ecart type ET	Intervalle de confiance 95%	Moyenne cinétique USP-NF
1	A (coin)	22.6	27.7	5.1	25.6	1.2	0.04	25.6
2	B (coin)	22.5	27.8	5.3	25.6	1.3	0.1	25.7
3	C (coin) <i>Armoire à ampoules</i>	23.6	28.0	4.4	26.1	1.1	0.04	26.1
4	D (coin)	21.9	28.1	6.2	26.0	1.2	0.04	26.0
5	E (coin)	20.3	29.0	8.7	25.6	1.4	0.1	25.7
6	F (coin)	20.0	28.7	8.7	25.3	1.5	0.1	25.4
7	G (coin)	23.0	28.3	5.3	26.3	1.3	0.1	26.3
8	H (coin) <i>Ampoulaire</i>	22.8	28.7	5.9	26.3	1.3	0.1	26.4
9	1 (paroi)	17.8	35.4	17.6	25.9	1.8	0.1	26.0
10	2 (paroi)	21.2	29.8	8.6	25.7	1.5	0.1	25.8
11	3 (paroi)	23.0	28.0	5.0	26.2	1.1	0.04	26.2
12	4 (paroi)	21.7	30.0	8.3	25.8	1.3	0.1	25.9
13	5 (plafond)	20.0	29.6	9.6	25.7	1.6	0.1	25.8
14	6 (sol)	21.2	28.1	6.9	25.8	1.5	0.1	25.9
15	Centre <i>Brancard</i>	20.0	28.0	8.0	25.8	1.8	0.1	26.0
Moyenne		21.7	28.3	N.A.	25.8	1.4	0.2	25.9 ± 0.2 (IC95%)
Température de l'air à 2 m du sol (Pully, (9))		13.9	26.6	N.A.	19.4	3.5	1.0	N.A.

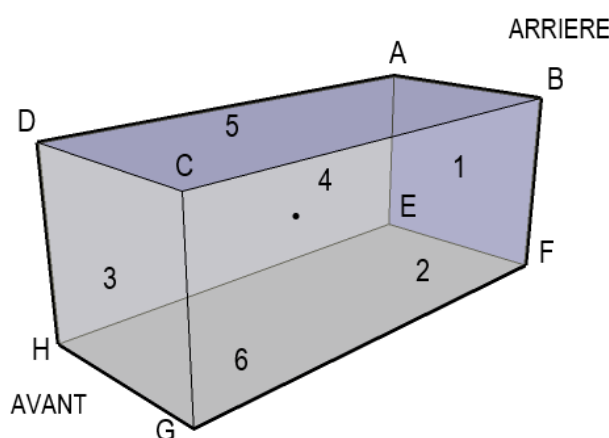


Figure 15 : Visualisation des positions des thermomètres enregistreurs entre le 06.07.2020 et le 08.07.2020 (phase 1 cartographie)

La dispersion des moyennes est représentée à l'aide des écart-types et des intervalles de confiance à 95%. Le nombre important de mesure de la température explique les petites valeurs des intervalles de confiance.

Entre le 6 et le 8 juillet 2020, le point froid absolu de l'ambulance (17.8°C) se situait au niveau d'une des parois : il s'agissait d'un capteur sur la porte arrière. Le point froid moyen (25.3 ± 0.1°C (IC95%)) était un des coins en bas à l'arrière qui se trouvait à proximité de la porte arrière. Le point chaud absolu (35.4°C) a été le capteur posé au niveau de la porte arrière du véhicule ; d'ailleurs, il s'agissait de l'emplacement avec la valeur maximale de stabilité (17.6°C). Deux points chaud moyens ± IC95% (26.3 ± 0.04°C et 26.3 ± 0.1°C) ont été relevés : les deux coins à l'avant du véhicule. Les températures des emplacements des médicaments, c.à.d. armoire à ampoule et ampoularium, ont été 26.1 ± 1.1°C et 26.3 ± 0.1°C. Les températures moyennes cinétiques correspondantes étaient 26.1°C et 26.4°C.

Le Tableau 14 regroupe les températures moyennes arithmétiques des périodes de jour et de nuit qu'aux différentes positions du véhicules avec une comparaison des variances (ANOVA).

Tableau 14 : Comparaison des variances entre les températures en fonction de la période de mesure et de la position dans le véhicule (phase 1 cartographie)

Température moyenne [°C] (variance)	Position dans le véhicule				
		Avant du véhicule (position C, D, H, G et 3)	Milieu du véhicule (position 2, 4, 5, 6 et centre)	Arrière du véhicule (position A, B, E, F et 1)	Moyenne
Jour (7h-19h)	1	24.8 (0.1)	24.5 (2.6)	24.5 (2.5)	24.6
	2	24.8 (0.3)	24.5 (0.7)	24.5 (0.5)	
Nuit (19h-7h)	1	25.8 (0.4)	25.3 (0.8)	25.0 (0.9)	26.2
	2	27.4 (0.1)	27.0 (0.1)	26.7 (0.2)	
Moyenne total		26.2	25.8	25.6	25.8
ANOVA	Facteur Jour / Nuit : p<0.05 Facteur Position dans le véhicule : p < 0.05 Interaction entre les deux facteurs : p < 0.05				

Les températures relevées durant le jour ont été statistiquement différentes de celles durant la nuit (p<0.05) ainsi que celles relevées entre les trois régions du véhicule (p<0.05). Il faut noter que cette différence reste inférieure à 1°C pour les deux périodes.

Le dépassement de l'intervalle 15 – 25°C a été rapporté ainsi que les points avec des températures supérieures à 30°C ; il est détaillé à l'Annexe 18. La fréquence de relevé a été d'une fois par minute, ces proportions correspondent directement à la durée aux températures recommandées.

Durant les 48 heures de relevé, en moyenne 73.7% des températures relevées étaient au-delà de l'intervalle de température 15-25°C comme illustré à la Figure 16. Aucune température n'a été relevée en dessous de l'intervalle 15 – 25°C. L'emplacement de l'ambulance le plus fréquemment hors l'intervalle 15 – 25°C est le capteur 8 (83.6%, position H). Ce thermomètre était à proximité de la porte latérale. Il s'agissait aussi de l'emplacement du sac d'intervention contenant l'ampoularium. Le thermomètre n°9 à proximité de la porte arrière était le seul à avoir relevé des températures supérieures à 30°C équivalent à 44 minutes cumulées. Ces périodes au-delà de 30°C ont été relevées le 07.07 entre 17h22 et 17h57 et le 08.07 entre 10h39 et 10h48.

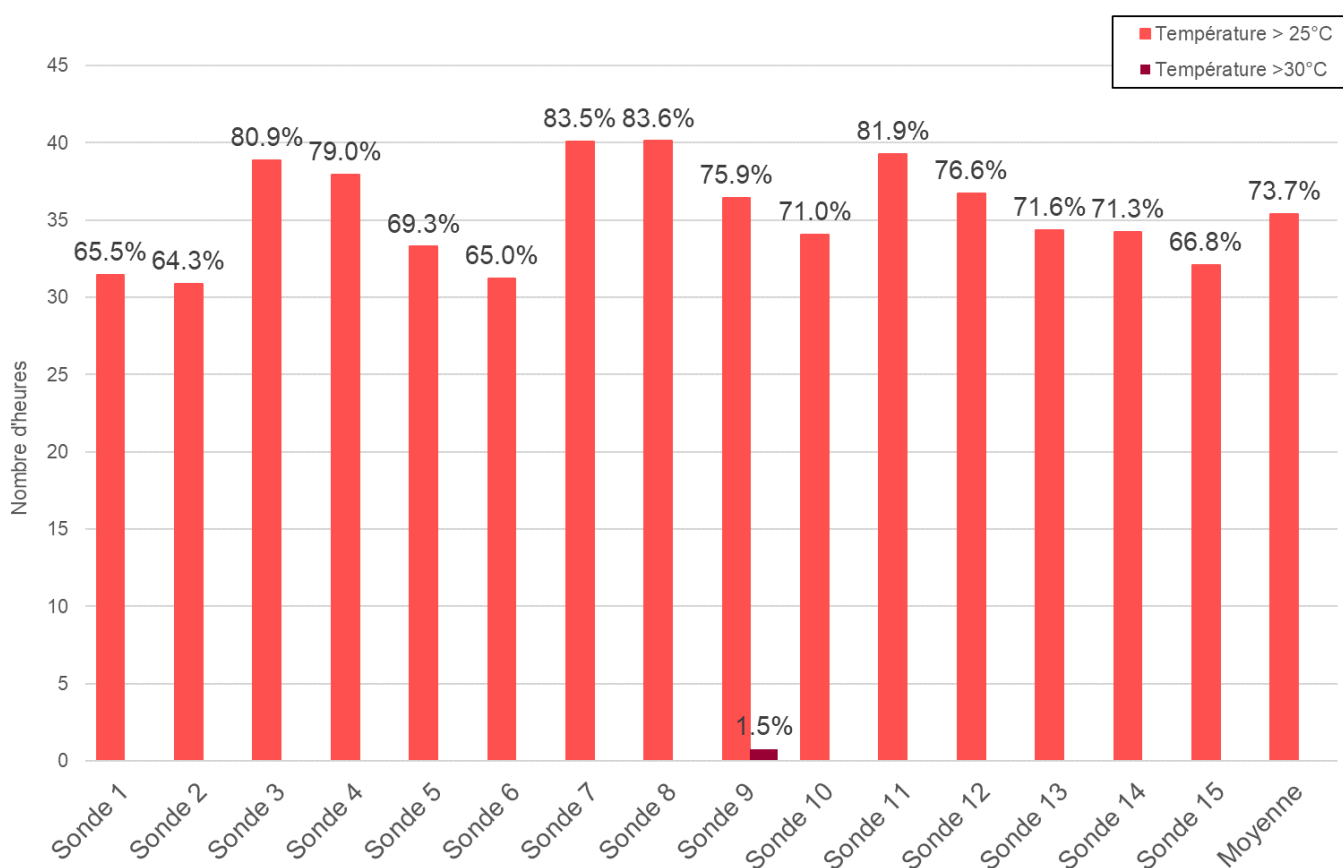


Figure 16 : Températures supérieure à 25°C et 30°C relevées dans l'ambulance CIRUS 25 entre le 06.07.2020 19h et le 08.07.2020 19h (phase 1 cartographie)

L'évolution de température de l'intérieur du véhicule au cours du temps est représentée dans la Figure 17 (page 68). Les horaires jours sont représentés par le jaune et ceux de nuit par des périodes en bleu.

Le suivi des interventions pré-hospitalière a permis d'apporter des informations supplémentaires sur les variations durant la période jour.

En outre, il est important de noter que les deux horaires nuit se sont déroulés différemment. Durant la nuit 1 (06.07 19h – 07.07 7h), le véhicule a été employé pour des interventions alors que durant la nuit 2 (07.07 19h – 08.07 7h), le véhicule est resté stationné à la caserne du SPSL.

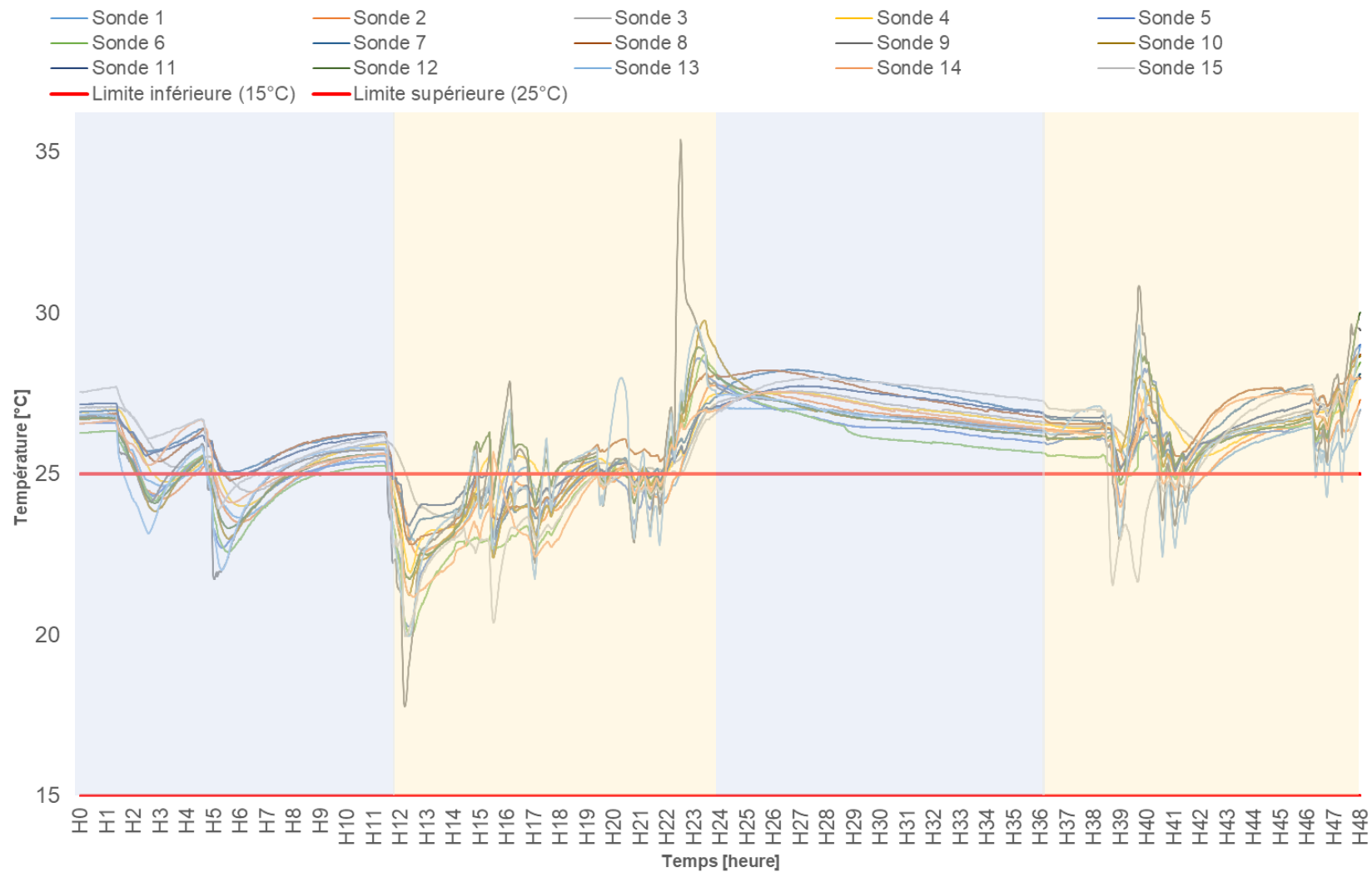


Figure 17 : Évolution de la température au sein de l'ambulance CIRUS 25 entre le 06.07.2020 19h et le 08.07.2020 19h

Le suivi du véhicule durant les périodes jours 1 et 2 a été résumé au Tableau 15. Les retranscription complètes sont présentées dans l'Annexe 19.

Tableau 15 : États de l'ambulance CIRUS 25 et températures moyennes pour le jour 1 07.07.2020 7h-19h et le jour 2 08.07.2020 7h-19h (phase 1 cartographie)

État du véhicule			Jour 1		Jour 2		Jours 1 et 2	
			Durée [h]	Température moyenne ± ET [°C]	Durée [h]	Température moyenne ± ET [°C]	Durée [h] et [%]	Température moyenne ± ET [°C]
En déplacement (16%)			2h09	24.3 ± 1.4	1h41	26.3 ± 1.2	3h50 (16%)	25.2 ± 1.6
Stationné	Intérieur (48%)	Portes fermées	3h30	24.6 ± 1.7	7h29	26.5 ± 0.7	10h59 (46%)	25.9 ± 1.4
		Portes ouvertes	0h25	22.1 ± 1.2	0h00	N.A.	0h25 (2%)	22.1 ± 1.2
	Extérieur (36%)	Lieu ombragé, portes fermées	1h57	25.0 ± 1.5	0h38	26.2 ± 1.2	2h35 (11%)	25.3 ± 1.5
		Lieu ombragé, portes ouvertes	0h00	N.A.	0h29	26.1 ± 1.1	0h29 (2%)	26.1 ± 1.1
		Lieu ensoleillé, portes fermées	3h24	24.6 ± 1.1	1h30	26.2 ± 1.2	4h54 (20%)	25.2 ± 1.4
		Lieu ensoleillé, portes ouvertes	0h35	26.4 ± 2.0	0h13	25.5 ± 1.1	0h48 (3%)	26.3 ± 1.9
Total		12h	24.6 ± 1.6	12h	26.4 ± 0.9	24h (100%)	25.5 ± 1.6	

L'ambulance a été en déplacement durant 16% et plus de 80% du temps stationnée dont 48% à l'intérieur de la caserne du SPSL. Durant les 24 heures d'observation, les déplacements ont duré en moyenne 9 minutes, les stationnements à l'extérieurs 58 minutes et à l'extérieur 3h50. Les stationnements à l'extérieur avaient plus fréquemment lieu dans des lieux ensoleillés qu'ombragés, respectivement 23% et 13%. Parmi les 27 déplacements observés, le plus long avait duré 20 minutes et le plus court 2 minutes. Au Tableau 15, les températures moyennes relevées durant les différents états et position du véhicules sont répertoriées à titre informatif.

La comparaison des durées de chaque état avec les températures relevées a été complétée par le paramètre de temps en raison de la variation diurne de la température.

Les données d'état du véhicule sont représentées sur l'évolution de la température moyenne $\pm$ IC95%, des minimas et des maximas de température en fonction du temps. Les deux journées d'observations sont présentées à la Figure 18 (page 70) et à la Figure 19 (page 71). Certains des états « déplacements » sont indiqués par des flèches.

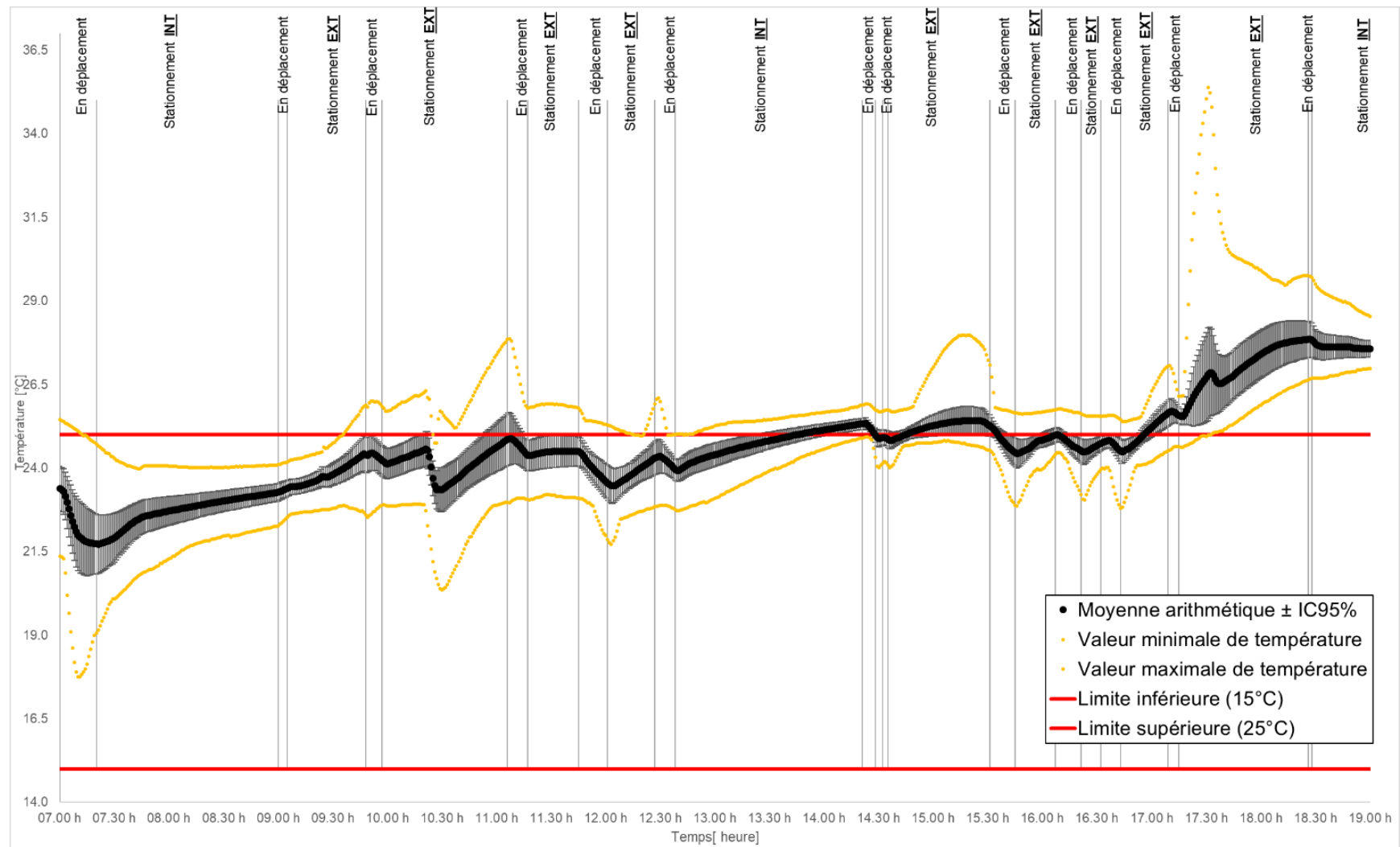


Figure 18: Évolution de la température moyenne arithmétique en fonction du temps et statut du véhicule (07.07.2020, 7h à 19h)

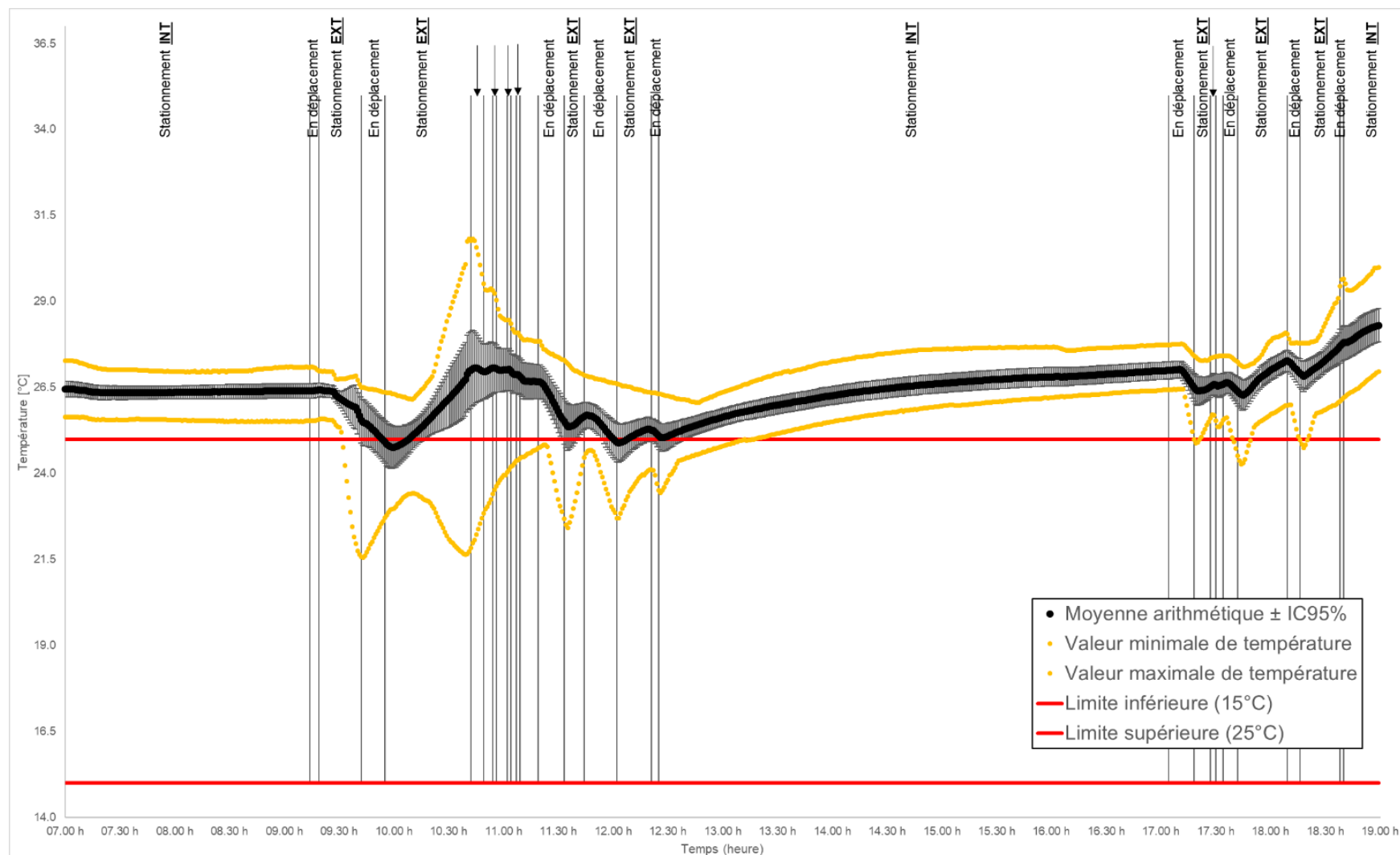


Figure 19 : Évolution de la température moyenne arithmétique en fonction du temps et statut du véhicule (08.07.2020, 7h à 19h) (flèche : déplacement)

A chaque déplacement du véhicule, les températures moyennes relevées dans les ambulances semblaient diminuer.

Une analyse par régression a été effectuée par le calcul de la pente entre les températures moyennes et le temps écoulé. Les pentes des 27 déplacements en fonction de la durée effective du déplacement est représentée à la Figure 20 et détaillée dans l'Annexe 20.

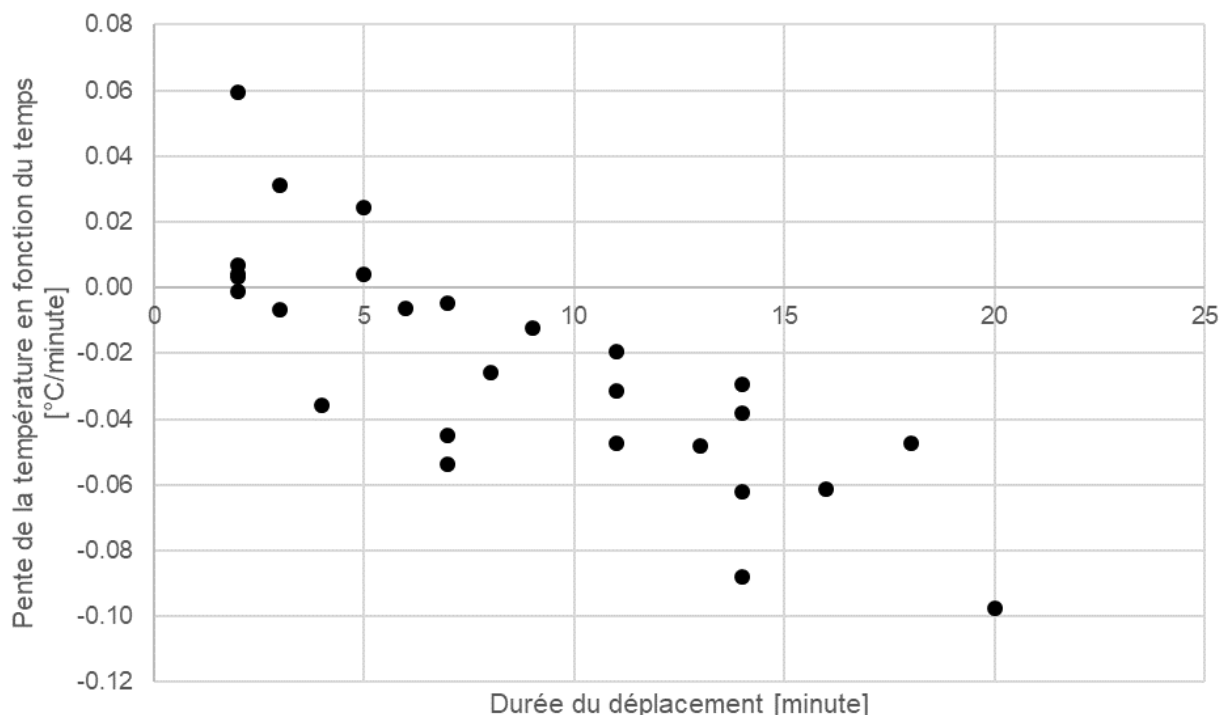


Figure 20: Pentes de la température en fonction du temps pour les déplacements de l'ambulance durant les jours 1 (07.07 7h-19h) et 2 (08.07 7h-19h)

Lors de déplacements supérieurs à 5 minutes, les pentes des régressions linéaires entre la température moyenne et le temps ont été négatives. Cela indique qu'à chaque incrément de temps, la température diminue : l'intérieur de l'ambulance se refroidit. En dessous de 5 minutes, les valeurs de pentes étaient positives ou tendaient vers 0. Cette analyse nous permet d'affirmer que lors des déplacements de la CIRUS 25 du 7 et du 8 juillet 2020, la température de l'intérieur du véhicule diminue après environ 5 minutes de trajet.

Horak et al. (4) a établi un modèle dynamique pour calculer la température de l'air de cabine de véhicules en se basant sur des données météorologiques (température de l'air à 2 m de hauteur, radiation solaire et vitesse du vent). La température de l'air du véhicule est un état d'équilibre influencé par certains phénomènes d'échanges thermique: la convection (par exemple entre les parois et l'air du véhicule), la conduction (par exemple contact au niveau des parois opaques), les radiations solaires (via les vitres) et thermiques (4). L'état du véhicule influence cet équilibre par un brassage de l'air par exemple à l'aide de la ventilation interne, de l'ouverture des portes et des fenêtres ou la climatisation. Le 7 juillet, entre 10h et 11h (Figure 18, page 70), le véhicule restait stationné en

extérieur mais vers 10h30 la température chuta d'environ 0.5°C. A ce moment, le véhicule était stationné dans un lieu ensoleillé et l'ouverture des portes à 10h20 avait permis de brasser de l'air diminuant ainsi la température du véhicule exposé au soleil.

La température à l'intérieur de la CIRUS 25 est dépendante de la température extérieure qui varie entre le jour et la nuit comme détaillé au Tableau 14 (page 66). Les températures moyennes météorologique et du véhicule ont été représentée graphiquement en fonction du temps à la Figure 21.

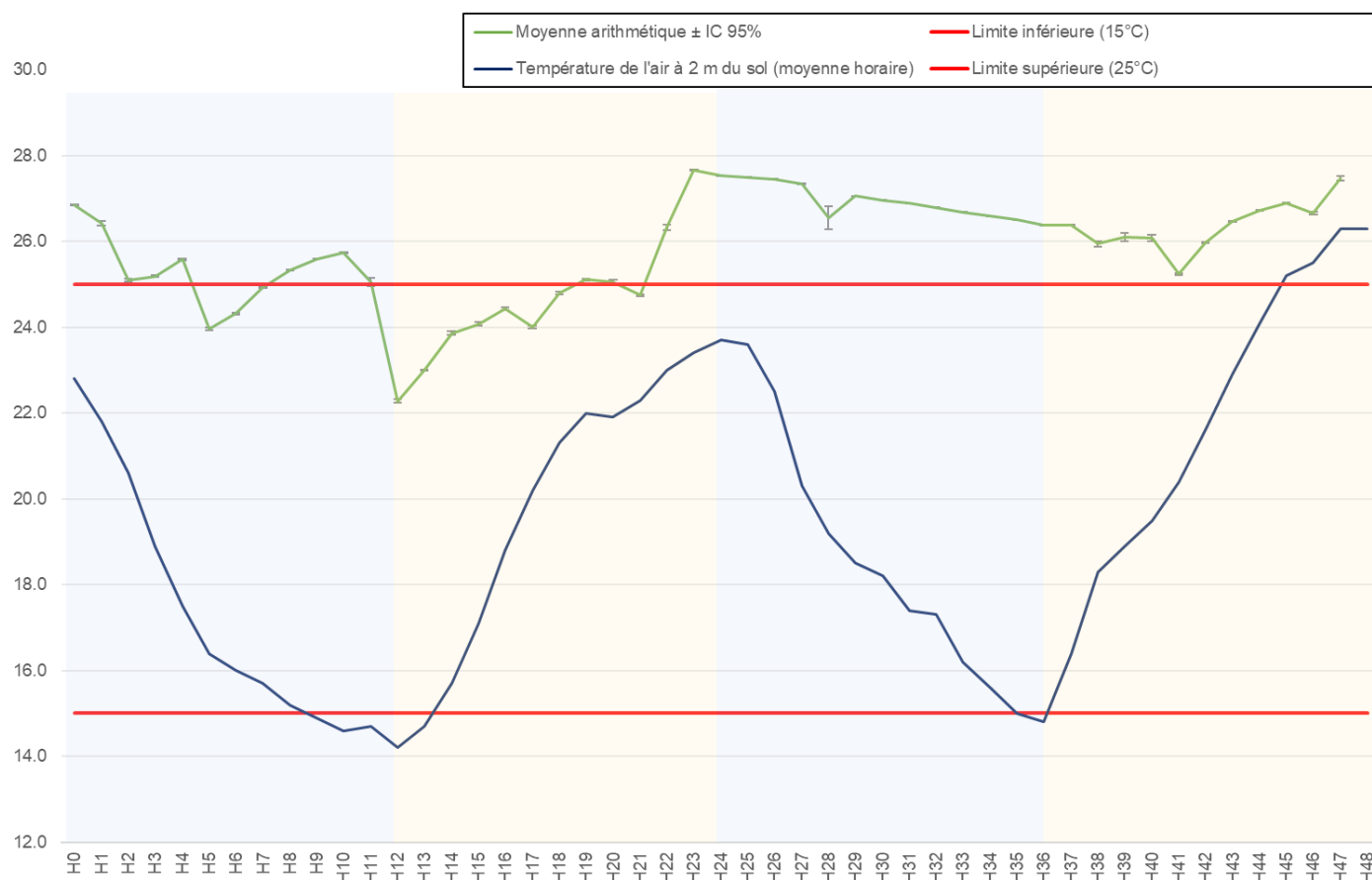


Figure 21: Évolution des températures météorologique et du véhicule en fonction du temps entre le 06.07.2020 19h et le 08.07.2020 19h (phase 1 cartographie)

Comme attendu, les deux températures (météorologique et du véhicule) se suivaient avec une diminution lors des périodes de nuit et une augmentation significative lors des périodes de jour.

La température météorologique ambiante n'est pas le seul élément à prendre en compte lors de l'évaluation complète de l'influence des variations environnementales sur la température intérieure du véhicule. La température météorologique représente la radiation thermique subit par le véhicule mais les radiations solaires doivent être prises en compte : il s'agit de l'ensoleillement. Cette donnée qualitative n'a pas été évaluée car son caractère binaire au sein de la plateforme IDAWEB de Météosuisse (ensoleillé / non ensoleillé) n'indique pas la quantité de radiation solaire que subissait le véhicule. Le modèle défini par

Horak et al. (4) pour le calcul l'évolution de la température d'une cabine d'un véhicule en fonction de la température ambiante se base aussi sur les propriétés thermophysiques des matériaux présents dans les véhicules. Appliquer ce modèle aux ambulances du SPSL nécessite des données complémentaires précises à obtenir chez le constructeur automobile pour chaque ambulance ainsi que des données météorologiques supplémentaires.

Pour conclure, la phase 1 a permis de cartographier la température au sein de l'ambulance CIRUS 25. Durant ces 2 jours du mois de juillet 2020, la température a été mise en évidence comme ne respectant pas les instructions de stockage de firmes pharmaceutiques 74% du temps (au-delà de 15-25°C). Deux exceptions à ce stockage inadéquat : le clonazépam et le midazolam ont des recommandations de stockage avec une température jusqu'à 30°C sont tolérées.

Durant les 48 heures, la température moyenne arithmétique relevée était $25.8 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ (IC95%) et la température moyenne cinétique de $25.9 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ (IC95%). La différence entre les deux températures moyennes arithmétiques et cinétique est inférieure à 0.5°C . En outre, en se basant sur la définition de température ambiante contrôlée de l'USP-NF, les conditions ne sont pas respectées dans la CIRUS 25 : la MKT est supérieure 25°C . Hormis le non-respect de la définition de l'USP-NF, l'utilisation de la MKT ne permet pas d'apporter des informations supplémentaires durant cette phase 1 qui était de courte durée avec une fréquence de relevé élevée, comme précisé par Seevers et al.(34).

L'emplacement présentant les variations les plus importante est situé au niveau de la porte arrière avec une moyenne de $25.9 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ et une stabilité de 17.6°C .

Comme attendu, la température de l'intérieur n'est pas fixe mais évolue au cours du temps en fonction de différents paramètres dont certains été identifiés lors du suivi des interventions du véhicule pendant 24 heures. Il s'agissait de :

- Le statut du véhicule
 - En déplacement ou stationnement
 - Portes ouvertes ou fermées
- Le positionnement du véhicule : en lieu ombragé ou en lieu ensoleillé
- La température météorologique : variation diurne

Le nombre de personnes présentes dans le véhicule au sein du véhicule a été relevé lors du suivi des interventions. Néanmoins, il n'a pas été inclus dans les analyses car deux zones de l'habitacle de l'ambulance se distinguent : l'intérieur du véhicule et la cabine où se trouve le conducteur. Les médicaments transportés par l'ambulance sont uniquement dans la zone « intérieur du véhicule ». Durant les majorités des observations, les ambulancier·ère·s étaient positionnés dans la zone « cabine » et la pharmacienne observatrice dans la zone « intérieur ». L'influence du nombre de personne (entre 2 et 5 personnes réparties dans les deux zones durant les 24 heures) a été considérée comme négligeable par rapport aux autres paramètres.

2.2.2.2.2 Phase 2 : Températures des lieux de stockage de médicaments SPSL

La mesure des températures réalisée dans les six ambulances (CIRUS) et les locaux de la caserne SPSL durant 6 semaines a généré 6'049 points par thermomètre enregistreur totalisant 90'735 points de températures pour les 15 emplacements. Les données températures sont résumées dans le Tableau 16

Tableau 16: Résumés des températures relevées durant la phase 2 (relevés SPSL pendant 6 semaines)

Thermomètre enregistreur		Température [°C]						
Numéro	Position	Valeur minimale	Valeur maximale	Stabilité	Moyenne arithmétique	Écart type	Intervalle de confiance 95%	Moyenne cinétique USP-NF
1	CIRUS 22 sac	22.8	33.0	10.2	28.0	1.6	0.04	28.1
2	CIRUS 22 armoire	17.3	34.7	17.4	28.1	1.7	0.04	28.3
3	CIRUS 23 sac	23.0	32.7	9.7	27.7	1.5	0.04	27.8
4	CIRUS 23 armoire	22.1	38.0	15.8	27.4	1.6	0.04	27.6
5	CIRUS 24 sac	23.1	31.7	8.6	27.7	1.5	0.04	27.8
6	CIRUS 24 armoire	22.2	33.0	10.8	27.6	1.6	0.04	27.7
7	CIRUS 25 sac	22.6	32.6	10.0	27.5	1.7	0.04	27.7
8	CIRUS 25 armoire	20.8	34.0	13.2	27.5	1.9	0.1	27.7
9	CIRUS 26 sac	22.2	32.7	10.5	27.8	1.7	0.04	28.0
10	CIRUS 26 armoire	21.8	36.9	15.1	27.6	1.9	0.1	27.8
11	CIRUS 27 sac	22.8	31.7	8.9	27.4	1.5	0.04	27.5
12	CIRUS 27 armoire	21.5	33.9	12.4	27.8	1.9	0.1	28.0
13	Local armoire	23.0	27.8	4.8	24.9	1.0	0.03	25.0
14	Local coffre stupéfiant	22.0	29.6	7.6	25.6	1.5	0.04	25.8
15	Local sac de réserve	23.3	28.6	5.3	25.5	1.1	0.03	25.5
Total des sacs (sans celui du local)		22.1	33.0	10.9	27.7	1.6	0.02	27.8 ± 0.2 (IC95%)
Total des armoires		17.3	38.0	20.7	27.7	1.8	0.02	27.9 ± 0.3 (IC95%)
Total des ambulances		17.3	38.0	20.7	27.7	1.7	0.01	27.8 ± 0.2 (IC95%)
Total des locaux		22.0	29.6	7.6	25.3	1.3	0.02	25.4 ± 1.0 (IC95%)
Total		17.3	38.0	20.7	27.2	1.9	0.01	27.3 ± 0.6 (IC95%)
Température de l'air à 2 m du sol (Pully, (9))		12.8	32.8	N.A.	22.1	3.9	0.2	N.A.

sac : ampoulaire présent dans le sac d'intervention

La température maximale absolue relevée a été de 38.0°C dans la journée du 1^{er} août 2020 dans l'armoire à ampoule de l'ambulance CIRUS 23. Le minimum de température mesuré était dans l'ambulance CIRUS 22 avec 17.3°C dans la nuit du 15 juillet 2020. Cette même ambulance possède les relevés moyens les plus élevés avec une température moyenne de son armoire à 28.1 ± 0.04°C (IC95%).

La CIRUS 25 est l'ambulance avec les température moyenne relevées les plus faibles dans l'armoire à ampoule et l'ampoularium ($27.5 \pm 0.04^{\circ}\text{C}$ et $27.5 \pm 0.05^{\circ}\text{C}$).

Toutes les températures moyennes des ambulances sont supérieures à l'intervalle recommandé de $15-25^{\circ}\text{C}$. La température moyenne cinétique (27.8 ± 0.2) est légèrement supérieure à cette moyenne arithmétique ($27.7 \pm 0.02^{\circ}\text{C}$). Les dépassements de l'intervalle recommandé de $15-25^{\circ}\text{C}$ et au-dessus de 30°C a été quantifié et est illustré à la Figure 22 (détail dans l'Annexe 21)

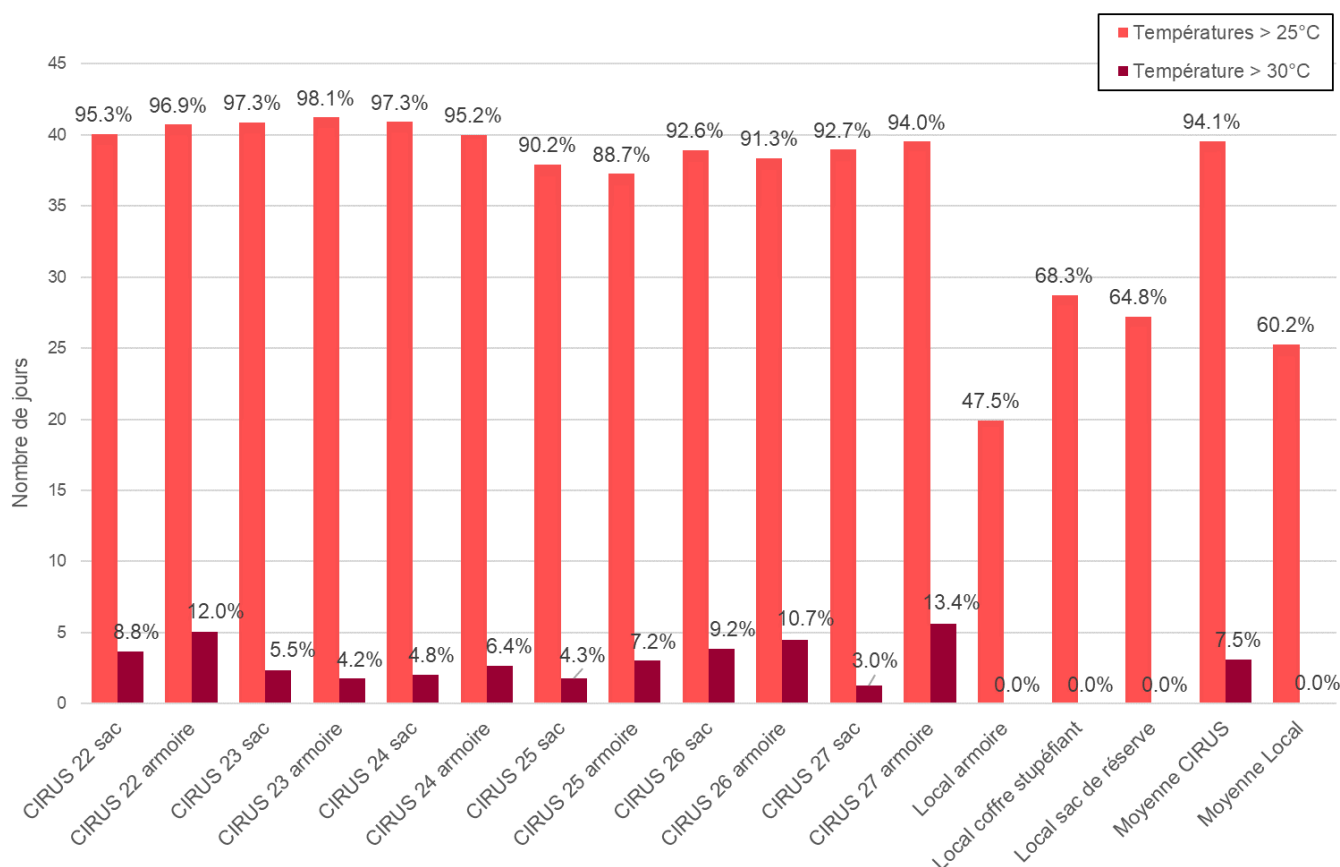


Figure 22 : Températures supérieure à 25°C et 30°C relevées dans les ambulances et les locaux du SPSL entre le 13.07.2020 et le 24.08.2020 (phase 2 relevé, total 42 jours)

Durant les 6 semaines de relevés, des températures supérieures à l'intervalle de conservation recommandé de $15-25^{\circ}\text{C}$ ont été mesurées pendant 94.1% du temps (40 jours cumulés sur 42) dans les ambulances avec un maximum à 98.1% pour l'ambulance CIRUS 22. Toutes les ambulances ont présenté des températures supérieures à 30°C durant entre 2 et 6 jours cumulés sur les 42 jours de mesures.

Concernant les locaux, la température ambiante maximale a été relevée le 1^{er} août à 29.6°C pour le coffre des stupéfiants (durant la nuit). Les locaux ont présenté une température moyenne de $25.3 \pm 0.02^{\circ}\text{C}$ avec un dépassement de l'intervalle recommandé de $15-25^{\circ}\text{C}$ pendant 60.2% du temps (25 jours sur 42). Aucune température supérieure à 30°C n'a été relevée.

L'évolution de la température dans les véhicules et celle météorologique en fonction du temps a été représentée pour chaque ambulance à la Figure 23 (page 78), à la Figure 24 (page 79) et à la Figure 25 (page 80).

Les courbes de températures météorologiques et dans les six véhicules évoluaient similairement selon les variations diurnes de la température ambiante météorologique mais aussi saisonnières. Lorsque les températures météorologiques journalière étaient inférieures à 20°C (par exemple le 05.08.2020 $16.0 \pm 2.6^{\circ}\text{C}$ (ET)), les températures moyennes journalières au sein de tous les véhicules étaient 2 à 3°C inférieures à la température moyenne de la période (entre 24.8°C et 26.5°C versus 27.7°C).

Pour chaque ambulance, il est intéressant de noter que les températures évoluaient différemment.

La CIRUS 25, étudiée précédemment dans la phase 1 de cartographie, montra des pics de température journaliers entre le 18 et le 22 juillet 2020 qui se superposaient aux températures météorologiques. Après le 22 juillet, la courbe de températures de l'intérieur de l'ambulance s'aplatissait alors que les températures météorologiques variaient entre 20 et 25°C. Ce phénomène est expliqué par les variations météorologiques ainsi que la rotation d'utilisation entre les ambulances : la CIRUS 25 a été utilisée pour réaliser des interventions entre le 18 et le 22 juillet puis n'a été remplacée par une autre ambulance. Lors des sorties du véhicules, l'enchaînement de stationnements et déplacements a entraîné l'augmentation de la température qui se superposa à la température météorologique. Au sein du SPSL, plusieurs unités d'ambulancier·ère·s fonctionnent en parallèle et à chaque horaire (jour versus nuit), généralement trois véhicules sur six sont utilisés afin d'avoir un usage régulier de toutes les ambulances CIRUS 22-27.

La Figure 26 à la page 81 montre l'évolution des températures dans les locaux du SPSL en fonction du temps. Comme mis en évidence avec les températures maximales absolue (28.6°C) et moyennes ($25.5 \pm 0.03^{\circ}\text{C}$), c'est le coffre des stupéfiants représenté par la ligne bleue qui était le plus influencé par les températures météorologiques. Ce coffre des stupéfiants est accroché sur un des murs du local de stockage dont une des façades donne sur l'extérieur. Au contraire, l'armoire à médicaments et le sac de réserve sont disposés à distance des murs.

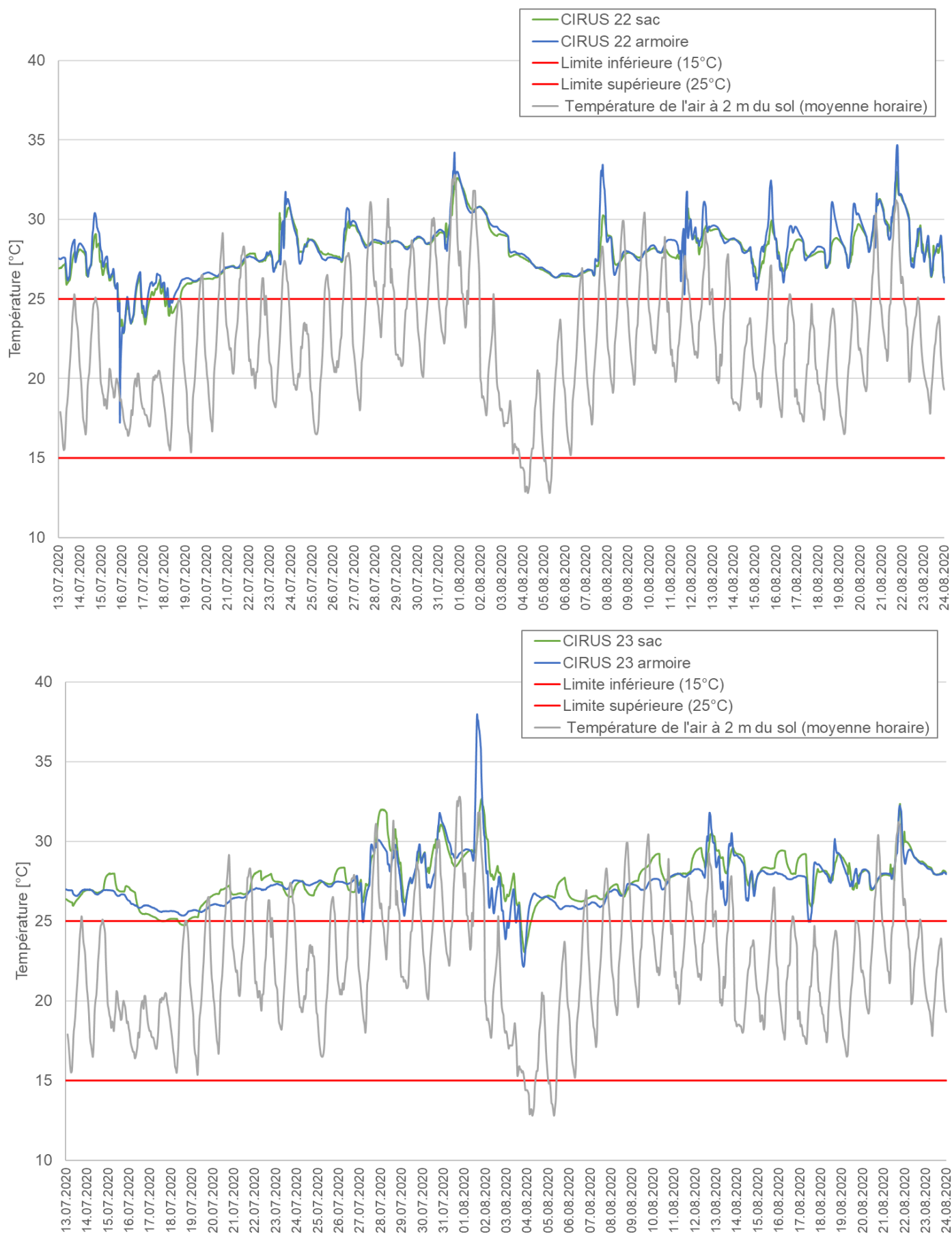


Figure 23 : Évolution des températures des ambulances (CIRUS 22 et 23) et météorologiques en fonction du temps entre le 13.07.2020 00h et le 24.08.2020 (phase 2)

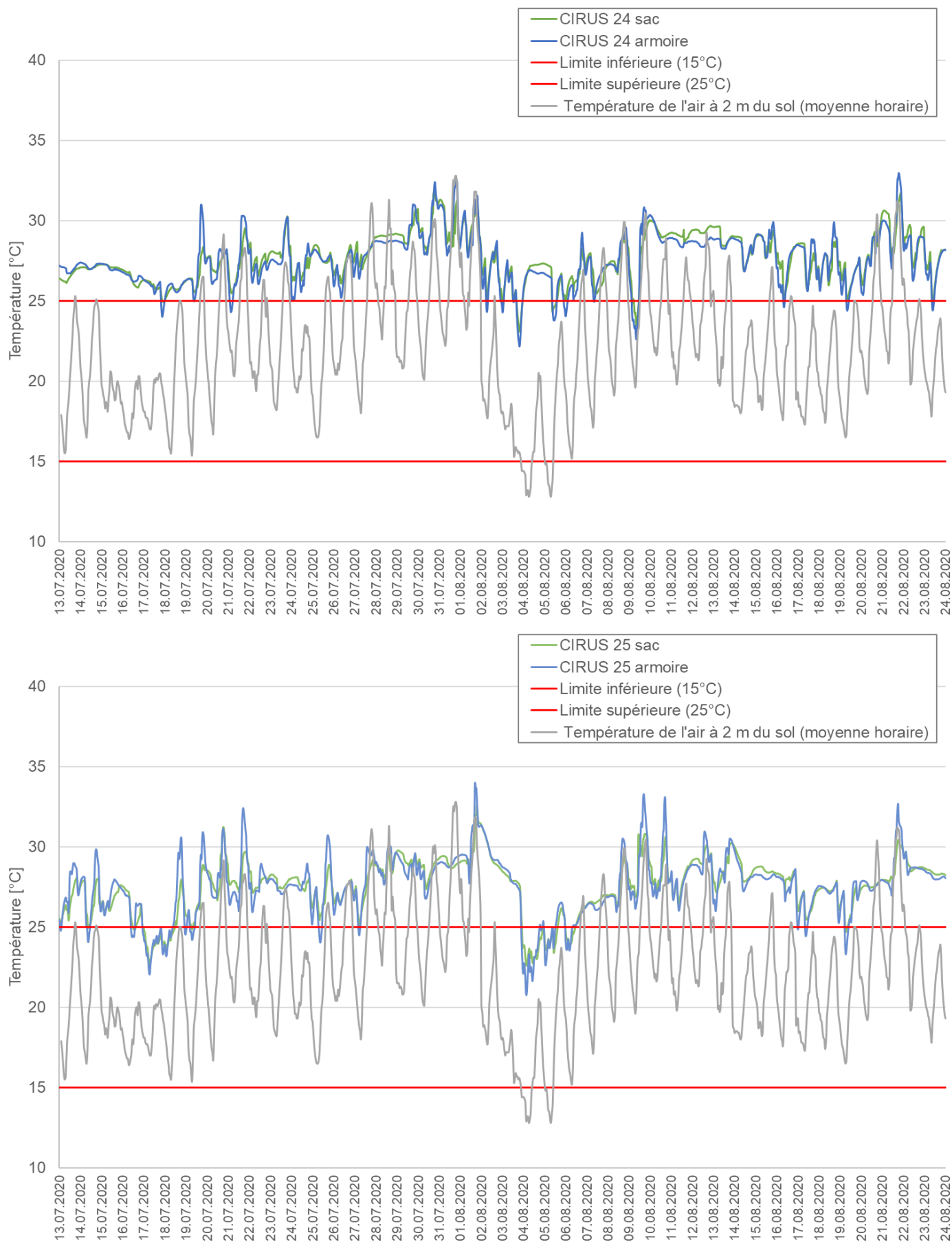


Figure 24: Évolution des températures des ambulances (CIRUS 24 et 25) et météorologiques en fonction du temps entre le 13.07.2020 00h et le 24.08.2020 (phase 2)

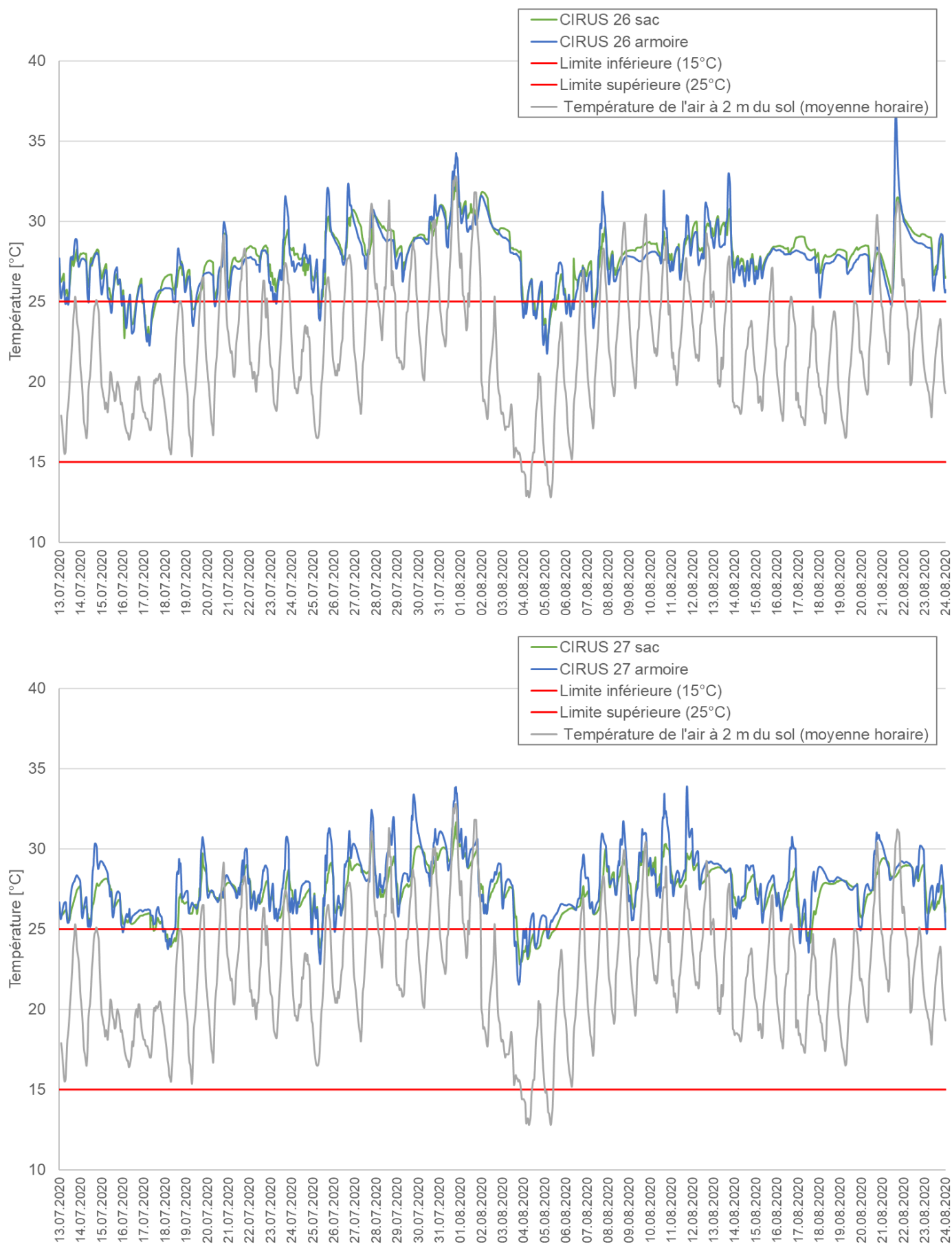


Figure 25 : Évolution des températures des ambulances (CIRUS 26 et 27) et météorologiques en fonction du temps entre le 13.07.2020 00h et le 24.08.2020 (phase 2)

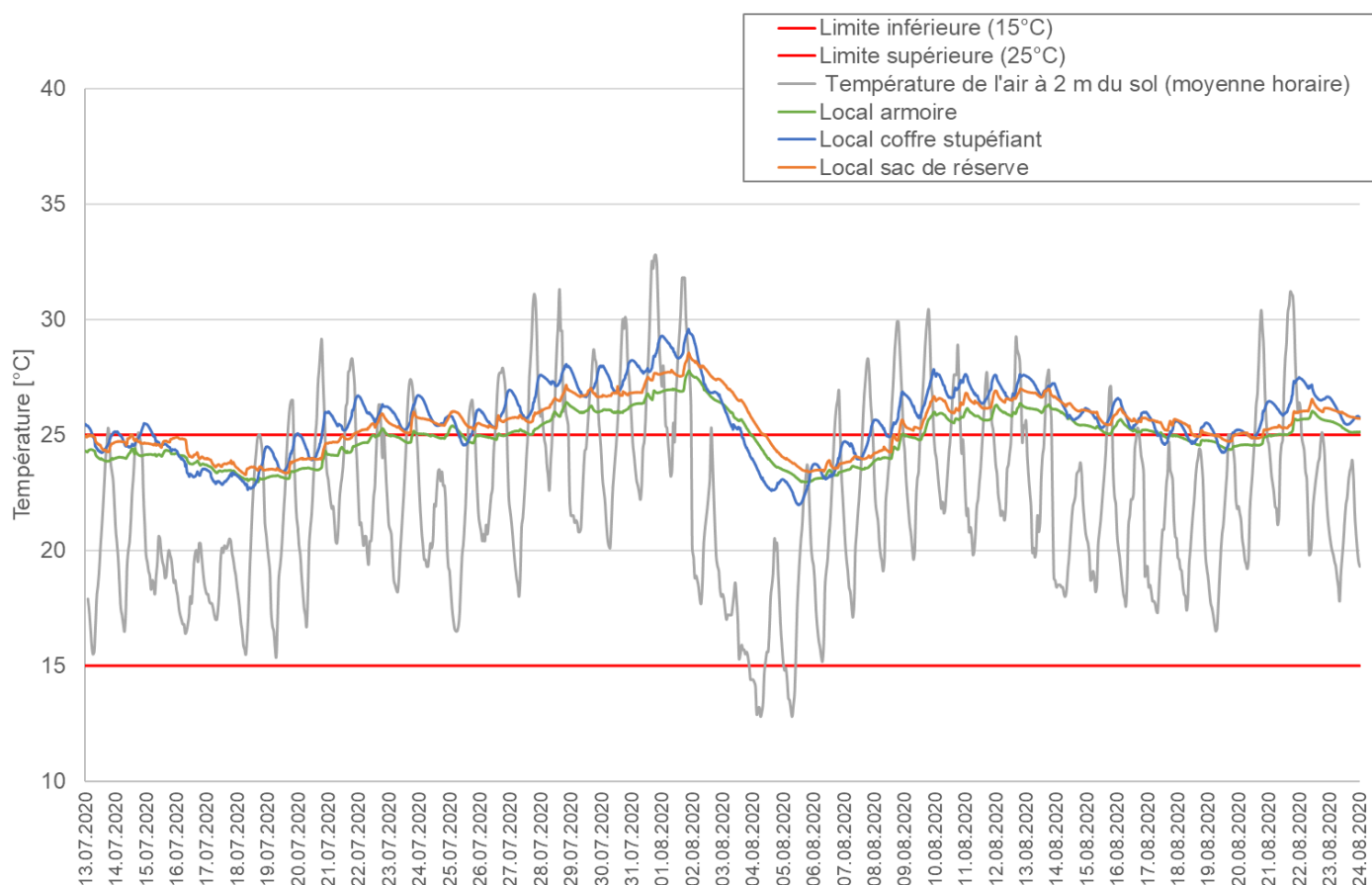


Figure 26: Évolution des températures du local de stockage du SPSL et météorologiques en fonction du temps entre le 13.07.2020 00h et le 24.08.2020 (phase 2)

La phase 2 permet de conclure sur le non-respect des conditions de stockage recommandées par les fabricants pendant les six semaines de relevés au SPSL en juillet et août 2020.

Les températures des ambulances et des locaux sont supérieures à l'intervalle de 15-25°C avec des valeurs maximales absolue atteignant 38.0°C et 29.6°C respectivement. Les exceptions de stockage relevées lors de la phase 1 (clonazépam et midazolam) doivent être évaluée spécifiquement puisque les températures dans les ambulances ont été supérieures à 30°C entre 2 et 6 jours cumulés.

En appliquant la définition de température ambiante contrôlée de l'USP-NF aux ambulances, celle-ci n'a pas été respectée en raison des températures moyennes cinétiques supérieures à 25°C (27.6-28.3°C) malgré des écarts de température relevés 15 et 30°C restant inférieurs à 24 heures et aucune température supérieure à 40°C.

2.2.2.2.3 Phase 2bis : Mesures des températures dans le SMUR

En parallèle de la phase 2, la mesure des températures réalisée dans le véhicule d'intervention du SMUR et le local de stockage durant 6 semaines a généré 6'049 points par thermomètres enregistreurs. Pour les 7 emplacements, cela représente 42'343 points de températures. Les données températures sont résumées dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Résumé des températures relevées durant la phase 2bis (relevés SMUR pendant 6 semaines)

Thermomètre enregistreur		Température [°C]						
Numéro	Position	Valeur minimale	Valeur maximale	Stabilité	Moyenne arithmétique	Écart type	Intervalle de confiance 95%	Moyenne cinétique USP-NF
16	Local SMUR armoire	22.6	27.8	5.2	24.9	1.2	0.03	25.0
17	Local SMUR réfrigérateur	8.6	14.1	5.5	10.1	0.7	0.02	10.2
18	Local SMUR sac	22.5	27.1	4.6	24.7	1.0	0.03	24.7
19	VITO 221 sac	22.0	38.9	16.9	28.5	2.1	0.1	28.7
20	VITO 221 sac de réserve	24.0	34.9	10.9	29.0	1.9	0.1	29.2
21	VITO 221 sac airways	22.9	33.8	10.9	26.6	2.4	0.1	26.9
22	VITO 221 sac déchoc	25.2	33.7	8.5	29.4	1.7	0.04	29.5
Total du véhicule		22.0	38.9	16.9	28.4	2.3	0.03	28.6 ± 1.8 (IC95%)
Total des locaux (sans le réfrigérateur)		22.5	27.8	5.2	24.8	1.1	0.02	24.8 ± 1.4 (IC95%)
Total (sans le réfrigérateur)		22.0	38.9	16.9	27.2	2.6	0.03	27.3 ± 2.2 (IC95%)
Température de l'air à 2 m du sol (Pully, (9))		12.8	32.8	N.A.	22.1	3.9	0.2	N.A.

sac : ampoularium présent dans le sac d'intervention

Le sac d'intervention avec l'ampoularium a montré un maximum absolu à 38.9°C qui a eu lieu le 7 août en fin de journée. C'est aussi ce sac qui montre la plus forte variation entre ses valeurs extrêmes avec une différence observée de 16.9°C. Le sac de stockage du véhicule le plus chaud en moyenne était le sac de « déchocage » avec 29.4 ± 0.04°C.

Les températures relevées dans les différents emplacements de l'unique véhicule du SMUR étaient plus élevées que celles relevées dans les ambulances du SPSL. En moyenne, la température du véhicule était de 28.4 ± 0.03°C alors que les véhicules SPSL présentaient une moyenne de 27.7 ± 0.2°C.

Le local de stockage a subi des variations des températures avec un maximum à 27.8°C et une température moyenne de 24.8 ± 0.02°C.

Les températures relevées dans le réfrigérateur étaient supérieures à l'intervalle de température attendu (2-8°C, valeur de consigne 5°C) avec une moyenne à 10.1 ± 0.02°C dont un maximum absolu à 14.1°C.

L'évaluation des dépassements de l'intervalle recommandé de 15-25°C pour le véhicule et le local à l'exception du réfrigérateur est présenté à la Figure 27.

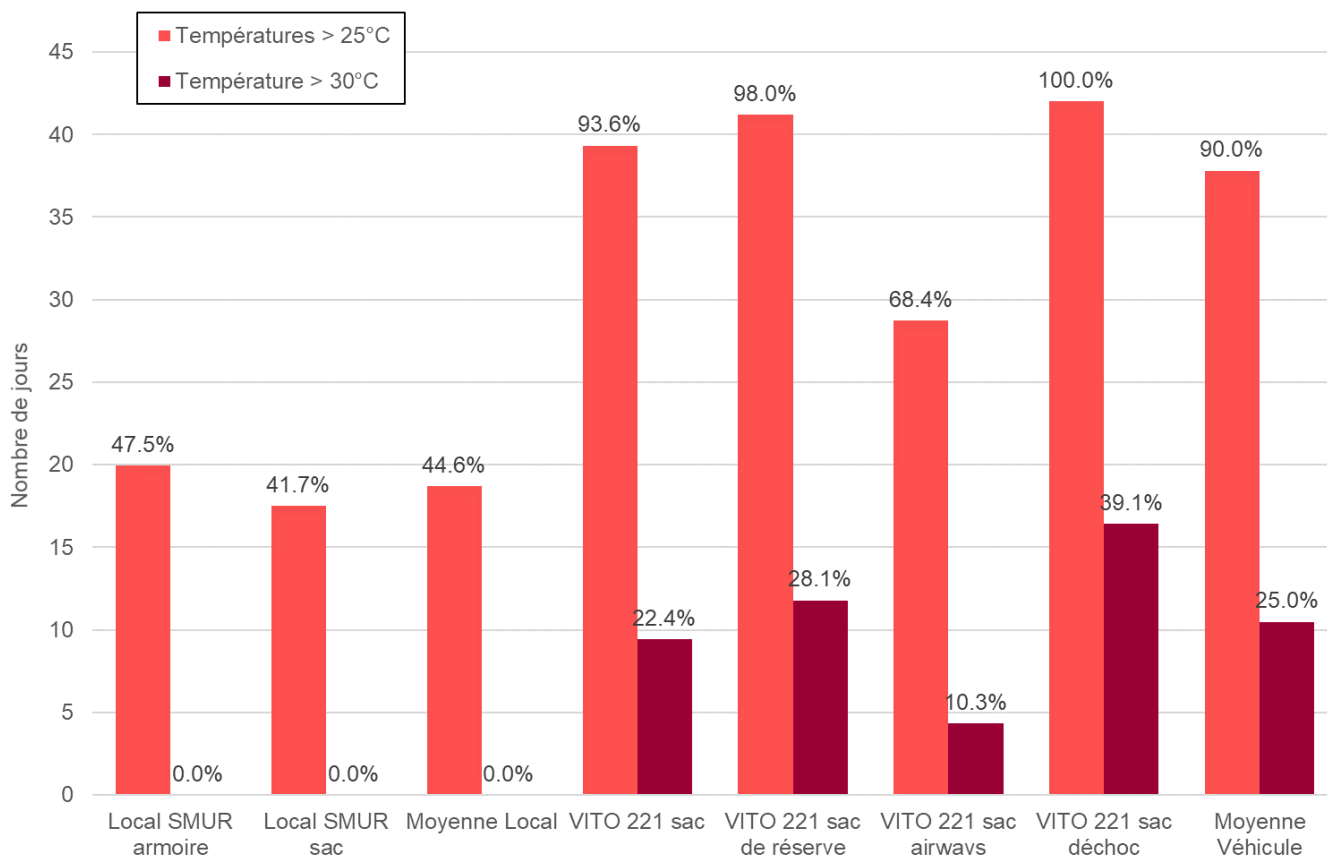


Figure 27: Températures supérieure à 25°C et 30°C relevées dans le véhicule et le local du SMUR entre le 13.07.2020 et le 24.08.2020 (phase 2bis relevé)

Avec 100% de dépassement de l'intervalle de stockage recommandé, le sac de déchocage était l'emplacement dont les températures relevées ont toujours été supérieures à 25°C et durant 16 jours cumulés supérieurs à 30°C.

Trois emplacements pour médicaments du véhicule d'intervention présentent des températures hors de l'intervalle recommandé (15-25°C) durant 90% du temps (38 jours sur 42). Les mêmes emplacements ont des températures dépassant 30°C pendant 25% du temps en moyenne ce qui représente 10 jours cumulés parmi les 42. Il est intéressant de noter que le sac airways a présenté des températures supérieures à 25°C et 30°C seulement 68.4 et 10.3% du temps de mesure. Une rotation d'un sac de réserve Airways a eu lieu en cours de mesure.

Au sein du local de stockage SMUR, les dépassements de températures supérieurs à 25°C sont moins important que ceux du SPSL avec une moyenne de 45% de temps supérieur à 25°C (19 jours sur 42) contre 60% pour le SPSL (26 jours sur 42).

L'évolution des températures relevées dans le véhicule d'intervention et le local du SMUR en fonction du temps sont représentées à la Figure 28 (page 84).

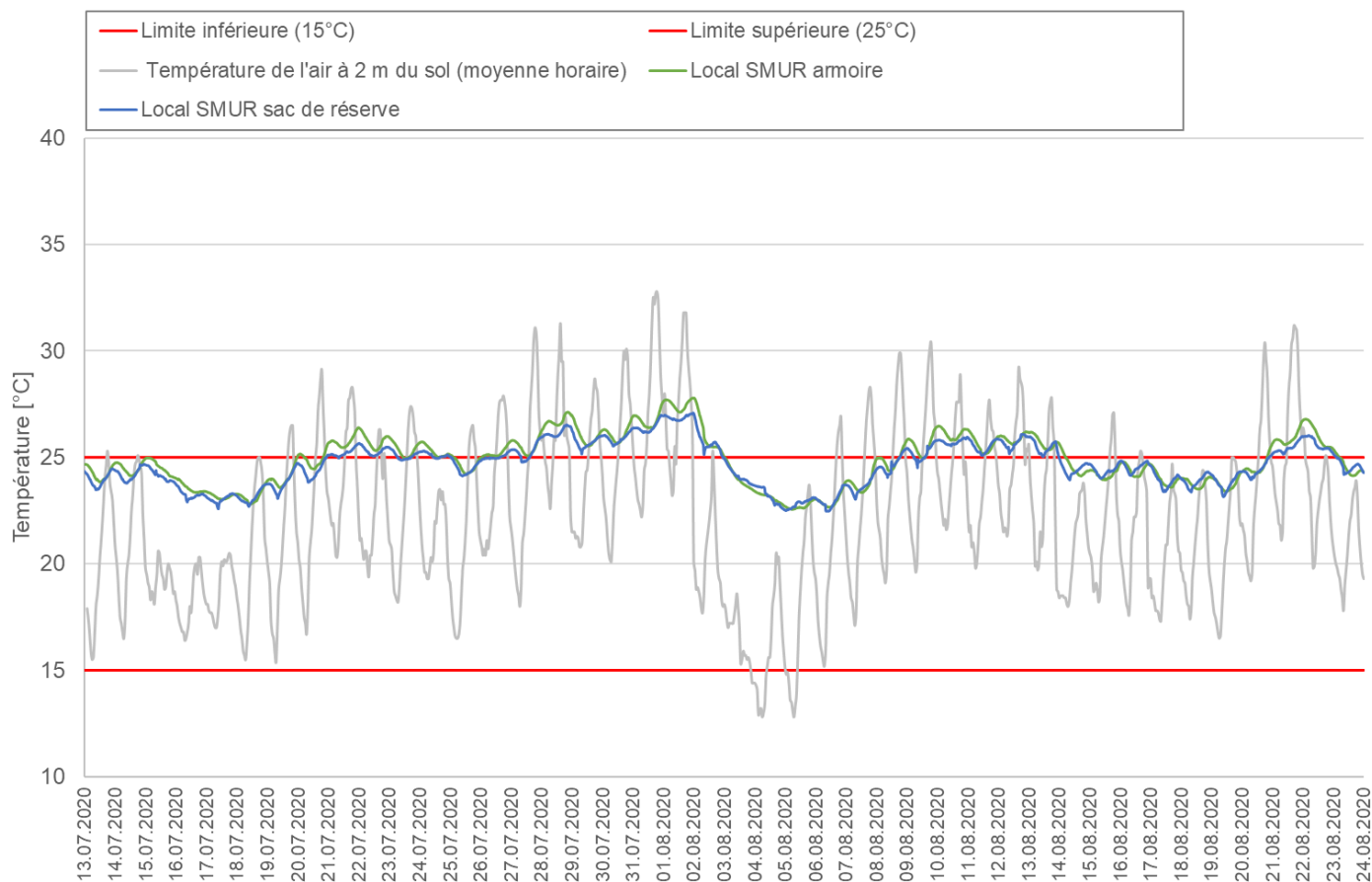
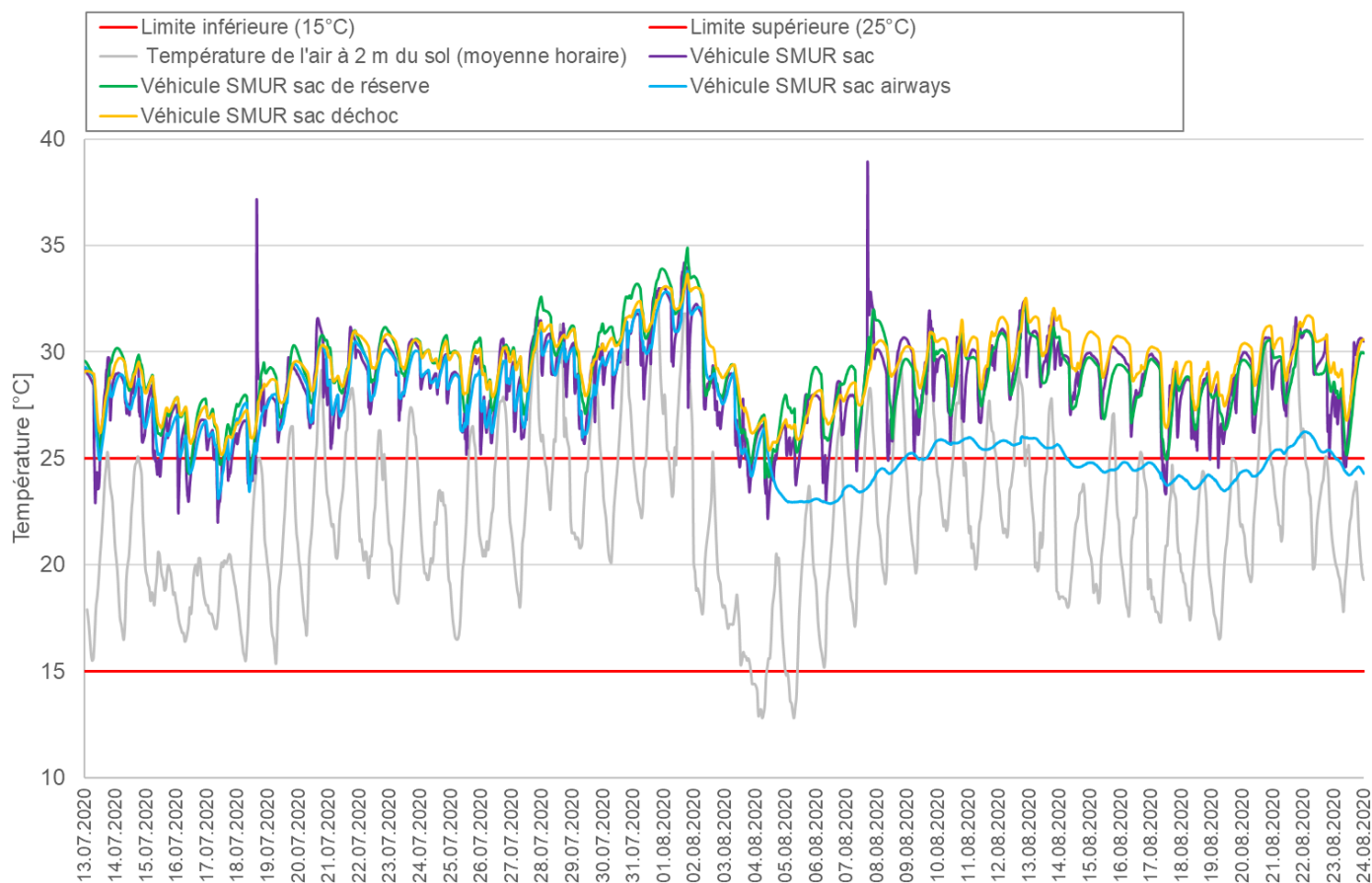


Figure 28 : Évolution des températures du véhicule et du local SMUR et météorologiques en fonction du temps entre le 13.07.2020 00h et le 24.08.2020 (phase 2bis)

Les courbes de températures météorologiques et dans le véhicule évoluaient similairement selon les variations diurnes et saisonnières de la température ambiante météorologique. En outre, le moment de la rotation du sac airways est mis en évidence à la Figure 28 (page 84) par des températures nettement diminuées dès le 4 août 2020. Ce changement est confirmé aussi par la température moyenne qui était inférieure par rapport aux autres sacs présents dans les véhicules.

La Figure 29 représente l'évolution des températures du réfrigérateur et météorologique en fonction du temps.

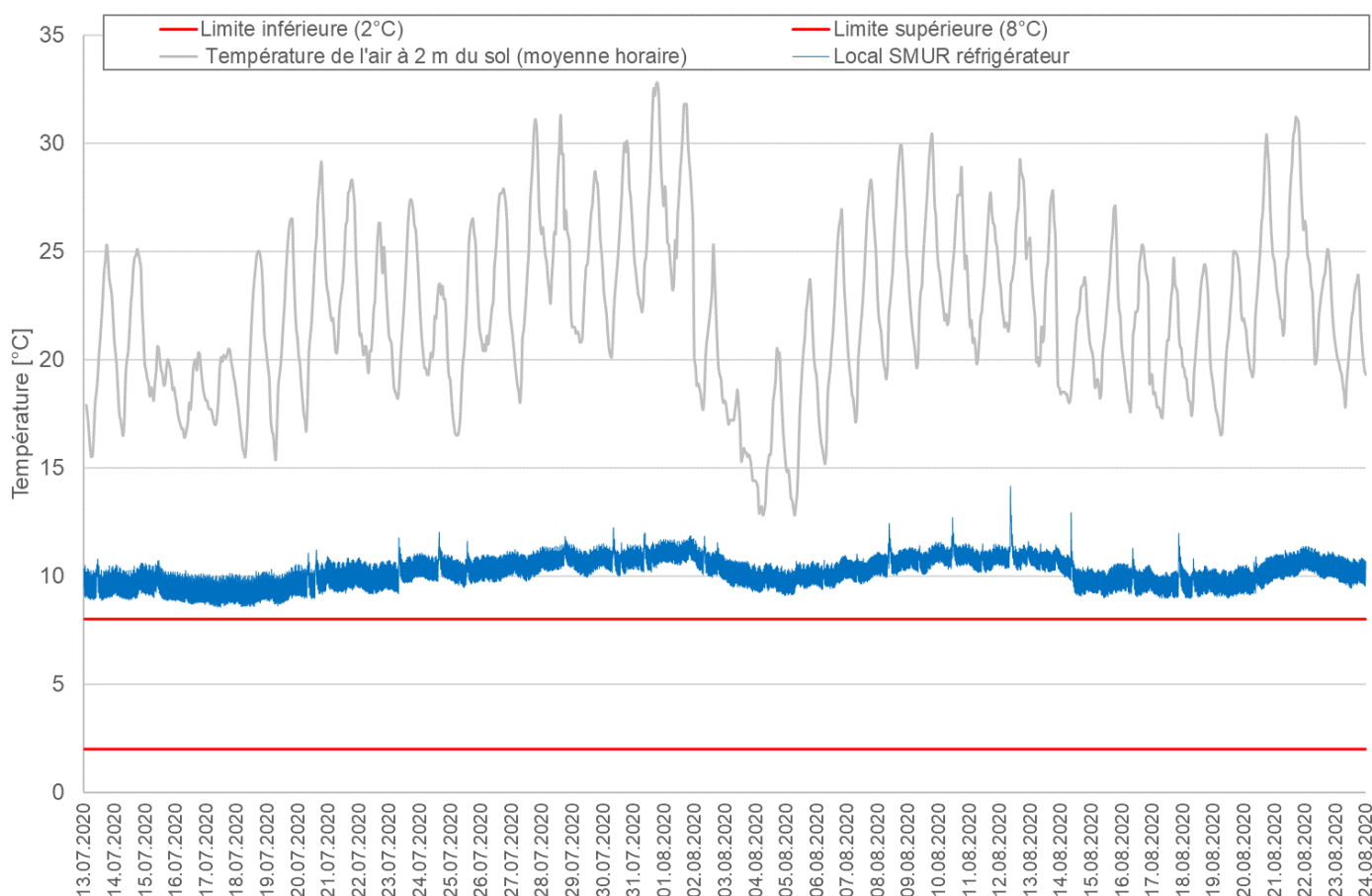


Figure 29: Évolution des températures du réfrigérateur de stockage et météorologique en fonction du temps entre le 13.07.2020 00h et le 24.08.2020 (phase 2bis)

Les températures relevées dans le réfrigérateur utilisé pour le stockage de produits thérapeutiques sont supérieures à l'intervalle recommandé (2-8°C) et la température moyenne ($10.2 \pm 0.01^\circ\text{C}$). Cette température a évolué en fonction du temps dans un intervalle compris entre 8.6 à 14.1°C. Il s'agit d'un réfrigérateur alimentaire qui présentait un dérèglement interne sans suivi de la température. En outre, l'utilisation de réfrigérateur alimentaire n'est pas recommandée pour le stockage de médicaments par l'absence de ventilation au sein de l'enceinte empêchant un brassage de l'air avec le risque de créer des points chauds et froids plus importants (141,142).

Durant les six semaines de relevés au SMUR, le non-respect des instructions de stockage des firmes pharmaceutique (15-25°C) a été mis en évidence avec des températures moyennes du véhicule à $28.4 \pm 0.03^{\circ}\text{C}$, du local à $24.8 \pm 0.02^{\circ}\text{C}$ ainsi que dans le réfrigérateur ($10.2 \pm 0.01^{\circ}\text{C} > \text{valeur cible } 5 \pm 3^{\circ}\text{C}$).

2.2.2.2.4 Phase 3 : Étalonnage post-mesures des enregistreurs

Après les deux phases de relevé, la phase d'étalonnage post-mesure s'est déroulé sur 48 heures. Chaque enregistreur de température Testo® a généré 97 points de températures et pour les 22 instruments, le nombre total de points est de 2'134. Le thermomètre enregistreur de la chambre froide Evisense® a généré 193 points. Les données températures sont résumées dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Résumés des températures relevées durant la phase 3

Thermomètre enregistreur		Température [°C]					Coefficient de variation [%]
		Valeur minimale	Valeur maximale	Moyenne arithmétique	Écart type	Intervalle de confiance 95%	
Testo®	1	4.95	5.99	5.52	0.32	0.06	5.8%
	2	5.01	5.98	5.52	0.27	0.05	4.9%
	3	5.16	5.84	5.49	0.19	0.04	3.5%
	4	5.20	5.62	5.43	0.11	0.02	2.0%
	5	5.38	5.81	5.59	0.12	0.02	2.1%
	6	5.05	5.93	5.51	0.24	0.05	4.4%
	7	5.24	5.69	5.47	0.11	0.02	2.0%
	8	5.19	5.69	5.45	0.13	0.03	2.3%
	9	5.06	5.99	5.56	0.27	0.06	4.9%
	10	5.23	5.71	5.48	0.12	0.02	2.1%
	11	5.32	5.78	5.56	0.12	0.02	2.2%
	12	4.86	5.98	5.44	0.33	0.07	6.1%
	13	5.27	5.77	5.51	0.14	0.03	2.4%
	14	5.28	5.80	5.54	0.14	0.03	2.4%
	15	5.34	5.80	5.57	0.12	0.02	2.2%
	16	5.04	5.96	5.51	0.26	0.05	4.7%
	17	5.24	5.74	5.48	0.13	0.03	2.3%
	18	4.95	5.99	5.51	0.31	0.06	5.7%
	19	5.32	5.81	5.58	0.12	0.02	2.2%
	20	5.13	5.78	5.49	0.15	0.03	2.8%
	21	5.24	5.79	5.51	0.13	0.03	2.4%
	22	5.00	5.99	5.53	0.29	0.06	5.2%
Sonde chambre froide (Evisense®)		4.20	6.40	5.47	0.47	0.07	8.7%

Les moyennes $\pm$ IC95% des températures relevées par les 22 thermomètres enregistreurs Testo® sont compris entre $5.44 \pm 0.07^\circ\text{C}$ et $5.59 \pm 0.05^\circ\text{C}$ (IC95%) avec des écart-types entre 0.11 et 0.33. Cette dispersion correspond à des coefficients de variation entre 2.0 et 6.1%.

La sonde Evisense® de référence pour un des points de froid de la chambre froide a relevé une température moyenne à $5.47 \pm 0.07^\circ\text{C}$ (IC95%) avec un écart-type de 0.47 et un coefficient de variation de 8.7%.

Une représentation graphique des moyennes des thermomètres enregistreurs Testo® et de la sonde de référence Evisense® est illustrée à la Figure 30.

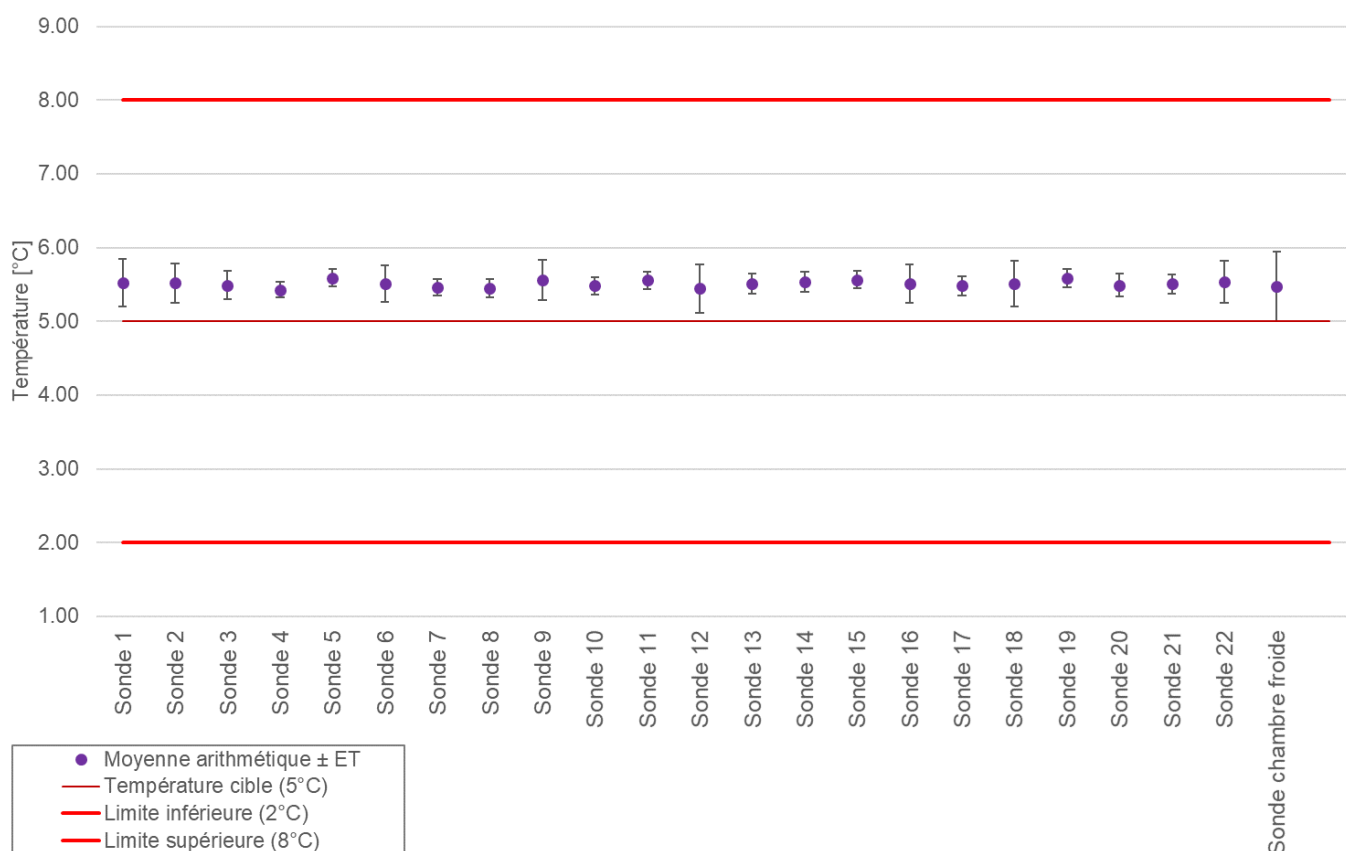


Figure 30 : Moyennes de température des différents thermomètres enregistreurs Testo® et Evisense® durant la phase 3

Les températures de chaque enregistreur Testo® tendaient vers la valeur de consigne de la chambre froide (5.00°C) avec des coefficients de variations entre 2.0 et 6.1%. A l'aide de cet étalonnage réalisé *a posteriori*, il était possible d'affirmer que les températures relevées lors des phases 1, 2 et 2bis sont considéré comme fidèles et exacts.

2.3 Discussion générale

Les pratiques pré-hospitalières de gestion des médicaments ainsi que leur impact ont été évaluées à Lausanne en 2020. Il s'agissait de définir l'assortiment en médicaments de chacun des services, la manière dont ces produits sont consommés et l'adéquation des conditions de conservation c'est-à-dire le respect des instructions de stockage.

Au SPSL, 31 médicaments font partie de l'inventaire de chaque ambulance. Ces produits sont répartis dans une armoire à ampoules, un ampoularium au sein d'un des sacs utilisés lors des interventions sur le terrain, et de deux compartiments à poches de perfusion dont l'un est thermostaté à 39-40°C. Le fentanyl est le médicament le plus consommé annuellement au SPSL. En 2018 et 2019, il représenta 30% des commandes exprimées en emballages et plus de 50% des commandes exprimées par unités. Le médicament le plus cher était la naloxone (129.85 CHF) et il s'agissait aussi la spécialité la plus présente au sein des lieux de stockage. Enfin, l'auto-injecteur d'adrénaline représenta la spécialité par plus coûteuse par sa consommation annuelle et son prix public. Tous les médicaments de l'assortiment proviennent de la Pharmacie centrale du CHUV et avant de remplir les des ambulances, ils sont entreposés dans un local de stockage intermédiaire. Ce local conserve tous les équipements consommables utilisés dans les ambulances dont les médicaments. Ces derniers sont conservés soit dans une armoire à médicament, soit un coffre de stupéfiant ou soit dans un sac de réserve avec un ampoularium entièrement doté.

Par sa nature de service de secours médicalisé, le SMUR possède un assortiment plus important de médicaments : plus de 61 spécialités ont été identifiées. Le véhicule du SMUR contient différents emplacements pour les produits nécessaires lors de prise en charge médicalisée dont cinq pour les médicaments. Ces différents sacs sont approvisionnés depuis un local de stockage au CHUV. Au sein de ce local, quatre lieux de stockage ont été identifiés : une armoire à médicament qui contient un coffre de stupéfiant, un réfrigérateur alimentaire ainsi qu'un sac de réserve.

En se basant sur les BPD ainsi que les référentiels métiers de la pharmacie hospitalière (6,13), il est possible d'affirmer que les activités de logistique pharmaceutique réalisée en pré-hospitalier sont en partie adéquates, bien organisées et sûres. Néanmoins, certains éléments de BPD sont absents et/ou pourraient être améliorés. Il s'agit notamment du suivi de la température, de la réalisation d'une gestion du stock plus précise (6,13,134).

Lors des observations, certaines situations ont pu être identifiées au SPSL comme à risque d'erreur médicamenteuse : la présence de plusieurs dosage et formes d'une substance active et la présence de médicaments « look-alike » à proximité (49,133,143). D'autres situations à risques spécifiques au pré-hospitalier existent et ont été décrites lors d'audits par Kupas et al.(133). Il s'agissait par exemple de la présence de médicaments nécessitant une reconstitution avant administration,

la conservation côte-à-côte de médicaments utilisés fréquemment et rarement, la présence de produits de la même classe pharmaceutique dans le même sac d'intervention, l'accès « facilité » aux opiacés avec un risque augmenté de diversion et de vol, la non standardisation du contenu des sacs d'intervention entre les différents services d'ambulances ou encore la présence de médicaments périmés.

Les recommandations de stockage des médicaments de l'assortiment du SPSL et du SMUR ont été extraites et pour la majorité des médicaments présents à bord, ils doivent être entreposés entre 15 et 25°C. Certains présentent des intervalles de conservation différents de 15-25°C notamment entre 15-30°C (midazolam et flumazénil) ou une température inférieure à 25°C (glucose, gluconate de calcium, hydroxycobalamine) ou 30°C (clonazépam, labétalol, phényléphrine et salbutamol). D'autres produits doivent être conservés au réfrigérateur (2-8°C) comme le glucagon, l'octréotide, le suxaméthonium, l'oxytocine et le rocuronium (les 4 derniers sont présents uniquement au SMUR). L'absence de réfrigérateur entraîne un stockage à température ambiante avec des délais de péremption raccourcis. Après un contact avec les firmes pharmaceutiques, certaines informations complémentaires ont pu être obtenues. Par exemple, l'intervalle 15-25°C de certaines substances peut être allongé à 2-30°C comme pour les Epipen®/-Junior®, le Rivotril® et la Naloxon Orpha®. Il faut noter qu'aucune des réponses de l'industrie pharmaceutique suisse ne fait mention de la température moyenne cinétique pour l'évaluation de la température lors de stockage et d'éventuelles excursions hors recommandation.

Pour évaluer la température de stockage dans les véhicules, 22 enregistreurs de températures ont été utilisés durant deux mois. Au cours de la première phase de cartographie, la température moyenne du véhicule était $25.8 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ (IC95%) durant 48 heures. En reliant l'évolution des températures en fonction du temps mais aussi de l'état et du positionnement du véhicule, différents facteurs ont pu être mis en évidence. Par exemple, lors de ses déplacements, l'ambulance du SPSL a tendance à se refroidir par brassage de l'air. Mais un délai de 5 minutes a été nécessaire pour que ce refroidissement soit effectif. Au sein du véhicule, plusieurs points chauds et froids ont été identifiés notamment au niveau des portes avec des différences de températures de 17.6°C . Les différences des températures moyennes des parties avant, milieu et arrière de l'ambulance restent inférieures à 1°C .

Hormis une modélisation dynamique de la température d'une cabine interne d'un véhicule réalisée par Horak et al. (4), aucune cartographie de la température en conditions réelles d'un véhicule pré-hospitalier n'a été retrouvée dans la littérature à ce jour. Il s'agit d'un procédé réalisé dans des enceintes climatiques ou thermostatique. Son usage adapté a permis d'étudier le comportement de la température dans le véhicule et les différentes influences externes (telles que diurnes ou saisonnière).

Durant la seconde phase des relevés, les températures de tous lieux de stockage des médicaments du SPSL et du SMUR ont été mesurées durant six semaines. Les températures moyennes de tous les véhicules étaient $27.7 \pm 0.01^{\circ}\text{C}$ au SPSL et $28.4 \pm 0.03^{\circ}\text{C}$ au SMUR avec des maxima à 38.0°C et 38.9°C respectivement. De plus, des températures au-delà de l'intervalle recommandé de $15\text{-}25^{\circ}\text{C}$ ont été mesurées durant 94.1% et 90.0% du temps total de mesure au SPSL et au SMUR ainsi qu'au-delà de 30°C durant 7.5% et 25.0% du temps total. Ces températures sont influencées par plusieurs facteurs comme la température météorologique ($22.1 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$) qui varie au cours d'une journée ainsi qu'en fonction de l'ensoleillement ainsi que de l'utilisation du véhicule. Dans les deux locaux de stockage intermédiaire, les températures moyennes étaient de $25.3 \pm 0.02^{\circ}\text{C}$ et $24.8 \pm 0.02^{\circ}\text{C}$ respectivement pour le SPSL et le SMUR. Les températures de ces locaux dépassaient 25°C durant 60.0% et 44.6% du temps de mesure (SPSL et SMUR).

Lors la revue de la littérature effectuée, différentes méthodologies et présentation des résultats ont été décrites. Un élément essentiel pour ces études de relevés de température est le contexte de mesure : dans quel climat et durant quelle saison ont eu lieu les relevés. Il sera par exemple difficile de comparer nos données de températures avec celles relevées en 2013 par Tantivesruangdet (92) réalisé en Thaïlande dans un climat tropical avec une alternance de saisons pluvieuse et chaude. Ensuite, le type de véhicule (terrestre médicalisé, non médicalisé, aérien), l'usage du véhicule (nombre d'interventions par jour), l'emplacement habituel du véhicule (à l'extérieur dans un lieu ensoleillé ou ombragé ou dans un garage avec ou sans contrôle climatique) sont des éléments à évaluer les méthodes des publications si elles y figurent. Notre étude s'est déroulée à l'été 2020 dans des véhicules terrestres médicalisés (6.5 interventions en moyenne par jour) et non médicalisés (3.5 interventions en moyenne par jour), dans un périmètre urbain et avec un stationnement interne dans un garage (avec un chauffage en hiver mais sans climatisation en été). Le climat de Lausanne appartient à la classe I (24,25).

Parmi les études avec un contexte de mesure similaire, Allegra et al. (35) a retrouvé au New Jersey (USA) des températures maximales de 44.8°C , 38.4°C , 40.4°C et 58.3°C dans des véhicules stationnés dans des garages ventilés, abrité ou sur un parking. Durant trois mois, entre 14 et 29% des températures relevées étaient supérieures à 30°C . Cairns et al (77) releva en 1999 des températures maximales atteignant 38.6°C dans des véhicules urbains du Colorado (USA) avec une température moyenne cinétique de 23.6°C . Helm et al. (83) mesura à Ulm (Allemagne) en 2003 des valeurs de températures allant jusqu'à 50.6°C dans des véhicules pré-hospitalier et supérieures à 25°C entre 32 et 45% du temps. Ouaziz (84) releva à Montpellier (France) un maximum de 49°C dans d'un véhicule d'intervention ainsi que des températures supérieures à 25°C entre 58.9 et 87.2% du temps en 2004. Après une mesure durant une année, Brown et al. (82) retrouva à New York et en Oregon (USA) des maxima de températures à

38.3°C et 36.4°C avec des températures moyennes cinétiques MKT entre 18.63 et 21.53°C. Les températures genevoises (Suisse) de François et al. (125,126) en 2012 et 2013 ont été jusqu'à 46.1°C avec des valeurs moyennes pour le véhicule à $26.4 \pm 2.5^\circ\text{C}$ et pour la trousse sanitaire à $27.4 \pm 2.0^\circ\text{C}$.

Nos valeurs de températures mesurées à l'été 2020 exprimées en moyennes ou en maximas sont similaires à celles retrouvées dans la littérature pour des ambulances fonctionnant en été dans un milieu urbain. Il faut noter que la proportion de temps passé à une température supérieure à 25°C ou 30°C est plus importante dans notre cas. Cette valeur est relative et dépend de la durée de mesure, qui était de 6 semaines pour nos relevés.

En outre, le matériel employé pour les relevés des températures doit être étudié pour effectuer une comparaison pertinente. En effet, parmi les 21 études retrouvées, plusieurs modèles de thermomètres enregistreurs ont été utilisés avec différents paramètres de mesures (durée de mesure, fréquence de mesure) ainsi que leur localisation dans les véhicules (thermomètre unique ou plusieurs thermomètres dans le véhicule). Il est intéressant de noter que Helm et al.(83) ont relevé les température avec un thermomètre enregistreur Testo® dont le capteur n'était pas à l'air libre mais dans un ampoule de NaCl 0.9% remplie. L'utilisation de ce modèle a permis de prendre en compte l'inertie thermique du liquide et pour mieux refléter les changements de températures du médicament liquide par rapport aux changements de la température de l'air (141). Cette notion d'inertie est essentielle dans l'évaluation de la chaîne du froid car elle représente « l'aptitude d'un produit à se réchauffer » et dépend de la masse du produit ainsi que de son poids en eau (141,142).

Dans notre étude, nous avons utilisé des thermomètres enregistreurs avec un capteur interne type thermistance. L'internalisation du capteur a été décidée comme primordiale pour garantir l'étanchéité du thermomètre enregistreur. Celle-ci est indiquée par l'indice de protection IP qui était IP 67 pour les thermomètres 184 T3 (Testo®, c.-à-d. étanche à l'eau et à la poussière (144)). La nature du capteur de la température et l'étanchéité du thermomètre conditionnent un autre paramètre de mesure: le temps de réponse. Le thermomètre 184 T3 un temps de réponse à 90% de 30 minutes. Il s'agit du temps nécessaire pour mesurer un pourcentage de différence entre deux températures (29,145). L'utilisation d'un thermomètre similaire à celui de Helm et al.(83) aurait permis de réduire ce temps de réponse. Les fréquences de relevées choisies étaient de une fois toutes les minutes et de une fois toutes les 10 minutes pour la phase 1 et 2 respectivement. Les normes (135–137) n'indiquent pas de fréquences précises à utiliser mais leur choix doit être pertinent avec la durée des relevés ainsi que le temps de réponse, dans notre cas 48 heures et six semaines.

Concernant l'expression des résultats, la température a été exprimée par de multiples paramètres. Il s'agit des valeurs minimales et maximales absolue ou moyennes, de la température moyenne arithmétique accompagnée de sa dispersion exprimée par un écart-type ou un intervalle de confiance à 95%, de la plage de variation de la température, de la proportion de temps au-delà ou en deçà d'une température et la température moyenne cinétique. Pour cette dernière, la plupart des études américaines de relevées de température pré-hospitalier ont utilisé ce paramètre. En effet, il est lié à la notion de température ambiante contrôlée qui doit être suivie par la mise en place de thermomètres enregistreurs dans les véhicules pré-hospitalier comme précisé au chapitre 1079 de l'USP-NF. La pharmacopée américaine considère les véhicules pré-hospitaliers comme faisant partie de la chaîne d'approvisionnement des médicaments et toutes les précautions doivent y être prises et analysées dans le but de maintenir la qualité, l'intégrité et la sécurité de chaque produit transporté.

Lors de notre étude, les températures moyennes arithmétiques et cinétiques ont été calculées et présentent des différences inférieures à 1°C. La température moyenne cinétique a été utilisée pour évaluer si les ambulances et les locaux de stockage respectait les critères de température ambiante contrôlée de l'USP-NF, ce qui n'est pas le cas. Les fluctuations de températures sont trop importantes et le stockage est considéré comme inadéquat pour des médicaments devant être conservés à température ambiante contrôlée (33,34).

A la suite des relevés pré-hospitaliers, plusieurs recommandations ont été émises concernant la conservation de médicaments au sein des véhicules selon les conditions de conservation des médicaments transportés. Elles sont les suivantes :

- Choix de principes actifs adaptés : éviter les médicaments thermolabiles, les formes dispersées (par exemple les émulsions) ou les substances avec une solubilité faible (83,84,86,103,124).
- Véhicule pré-hospitalier
 - Protection isolante thermique efficace (4,86)
 - Analyse de risque de la présence de chauffage à proximité des médicaments (90)
 - Équipement de stockage avec une régulation de la température
 - Passive : boîte isolante et pains de glace eutectiques pour garder la température constante (121–123)
 - Active : boîte avec température régulée activement ou réfrigérateur (35,80,81,83,86,93,102) avec un suivi de la température en continu (101)
 - Suivi de la température dans le véhicule (80,81,86,95,122,124)
 - Utilisation d'indicateurs thermochimiques sur les médicaments (1,2)
- Local de stockage et garage: suivi de la température (84,86,101)

Concernant l'utilisation des glacières, plusieurs études ont évalué spécifiquement leurs performances en pré-hospitalier afin de valider leur utilisation similairement à François et al.(125,126).

La glacière utilisée par Kane et al. (146) a permis de conserver des solutés de perfusion (NaCl 0.9%) à 4°C durant 12 heures avec 3 blocs de glaces dans des ambulances en Pennsylvanie (USA). Cette solution est adéquate pour leurs besoins mais il faut de noter que des températures mesurées initialement sont inférieures à zéro (-4°C) avec maximas entre 9 et 13°C relevés après 12 heures. En Afrique du Sud, pour évaluer le transport de poches de sang entre 1 et 6°C durant 2 heures, Stein et al. (147) a obtenu des températures entre 2.6 et 5.9°C considéré comme inadéquat car un tiers des températures étaient supérieures à 6°C en été. L'évaluation de Wallace (148) a mis en évidence les performance d'une glacière avec des parois congelables pour transporter des médicaments dans un hélicoptère australien durant 15 heures. Les températures mesurées étaient considérées comme adéquate car entre 2.91 et 7.25°C avec des moyennes allant de 2.27 à 4.26°C. En Ohio (USA), Clancy et al. (149) ont conclu que les glacières avec des pains de glacières étaient inadéquates pour le transport de médicaments dans des hélicoptères en raison de températures initiale relevées inférieures à 0 (entre -3.9 et -12.9°C).

Dans le milieu vétérinaire, Horak et al. (4) a comparé différents types de boîtes passive ou active pour la conservation des médicaments entre 2 et 8°C et 2 et 25°C dans des véhicules de vétérinaire. Il est important de noter que chaque glacière possède différentes performances thermiques en fonction de sa taille, son matériau, son pouvoir d'isolation, les produits de remplissage et le degré de remplissage. Ainsi, des recommandations pour l'utilisation de glacières durant 12 heures dans véhicules sont les suivantes :

- Avant le transfert dans la boîte de stockage, les médicaments doivent être pré-conditionné thermiquement (à la température recommandée)
- Augmenter le taux de remplissage des boîtes à l'aide de bouteille d'eau pré-conditionnée thermiquement ou de pack thermiques mais sans les congeler (<0°C) pour éviter le gel des médicaments à leur contact
- Ouvrir la boîte seulement en cas de besoin du médicament pour éviter les échange d'air qui risquent d'augmenter la température de la boîte
- Plus la boîte est spacieuse, plus de degré de remplissage est important et plus le « temps de rétention » de la boîte est long
- Positionner la boîte dans un site frais et ventilé, éviter l'exposition directe au soleil
- Suivre la température à l'intérieur de la boîte

Une autre recommandation pour le stockage de médicament dans des véhicules est d'effectuer une rotation des stock plus fréquente (35,81,86,103,122,123). La rotation de stock minimale est à effectuer tous les 12 mois, le mieux à l'automne (83,84,123). Brown et al. (150) ont simulé différents modèles de rotations sur des données de températures relevées durant une année (82). En simulant aléatoire de sortir le sac d'intervention hors du véhicule et le placer dans un local à température ambiante contrôlée durant 24 heures, le taux de températures supérieures à 40°C passe de 39.9% à 22.1% au sein des ambulances.

3 Impact des conditions de stockage sur les médicaments

Une étude de stabilité adaptée a été menée au laboratoire de Contrôle Qualité de la Pharmacie centrale sur des produits sélectionnés en simultané de la phase 2 des relevés de températures.

3.1 Matériel et Méthode

Les différentes conditions d'exposition des médicaments ont été définies sur la base des études de stabilité effectuées en pré-hospitalier et des recommandations de la directive ICH Q1 R2a (18). Les trois conditions d'exposition présentées dans le Tableau 19.

Tableau 19: Conditions d'exposition des médicaments évaluées lors de l'étude de stabilité

Condition	Emplacement	Températures attendues
Ambulance (CIR22, 24 ou 25)	Armoire à ampoules de trois véhicules A l'abri de la lumière	15 – 25°C avec des fluctuations attendues jusqu'à 30-35°C
Pire éventualité	Bloc chauffant A l'abri de la lumière	40°C sans fluctuations
Contrôle (température ambiante)	Armoire du laboratoire de Contrôle Qualité A l'abri de la lumière	15 – 25°C

Les médicaments ont été exposés aux trois différentes conditions pendant 14 jours (J0 – J14) et 28 jours (J0 – J28). Le déroulement de l'exposition des médicaments a été illustré à la Figure 31.

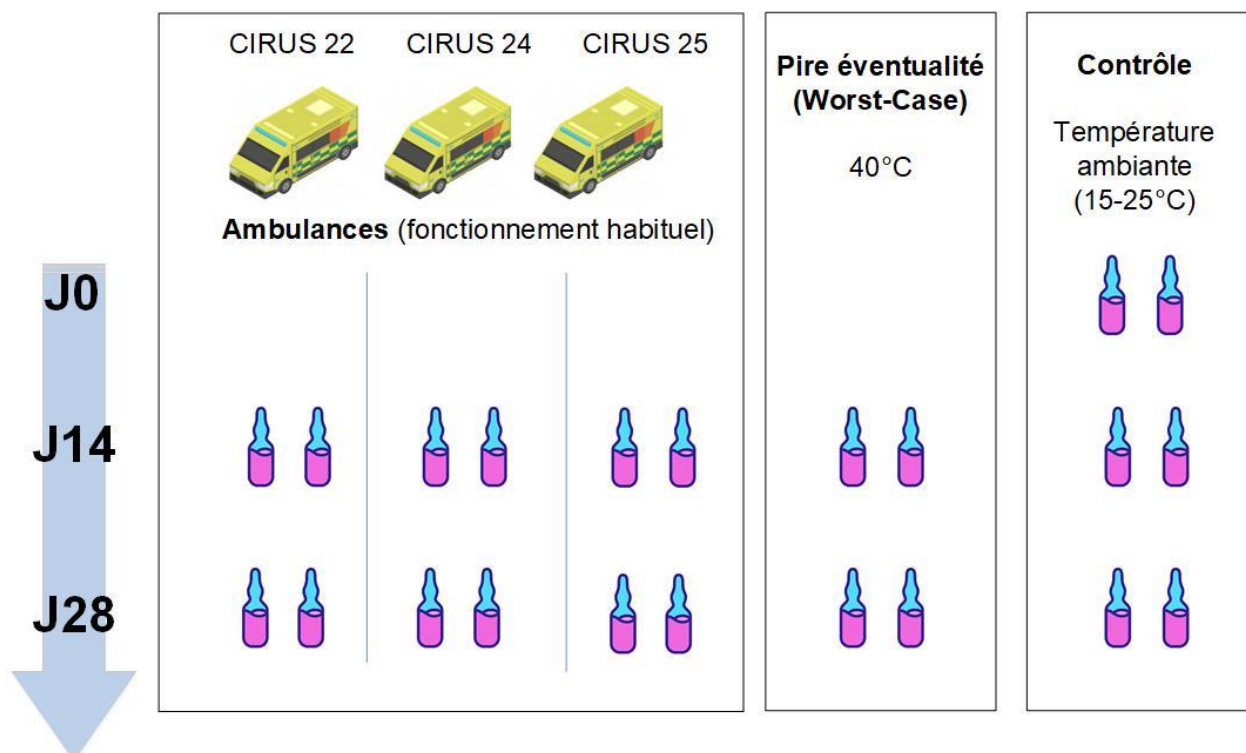


Figure 31 : Exposition des médicaments aux conditions pré-hospitalières, worst-case et contrôle

3.1.1 Choix des médicaments exposés

Parmi les 31 spécialités à bord des véhicules, trois considérés comme critiques en pré-hospitalier doivent être choisis sur la base de critères de stabilité physico-chimique, d'utilité clinique et de logistique pharmaceutique.

En amont, certains produits de l'assortiment SPSL ont été exclus pour diverses raisons :

- Exclusion des produits sans substances pharmacologiquement actives et des dispositifs médicaux (par exemple bandelettes de glycémie, éthanol, soluté physiologique et glucose)
- Exclusion des produits difficilement quantifiables au laboratoire de la Contrôle Qualité de la Pharmacie centrale (comme des protéines biologiques tel le glucagon)
- Exclusion des formes galéniques différentes de la voie parentérale liquide (ces dernières ont été préférées car elles sont sous formes liquides, ne nécessitent pas de reconstitution, ont un volume réduit (entre 1 et 2 mL) et sont généralement des formes unidoses)

Une fois ce premier tri effectué, il reste 15 spécialités composées de 11 principes actifs qui sont présentés dans le Tableau 20 (page 97). La sélection des médicaments considérés comme critiques a été réalisée en considérant leur usage en pré-hospitalier (c'est-à-dire leur indication), les données de consommations 2018-2019 du SPSL ainsi que les prix des médicaments et des facteurs de stabilité physico-chimique.

L'usage en pré-hospitalier s'est basé sur les algorithmes de prise en charge pré-hospitalière vaudois ainsi que les algorithmes 2019 de la Commission Romande de Formation Ambulancière qui rassemblent un nombre plus important de substances administrées en pré-hospitalier non médicalisé (71,72).

Les données de consommations sont exprimées par les rotations du stock moyennes annuelles, les prix publics et les coûts 2019 en prix public (produits des emballages commandés par le prix public d'un médicament). Le stock minimal a été déterminé à partir de l'assortiment d'une ambulance en unité puis transposée à la flotte du SPSL (six véhicules) et le nombre d'unité a été arrondi au nombre d'emballage. La rotation du stock annuelle est égale au nombre d'emballages livrés annuellement divisé par le stock minimal.

Les données de stabilité sont présentées sous la forme de teneurs restantes en produits après exposition à différentes conditions. Les publications examinant la stabilité ont été revues afin d'apprécier leurs méthodologies et les résultats obtenus lors d'expositions à différentes conditions environnementales.

Tableau 20 : Résumés des différentes substances actives utilisées en pré-hospitalier selon leur indication en pré-hospitalier, les données de consommation du SPSL et leur stabilité physico-chimique

DCI	Nom commercial et dosage unitaire	Indication pré-hospitalière (71,72)	Etude des consommations SPSL (Annexe 5)			Résumés des données de stabilité physico-chimique retrouvées en pré-hospitalier
			Rotation annuelle moyenne $\pm$ ET	Prix public (130)	Coût 2019 en prix public	
Adrénaline	Adrénaline Bichsel® 10 mg/ 10 mL	Réaction anaphylactique Trouble cardio-vasculaire (ACR) Détrresse respiratoire pédiatrique	2.7 $\pm$ 0.5	49.10 CHF	343.70 CHF	>90% après 45 jours en pré-hospitalier (85) 31% après 12 semaine 65°C cyclique pendant 12 semaines et 0% après 65°C constant pendant 1 semaine (109) >90% 1 mg/mL et 36% restant 0.1 mg/mL après 12 semaines à 70°C (110) 80% après 4 semaines entre -6 et 54°C (119) >90% après 52 semaines en pré-hospitalier (120)
	Adrénaline Sintetica® 1 mg/ 1mL		1.8 $\pm$ 1.8	17.15 CHF	102.90 CHF	
	EpiPen® 0.300 mg/0.3 mL	Réaction anaphylactique	4.7 $\pm$ 0.8	69.20 CHF	899.60 CHF	
	EpiPen Junior® 0.150 mg/0.3 mL		2.4 $\pm$ 0.4	69.20 CHF	1'660.80 CHF	
Amiodarone	Cordarone® 150 mg/ 3 mL	Troubles cardio-vasculaire (ACR, troubles du rythme)	2.7 $\pm$ 2.7	34.60 CHF	276.80 CHF	>90% après 4 semaines entre -6 et 54°C (119) Stable non dilué pendant 15 mois entre 15 et 25°C (151)
Atropine (sulfate)	Atropine Sulfate Sintetica® 1 mg/ 1mL	Bradycardie lors de troubles cardio-vasculaire et traumatisme médullaire	0.8 $\pm$ 0.4	6.80 CHF	13.60 CHF	Indéetectable après 2 semaines à 45°C (103) >90% après 6 semaines en préhospitalier (85) >90% après 4 semaines entre -6 et 54°C(119) >90% après 2 jours entre -20 et 70°C (118)
Clonazépam	Rivotril® 1 mg/ 1 mL	Trouble de la conscience et convulsions	1.6 $\pm$ 0.0	9.30 CHF	74.40 CHF	Pas d'études de stabilité non dilué Stable pendant 24 heures à température ambiante après dilution (45)

Fentanyl	Fentanyl Sintetica® 100 µg/ 2 mL	Antalgie	19.4 ± 2.3	18.10 CHF	1'610.90 CHF	Dégradation après 6 semaines à 45°C (103) >95% après 14 semaines entre 15-25°C (152) >95% après 12 semaines entre 23-27°C (153)
Furosémide	Lasix® 20 mg/ 2 mL	Détresse respiratoire adulte	1.0 ± 0.8	5.95 CHF	47.60 CHF	Stable pendant 12 semaines à 22°C (44,154)
Midazolam	Dormicum® 5 mg/ 1 mL	Trouble de la conscience et convulsions	1.5 ± 0.2	37.30 CHF	149.20 CHF	>95% après 8 et 17 semaines en préhospitalier (91,93)
	Dormicum® 15 mg / 3 mL		1.5 ± 1.4	34.15 CHF	170.75 CHF	Dégradation après 6 semaines à 45°C (103)
Morphine	Morphine HCl Sintetica® 10 mg/ 1 mL	Antalgie	3.1 ± 0.9	8.35 CHF	83.50 CHF	Dégradation après 6 semaines à 45°C (103) >95% après 14 semaines 15-25°C (152)
Naloxone	Naloxon Orpha® 400 µg / 1 mL	Intoxication aux opiacés	2.0 ± 0.3	129.85 CHF	1'168.65 CHF	89% après 4 semaines entre -6 et 54°C (119) 39% restant après 4 semaines à 45°C (103) Stable après 4 semaines entre -16 et 80°C (155) >90% après 2 jours entre -20 et 70°C (118)
Ondansétron	Ondansétron Labatec® 2 mg/ 2 mL	Nausées et vomissements	6.2 ± 1.6	57.65 CHF	864.75 CHF	>90% après 4 semaines en pré-hospitalier et à 45°C (103,119)
Thiamine	Benerva® 100 mg/ 1 mL	Trouble de la conscience (hypoglycémie en situation d'alcoolisme chronique ou de malnutrition)	1.0 ± 0.7	9.00 CHF	9.00 CHF	100% après 12 semaines à 22-24°C (100 mg/mL) (44,156)
ACR : arrêt cardio-respiratoire, ET : écart-type						

Les trois substances retenues sont l'atropine, le fentanyl et la naloxone.

L'atropine est choisie car la rotation de stock annuelle moyenne du SPSL est de 0.8 ± 0.4 indiquant qu'un seul emballage a été nécessaire pour remplir toutes les ampoulaire et armoires à ampoules des ambulances du SPSL en un an. Ainsi, cette spécialité risque de rester un certain laps de temps au sein d'un véhicule sans rotation. Le risque d'être exposé aux variations de températures diurnes, environnementales et saisonnières est important. C'est une substance utilisée lors de troubles cardio-vasculaires ou de traumatismes médullaires si une bradycardie est présente. Les données de stabilité retrouvées indiquent contradictoire lors d'exposition à des conditions de températures supérieures à 25°C. A noter que lors de sa dégradation, plusieurs produits peuvent apparaître dont l'acide tropique mais les données cliniques de toxicité restent lacunaires (157). La dégradation de l'atropine risque d'entraîner une inefficacité lors des interventions pré-hospitalière.

Le fentanyl a été sélectionné car il est le médicament le plus utilisé au SPSL avec une rotation moyenne du stock de 19.4 ± 2.3 ce qui est équivalent à un emballage consommé toutes les deux à trois semaines. Au vu de son usage lors de situations d'antalgie nécessitant un soulagement rapide, il est d'intérêt d'évaluer la stabilité de cet antalgique. De plus comme présenté au Tableau 20, différentes données de stabilité ont été retrouvées.

La naloxone a été retenue car elle est le médicament considéré comme le plus cher et avec la représentation en unité la plus importante au sein des ambulances du SPSL. Huit ampoules sont présentes dans chaque ambulance afin d'avoir une dose suffisante lors d'intoxication aux opiacés : la dose pré-hospitalière variable selon la voie d'administration employée, entre 0.1 et 0.4 mg et répétable (71,72). Après 4 semaines entre -6 et 54°C, 89% de la teneur initiale a été quantifiée et >90% après exposition à -16 et 80°C mais une exposition à 45°C a entraîné une diminution de la teneur à 39% (103,119,155).

3.1.2 Méthodes de dosage analytique

3.1.2.1 Atropine

Le Laboratoire de Contrôle Qualité a développé et validé une méthode analytique pour le dosage de l'atropine dans des solutions injectables ou buvable (0.5 mg/mL). Elle est détaillée au Tableau 21.

Tableau 21: Méthode analytique développée et validée par le laboratoire de Contrôle Qualité de la Pharmacie centrale pour le dosage de l'atropine

Système HPLC	Thermoscientific® UltiMate (Waltham, USA) Numéro de série 8125791
Phase stationnaire	2 colonnes en série Chromolith® RP-8ème (Ref.1.51468.0001) 100 x 4.6 mm
Phase mobile	Acétonitrile: NaH ₂ PO ₄ 0.05M+Octanosulfonate de sodium 0.005M 20 :80 (v/v)
Débit	1.3 mL/min
Durée d'analyse	14 minutes Temps de rétention atropine : 14 minutes
Volume d'injection	20 µL
Détection UV	210 nm
Échantillons	Diluant : NaCl 0.9% (= Blanc) Solution mère 2 mg/mL et solution fille 0.2 mg/mL Quatre points pour la droite d'étalonnage entre 25 et 200 µg/mL Préparation des échantillons : 100 µg/mL

Les solvants utilisés sont de qualité HPLC sauf le NaCl 0.9% : Acétonitrile LiChrosolv HPLC-grade (Ref. 1.00030.2500, Merck, Darmstadt, Allemagne), NaH₂PO₄ (Ref. 17844, Fluka-Honeywell, Morristown, USA), octanosulfonate de sodium (Ref. 1.18307.0025, Merck, Darmstadt, Allemagne), eau HPLC-grade (Ref. 1.1533.2500, Merck, Darmstadt, Allemagne) et NaCl 0.9% (Ref. FE1001340, Bichsel, Interlaken, Suisse).

L'atropine sulfate utilisée pour la préparation de la droite d'étalonnage provient de Hänseler (Ref. 06-1535-0, Herisau, Suisse). Les ampoules d'atropine sulfate Sintetica® 1mg/mL 1 mL sont à bord des ambulances du SPSL. Afin de suivre la méthode validée par le laboratoire de Contrôle Qualité, des ampoules d'atropine sulfate Sintetica® 0.5mg/mL 1 mL ont été exposés aux conditions pré-hospitalières. Elles proviennent de la Pharmacie centrale du CHUV (Lot 19561, date d'expiration 12.2022). Chaque échantillon a été déterminé en triplicat.

3.1.2.2 Fentanyl

Le Laboratoire de Contrôle Qualité a développé et validé une méthode analytique pour le dosage du fentanyl citrate dans une solution injectable à concentration 12.5 µg/mL. Elle est détaillée au Tableau 22.

Tableau 22: Méthode analytique développée et validée par le laboratoire de Contrôle Qualité de la Pharmacie centrale pour le dosage du fentanyl

Système HPLC	Thermoscientific® UltiMate (Waltham, USA) Numéro de série 8125791
Phase stationnaire	1 colonnes Chromolith® RP-8ème (Ref.1.51468.0001) 100 x 4.6 mm
Phase mobile	Acide perchlorique aqueux 0.23% (m/v) : Acétonitrile 650 mL : 350 mL
Débit	2 mL/min
Durée d'analyse	5 minutes Temps de rétention Fentanyl : 2.2 minutes
Volume d'injection	50 µL
Détection UV	206 nm
Échantillons	Diluant : NaCl 0.9% (= Blanc) Solution mère 0.5 mg/mL et solution fille 25 mg/mL (fentanyl base) Trois points pour la droite d'étalonnage entre 10 et 15 µg/mL (fentanyl base) Préparation des échantillons : 12.5 µg/mL (fentanyl base)

Les solvants utilisés sont de qualité HPLC sauf le NaCl 0.9% : Acétonitrile LiChrosolv HPLC-grade (Ref. 1.00030.2500, Merck, Darmstadt, Allemagne), acide perchlorique 70% (Ref. 1.00552.0250, Merck, Darmstadt, Allemagne), eau HPLC-grade (Ref. 1.1533.2500, Merck, Darmstadt, Allemagne) et NaCl 0.9% (Ref. FE1001340, Bichsel, Interlaken, Suisse).

Le fentanyl utilisé pour la préparation de la droite d'étalonnage et pour l'exposition aux conditions pré-hospitalières provient des ampoules de fentanyl Sintetica® 50 µg/mL. Les ampoules de fentanyl citrate Sintetica® 50 µg/mL 1 mL ont été utilisées et proviennent de la Pharmacie centrale du CHUV (Lot 19457, date d'expiration 10.2020). Chaque échantillon a été déterminé en triplicat.

3.1.2.3 Naloxone

La méthode indicatrice de stabilité choisie pour la naloxone est celle établie par Panchagnula et al. (158) qui dose la naloxone dans une formulation transdermique. Cette méthode indicatrice de stabilité a été retenue en raison de la méthode relativement simple et accessible ainsi que sa durée d'analyse qui est de 15 minutes. A noter que la méthode de quantification par HPLC-UV de la PhEur a une durée d'analyse de 60 minutes et l'USP-NF ne précise pas de méthode de quantification par HPLC-UV dans sa monographie.

La méthode de Panchagnula et al. (158) est détaillée dans le Tableau 23.

Tableau 23 : Méthode analytique proposée par Panchagnula et al. (158) pour le dosage de la naloxone

Système HPLC	Waters® (Milford, USA)
Phase stationnaire	Colonne Kromasil 100 C-18 5 µm, 250 x 4.6 mm
Phase mobile	Méthanol : Acétonitrile : Tampon phosphate 50 mM (pH 7) 40 :20 :40 (v/v/v)
Débit	1 mL/min
Durée d'analyse	15 minutes Temps de rétention Naloxone : 11.3 minutes
Volume d'injection	20 µL
Détection UV	220 nm
Echantillons	Diluant : Méthanol Solution mère 1 mg/mL et solution fille 0.1 mg/mL Six points pour la droite d'étalonnage entre 2 et 50 µg/mL Préparation des échantillons : 30 µg/mL

La méthode validée de Panchagnula et al. (158) a été transposée aux instruments et aux consommables présents au laboratoire de Contrôle Qualité. Le protocole résultant est présenté à l'Annexe 22.

Ce sont les ampoules de naloxon Orpha® 0.400 mg/mL 1 mL qui sont à bord des ambulances du SPSL et qui ont été utilisées pour l'exposition aux conditions pré-hospitalière. Elles proviennent de la Pharmacie Centrale du CHUV (Lot 9A624A, date d'expiration 01.2021). Chaque échantillon a été déterminé en triplicat.

3.1.3 Évaluations supplémentaires

Chaque ampoule a été observée avant et après exposition pour détecter d'éventuels changements physiques (couleurs, précipité ou turbidité). De plus, une mesure indicative de pH a été effectuée à l'aide d'un papier indicateur (pH indicator strips C21710, 1.09535.0001, Merck, Darmstadt, Allemagne).

3.1.4 Exposition des médicaments aux différentes conditions

Pour chaque substance (atropine, fentanyl et naloxone), deux ampoules par conditions d'exposition ont été utilisées comme présenté à la Figure 31, page 95. Ainsi, 22 ampoules par médicament ont été nécessaires pour les expositions durant 14 jours (J0 à J14) et 28 jours (J0 à J28). Chaque ampoule avait le même numéro de lot et date d'expiration.

La durée d'exposition totale des médicaments est de 28 jours. Elle a débuté le 13.07.2020 à 7h. Le retrait des véhicules au J14 s'est déroulé le 27.07.2020 à 7h et le retrait à J28 le 10.08.2020 à 7h. Les médicaments ont été prélevés de leur emplacement dans un intervalle d'une heure, transférés rapidement à l'aide d'une pipette de verre dans un vial en vue de leur stockage au congélateur à -20°C (MediLine, N° Série 84.145.831.2, Liebherr, Bulle, Suisse). Ensuite, les déterminations quantitatives des substances ont été réalisées dans la semaine du 27.07 ou du 10.08 avec un jour de préparation et un jour d'analyse pour chaque substance. Pour le J0, les deux ampoules utilisées ont été directement transférées le 13.07.2020 dans des vials pour être conservé dans un congélateur. L'ampoule 1 du J0 a été dosée analytiquement avec les ampoules de la période J0-J14 et l'ampoule 2 du J0 a été dosée avec les ampoules J0-J28.

Pour la condition ambulance (Tableau 19, page 95), les sachets ont été placés au même niveau que chaque thermomètre enregistreur 184 T3 (Testo, Ref. 0572 1843, N°Série 44082939, 44082521, 44080936, Testo, Lenzkirch, Allemagne) disposé dans les armoires à ampoules de 3 ambulances (CIRUS 22, 24 et 25, Figure 14, page 62). Pour la condition pire éventualité (WC), chaque ampoule a été disposée dans un bloc chauffant (Digital Heatblock II, Ref. SN0214, VWR, Radnor, USA) maintenu à 40°C et à l'abri de la lumière. Cette température a été choisie par transposition des essais de stabilité aux conditions accélérées (ICH Q1 R2a). La température était suivie trois fois par semaine par un thermomètre (Ref. I620-2042, N°Série 130321030, VWR, Radnor, USA). Pour la condition contrôle (RT), les sachets avec les ampoules étaient disposés dans une armoire fermée à clé au sein du laboratoire de Contrôle Qualité (à l'abri de la lumière). Les températures ambiantes du local ont été suivie à l'aide de thermomètres enregistreurs Evisense (N°Série 0A8F2E030000, Biomérieux, Marcy-l'Étoile, France).

Des étiquettes ont été apposées sur chaque ampoule avec une indication du jour du retrait (J0, J14 et J28), de l'initiale de la substance (A, F et N), du type d'exposition (CIR22, CIR24, CIR25, WC et RT) ainsi que le numéro de l'ampoule (1 et 2) tout en recouvrant les indications de l'emballage primaire. Les ampoules identifiées ont été mises dans des sachets avec la mention « Réactif de laboratoire, Non à usage humain » ainsi que les coordonnées de la pharmacienne observatrice. La présence de médicaments non utilisables a été mentionnée lors de la présentation de la méthodologie aux unités d'ambulancier·ère·s.

3.1.5 Traitement des données

Pour chaque intervalle (J0-J14 et J0-J28), des statistiques descriptives ont été appliquées aux données de températures des trois conditions (ambulance, pire éventualité et contrôle) ainsi qu'une détermination de la température moyenne cinétique et une représentation graphique en fonction du temps (Excel, Microsoft®, Redmond, USA, version 16)

Les données de concentration obtenues en triplicata pour les trois substances ont été exprimées sous forme d'une moyenne accompagnée d'un écart-type et du coefficient de variation. De plus, un rassemblement des valeurs obtenues en triplicata pour les ampoules 1 et 2 pour chaque condition a été effectué avec l'obtention d'une valeur moyenne avec un écart-type et le coefficient de variation (Excel, Microsoft®, Redmond, USA, version 16).

Une comparaison statistique des concentrations a été effectuée à l'aide une analyse de variance à plusieurs facteurs (Statgraphics® Centurion, Statpoint Technologies, Warrenton, USA, version 18). En cas de coefficient de variation inférieur à 5%, les 6 valeurs sont utilisées pour la comparaison des facteurs d'exposition (2 ampoules mesurées en triplicata). Une différence statistiquement significative a été définie lorsque $p < 0.05$.

3.2 Résultats et discussion

3.2.1 Conditions d'exposition des médicaments

Les conditions durant les 28 jours d'exposition relevées au sein des ambulances, du laboratoire et du bloc chauffant sont résumées dans le Tableau 24 et présentée graphiquement en fonction du temps à la Figure 32 (page 105).

Tableau 24: Résumés des températures relevées dans les ambulances, le bloc chauffant (pire éventualité) et le laboratoire du Contrôle Qualité (contrôle)

Période	Condition	Température [°C]					
		Valeur minimale	Valeur maximale	Moyenne arithmétique	Écart type	Intervalle de confiance 95%	Moyenne cinétique USP-NF
J0 – J14	CIRUS 22 armoire	17.3	31.7	27.1	1.7	0.1	27.3
	CIRUS 24 armoire	24.0	31.0	27.0	1.1	0.1	27.0
	CIRUS 25 armoire	22.0	32.4	27.0	1.8	0.1	27.1
	Pire éventualité WC40	39.4	39.5	39.4	0.1	0.1	39.4
	RT Contrôle	22.0	24.35	23.2	0.5	0.04	23.1
J0 – J28	CIRUS 22 armoire	17.3	34.2	27.8	1.7	0.1	28.0
	CIRUS 24 armoire	22.2	32.7	27.3	1.7	0.1	27.5
	CIRUS 25 armoire	20.8	34.0	27.3	2.1	0.1	27.6
	Pire éventualité WC40	39.5	39.5	39.5	0	0	39.5
	RT Contrôle	21.8	24.5	23.1	0.6	0.03	23.2

CIR : ambulance CIRUS, RT : température ambiante, WC : pire éventualité (worst-case)

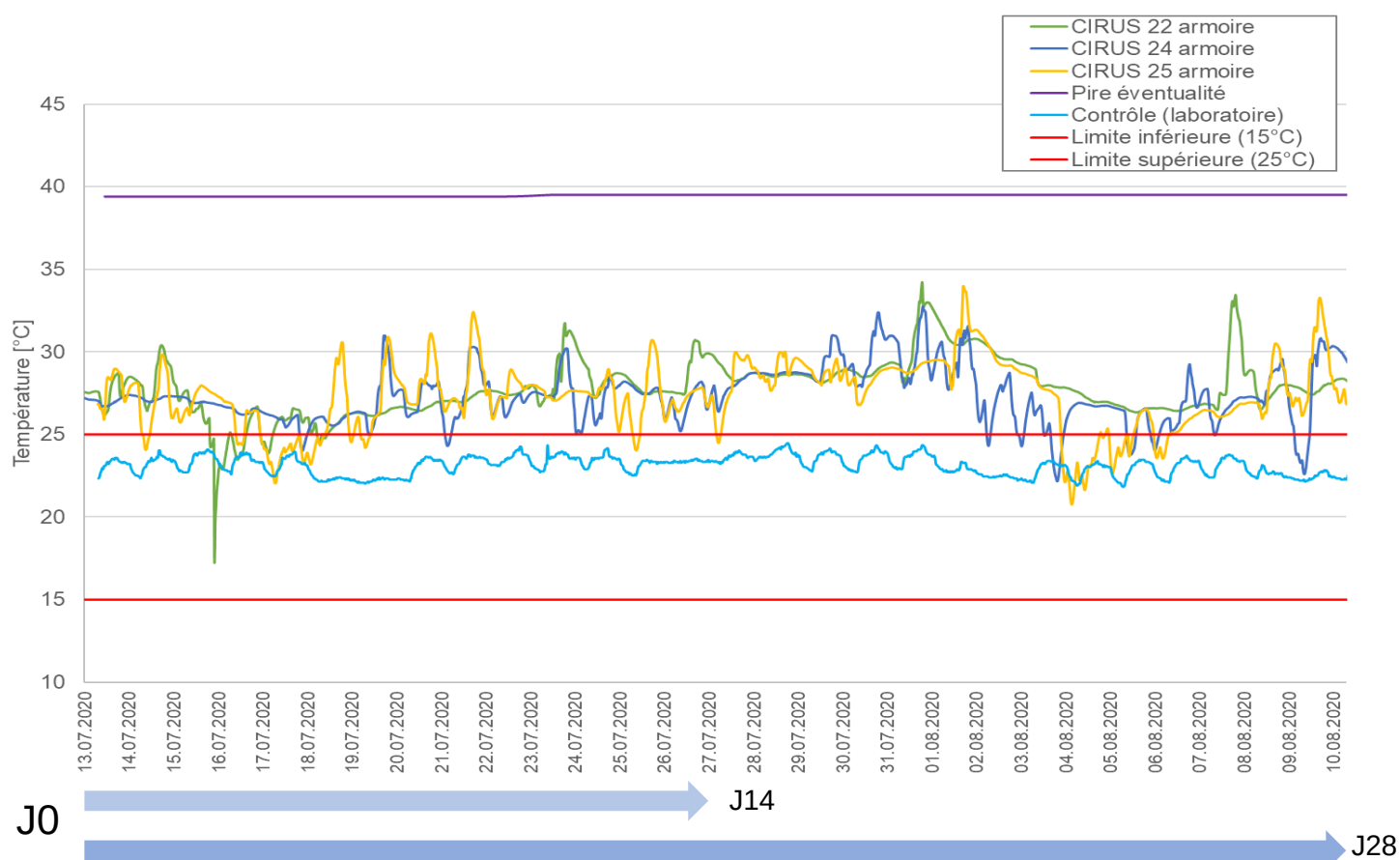


Figure 32: Évolution des températures en fonction du temps pour l'exposition de l'atropine, le fentanyl et la naloxone aux conditions pré-hospitalière entre le 13.07.2020 7h et le 10.08.2020 7h

Au sein des trois ambulances, les valeurs minimales et maximales absolues relevées dans les trois ambulances sont respectivement pour la période J0-J14 : 17.3 – 32.4°C et pour la période J0-J28 : 17.3 – 34.2°C. L'écart de température maximal des températures pré-hospitalière des médicaments est 16.9°C.

Ces températures relevées en pré-hospitalier restent inférieures aux températures de la condition pire éventualité (40°C) : la température moyenne était $39.4 \pm 0.1^\circ\text{C}$ pour la période J0-J14 et $39.5 \pm 0^\circ\text{C}$ pour la période J0-J28.

Pour la condition contrôle, les températures moyennes relevées ont été $23.2 \pm 0.04^\circ\text{C}$ pour J0-J14 et $23.1 \pm 0.03^\circ\text{C}$ pour J0-J28. Ces valeurs correspondent à celle attendues pour un local avec une température régulée entre 15 et 25°C.

3.2.2 Dosage des substances par HPLC-UV

Des exemples de chromatogrammes de l'atropine, du fentanyl et de la naloxone sont présentés respectivement à la Figure 33, la Figure 35 et la Figure 34.

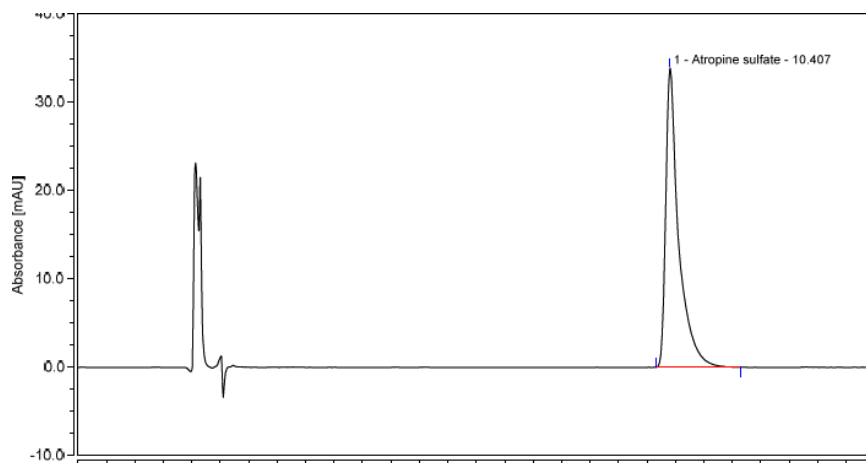


Figure 33 : Exemple de chromatogramme de l'atropine

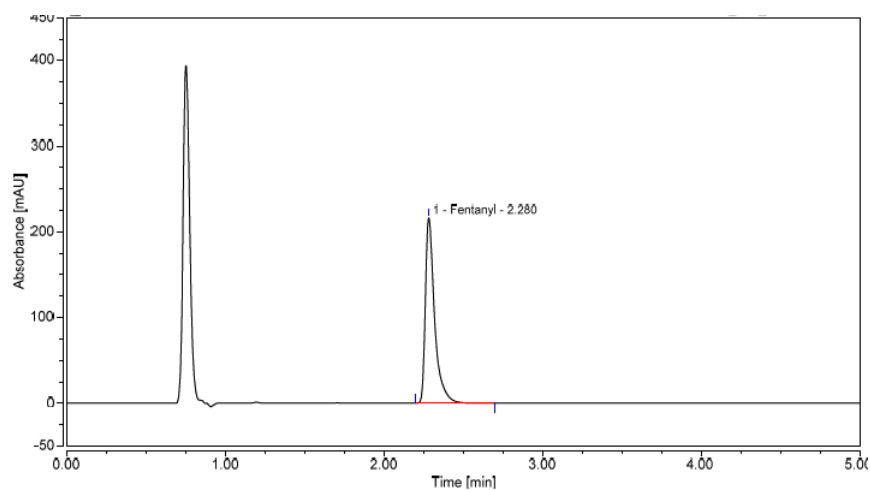


Figure 35: Exemple de chromatogramme du fentanyl

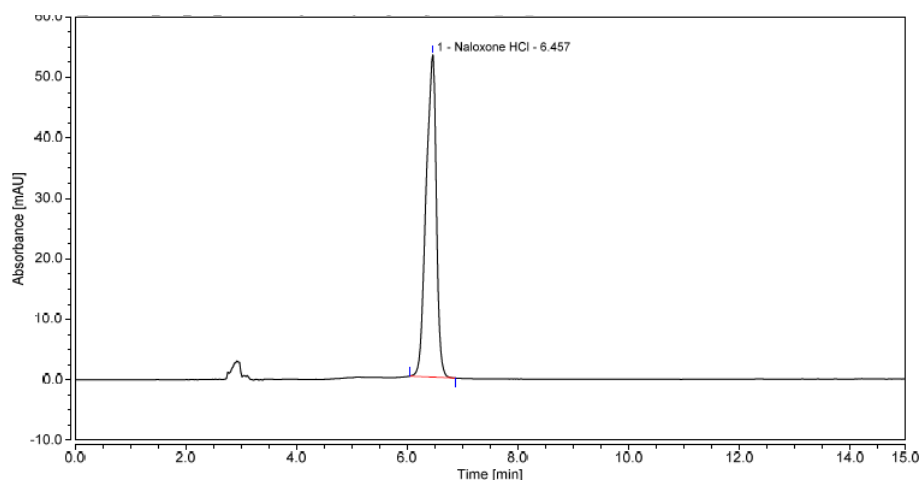


Figure 34: Exemple de chromatogramme de la naloxone

Le détail des droites d'étalonnages ainsi que les validations techniques des mesures sont présentées dans l'Annexe 23 pour l'atropine, l'Annexe 25 pour le fentanyl et l'Annexe 27 pour la naloxone.

Pour les trois substances, les courbes d'étalonnage présentaient des coefficients de détermination r^2 supérieurs à 0.99. Les coefficients de variation (CV) des droites d'étalonnages étaient inférieurs à 2% ainsi que ceux des contrôles qualité et des échantillons. De plus, les concentrations réelles des contrôles qualité de chaque analyse présentaient des valeurs limites de son IC95% qui étaient dans l'intervalle $\pm 5\%$ de la concentration théorique.

Pour chaque médicament aux différentes conditions d'exposition, aucun pic supplémentaire (autre que le diluant utilisé par exemple comme à la Figure 33, la Figure 34 ou la Figure 35 à la page 106) n'a été identifié sur les chromatogrammes après exposition pendant 14 et 28 jours.

Les concentrations obtenues après exposition ont été exprimées en proportion de la teneur déclarée de chaque substance (atropine 0.5 mg/mL, fentanyl 50 µg/mL et naloxone 400 µg/mL). Elles sont présentées dans le Tableau 25.

Tableau 25 : Concentrations mesurées par HPLC-UV exprimées en pourcentage par rapport à la teneur déclarée (Coefficient de variation en %)

Durée d'exposition		J=0	J=14					J=28				
Conditions		RT	RT	Ambulances			WC 40	RT	Ambulances			WC 40
				CIR 22	CIR 24	CIR 25			CIR 22	CIR 24	CIR 25	
Médicament % teneur déclarée(CV)	Atropine 0.5 mg/mL	103.5 (1.61)	105.0 (0.16)	106.0 (0.16)	105.1 (0.19)	105.3 (0.17)	105.7 (0.17)	100.7 (0.15)	101.0 (0.15)	101.2 (0.30)	102.0 (0.72)	102.1 (0.67)
	Fentanyl 50 µg/mL	96.9 (2.06)	95.3 (0.36)	95.0 (0.05)	95.4 (0.02)	95.7 (0.67)	95.6 (0.70)	98.1 (0.56)	98.2 (0.07)	98.2 (0.43)	98.4 (0.28)	98.3 (0.19)
	Naloxone 400 µg/mL	104.0 (1.61)	105.1 (0.17)	106.1 (0.23)	104.6 (0.49)	103.7 (0.20)	104.9 (0.48)	102.6 (0.49)	101.7 (0.22)	101.3 (0.72)	102.4 (0.63)	103.2 (1.11)

CV : coefficient de variation, CIR : ambulance CIRUS, RT : température ambiante (contrôle), WC : pire éventualité

Pour les trois substances exposées entre 14 et 28 jours, les concentrations mesurées par HPLC-UV restent dans l'intervalle $\pm 5\%$ des valeurs déclarées par les firmes pharmaceutiques à l'exception de l'atropine et de la naloxone exposée pendant 14 jours dans l'ambulance CIRUS 22 avec des teneurs à 106.0 et 106.1%. Toutefois, aucune concentration n'a été déterminée comme inférieure à 95% de la teneur déclarée.

Pour compléter cette analyse de stabilité en milieu pré-hospitalier, les données ont été traitées à l'aide d'analyse de la variance.

Les résultats du test *post-Hoc* des étendues multiples est résumés dans le Tableau 26 (exclusion des comparaisons entre les ambulances).

Tableau 26 : Résumé de l'analyse statistique ANOVA et le test post-Hoc des étendues multiples

	ANOVA		Test <i>post-Hoc</i> des étendues multiples						
	Condition	Durée d'exposition	RT / WC	CIR22 / RT	CIR22 / WC	CIR24 / RT	CIR24 / WC	CIR25 / RT	CIR25 / WC
Atropine 0.5 mg/mL	p < 0.05 S	p < 0.05 S	p < 0.05 S	p < 0.05 S	p < 0.05 S	p < 0.05 S	p < 0.05 S	p > 0.05 NS	p > 0.05 NS
Fentanyl 50 µg/mL	p < 0.05 S	p < 0.05 S	p > 0.05 NS	p > 0.05 NS	p < 0.05 S	p > 0.05 NS	p > 0.05 NS	p < 0.05 S	p > 0.05 NS
Naloxone 400 µg/mL	p < 0.05 S	p < 0.05 S	p > 0.05 NS	p > 0.05 NS	p > 0.05 NS	p < 0.05 S	p < 0.05 S	p < 0.05 S	p < 0.05 S

CIR : ambulance CIRUS 22, 24 ET 25, RT : température ambiante (contrôle), WC : pire éventualité, S : différence significative, NS : pas de différence significative

Le détail des comparaisons d'analyse de variance des concentrations d'atropine est présenté dans l'Annexe 24. Les moyennes du contenu des ampoules exposées aux différentes conditions (ambulances, pire éventualité et contrôle) sont toutes statistiquement différentes entre elles ($p < 0.05$) ainsi que celles exposées 14 jours de celles exposées 28 jours ($p < 0.05$). Une interaction entre les différentes conditions et durées a été mise en évidence ($p < 0.05$) et permet de relever le fait que les concentrations des ampoules ne varient pas de la même manière entre les deux durées d'exposition. Néanmoins, le test des étendues multiples met en évidence que les concentrations mesurées dans l'ambulance CIRUS 25 ne sont pas statistiquement différentes de celles contrôle ni du scénario de pire éventualité (40°C). L'analyse des variances a montré que les concentrations d'atropine après exposition aux différentes conditions sont statistiquement différentes mais cette différence n'est pas été retrouvée dans le test *post Hoc* entre les échantillons provenant de deux ambulances (CIR25-CIR22) et entre les échantillons exposés à la CIRUS 25 et à la pire éventualité. Les ampoules d'atropine ont des concentrations supérieures à 95% de la teneur déclarée après 28 jours d'exposition aux conditions fluctuantes du pré-hospitalier.

Les teneurs d'atropines n'avaient pas été affectées significativement par des variations cycliques entre -20°C et 70°C durant 48 heures (pas de différence entre les contrôle et exposition), entre -6 et 54°C durant 4 semaines (teneur restante $97.95 \pm 1.22\%$) ainsi qu'en milieu pré-hospitalier durant six semaines n'a pas entraîné de dégradation (teneur restante entre 97.57 ± 3.32 et $102.23 \pm 2.07\%$)

(85,118,119). L'étude d'Armenian et al. (103) n'a pas pu détecter de l'atropine après 2 semaines continue à 45°C et une teneur restante de 26% après 4 semaines entre -20 et 45°C. Nos résultats se conforment aux résultats pré-hospitalier obtenu par Gill et al. (85) à ceux de la simulation effectuée par Gammon et al. (119) avec une stabilité de l'atropine dans les véhicules durant 4 semaines.

Pour le fentanyl, l'extrait de l'analyse de variance des concentrations est détaillé à l'Annexe 26. Les facteurs conditions d'exposition (ambulance, WC et contrôle) et durées d'exposition ont un effet statistiquement significatif sur les concentrations mesurées dans les ampoules exposées ($p < 0.05$). Par contre concernant l'interaction entre les deux facteurs (conditions et durées), elle n'est pas statistiquement significative ($p = 0.49$). Néanmoins, par le biais du test *post-Hoc*, seulement les couples CIRUS 22 / CIRUS 25, CIRUS 22 / WC et CIRUS 25 / RT sont différents de façon statistiquement significative ($p < 0.05$). Ces données *post-Hoc* indiquent que les ampoules exposées dans CIRUS22, CIRUS24 et pire éventualité WC ne sont pas différentes de la concentration de l'ampoule exposées aux conditions contrôles. Cependant, les ampoules de fentanyl ont des concentrations supérieures à 95% de la teneur déclarée après 28 jours d'exposition aux conditions fluctuantes du pré-hospitalier. Les concentrations restant supérieures à 95% après exposition pendant 4 semaines sont similaires aux résultats retrouvés après exposition durant 3 mois entre 15 et 25°C et entre 23 et 27°C (152,153). Armenian et al. (103) ont détecté une dégradation du fentanyl avec une teneur restante de 60% après exposition à 45°C.

Concernant la naloxone, l'analyse de variance des concentrations est présentée dans l'Annexe 28. Les concentrations mesurées dans les ampoules exposées aux différentes conditions et aux différentes durées présentent une différence statistiquement significative ($p < 0.05$ et $p < 0.05$). De plus, une interaction statistiquement significative entre les deux facteurs est à relever ($p < 0.05$). Il est important de remarquer que le test *post-Hoc* des étendues multiples révèle que les concentrations mesurées après exposition dans la CIRUS 22 et la pire éventualité ne sont pas statistiquement différentes des concentrations contrôle. Pas de dégradation considérée comme significative de la naloxone avaient été retrouvé après exposition aux variations cycliques entre -20°C et 70°C durant 48 heures (118), entre -6 et 54°C durant 4 semaines ($92.78 \pm 1.33\%$) (119) et entre -20 et 80°C durant 4 semaines (155). L'étude d'Armenian et al (103) montre une dégradation après 4 semaines à 45°C avec une teneur restante de 39%. Nos résultats se conforment avec les trois études de variation cyclique avec des concentrations de naloxone supérieures à 95% après 4 semaines d'exposition aux conditions pré-hospitalière.

3.2.3 Évaluation supplémentaire

Aucun changement physique n'a été constaté sur les 60 ampoules après leurs expositions pendant 14 et 28 jours (Les 6 ampoules pour les J0 avaient été jetées après transfert dans des vials pour être entreposés au congélateur).

Les valeurs qualitative de pH relevées sont présentées dans le Tableau 27

Tableau 27 : Résumés des pH relevés pour l'atropine, la naloxone et le fentanyl

Durée d'exposition		J=0	J=14					J=28				
Conditions		RT (contrôle)	RT (contrôle)	Ambulances			WC 40	RT (contrôle	Ambulances			WC 40
				CIR 22	CIR 24	CIR 25			CIR 22	CIR 24	CIR 25	
Médicament pH	Atropine 0.5 mg/mL	3-4	3-4	3-4	3-4	3-4	3-4	4	4	3-4	3-4	5-6
	Fentanyl 50 µg/mL	6	6	6	6	6	6	6	6-7	6-7	6-7	6
	Naloxone 400 µg/mL	4	4	4	4	4	4	4-5	4-5	4-5	4-5	4-5

CIR : ambulance CIRUS, RT : température ambiante, WC : pire éventualité

Les ampoules d'atropine et de fentanyl ne montrent pas de variation particulière et les pH attendus respectifs sont entre 2.8 et 4.5 (159) et 6 et 7 (74). Concernant la naloxone, le pH des ampoules est similaire à celui attendu (c'est-à-dire entre 3 et 4 (160)) à l'exception des ampoules exposées à 40°C pendant 28 jours qui indiquent une faible diminution de l'acidité (4 à 4-5).

3.3 Conclusion

En complément du relevé de température des ambulances, une étude de stabilité adaptée a été menée sur trois substances définies comme critiques. Il s'agit de l'atropine, du fentanyl et de la naloxone.

Après exposition pendant 28 jours aux conditions des ambulances, les trois spécialités ne présentent de teneurs inférieures à 95% de la teneur déclarée en principe actif. De plus, le cas de pire éventualité (40°C constant) n'a pas montré de dégradation de l'atropine, la naloxone ou le fentanyl. Cela peut être expliqué par la non utilisation d'une chambre climatique avec un contrôle constant de la température ainsi que l'humidité relative.

4 Utilisation de l'antalgie en pré-hospitalier

Au cours des interventions pré-hospitalières nécessitant des médicaments du SPSL, le fentanyl est la substance qui a été la plus consommée en 2018 et 2019. Cette substance fait partie de la prise en charge des douleurs dans les algorithmes vaudois (72). Au cours de ce travail de recherche, une variabilité des conditions de stockage des médicaments durant l'été 2020 a été mise en évidence dans les ambulances du SPSL. L'étude de l'impact de celles-ci sur la stabilité physico-chimique du fentanyl n'a pas réussi à démontrer des répercussions significatives sur la teneur du principe actif, l'éventuelle de présence de produits de dégradation ou tout autre modification des qualités essentielles du produit thérapeutique.

Afin de compléter l'état des lieux des pratiques pré-hospitalière à Lausanne, une étude plus approfondie de l'utilisation des opiacés par les ambulancier·ère·s lors de leurs interventions a été effectuée.

En 2013, Albrecht et al. (161) ont pu mettre en évidence rétrospectivement que la prise en charge de la douleur lors d'interventions pré-hospitalières médicalisées varie en fonction du médecin urgentiste et de son expérience. Cette diversité de prise en charge relevés lors des transports aériens à destination du CHUV expliquerait une oligo-analgésie (c'est-à-dire une analgésie inadéquate) chez 43% des patients.

En effet, bien que les conditions de conservation des médicaments dans les ambulances ne semblent pas inadéquates, la prise en charge de l'antalgie semblerait être plus influencée par des facteurs humains tel que le personnel pré-hospitalier ou le profil du patient (162,163).

Au SPSL, la démarche qualité mise en place et encadrée par l'InterAssociation Suisse de Sauvetage (128) repose sur l'amélioration continue dont le suivi d'indicateurs de l'activité pré-hospitalière. Dans le canton de Vaud, chaque intervention pré-hospitalière fait état d'un rapport électronique (fiches d'interventions pré-hospitalière, FIP (61,164)) qui est transmis à la Direction générale de la santé dans un contexte similaire à la tenue du dossier patient par un médecin ou un pharmacien (50,66). Par l'établissement de ces rapports par les ambulancier·ère·s du SPSL, l'utilisation des médicaments est évaluée annuellement sur la base des algorithmes disponibles par l'ambulancier responsable de la qualité.

4.1 Méthode

Pour apprécier l'utilisation des opiacés en pré-hospitalier par les ambulancier·ère·s du SPSL en 2019, la méthodologie employée par Albrecht et al. (161) a été reproduite sur les données SPSL. Cette équipe de recherche avait étudié un effectif de 4'904 patients transportés par hélicoptère sur une période de 10 ans. Ils caractérisaient l'oligo-analgésie en pré-hospitalier via l'évaluation numérique de la douleur entre 0 (aucune douleur) et 10 (la pire douleur imaginable) à l'aide d'une l'EVA ou Echelle Visuelle Analogique qui se transforme en échelle numérique (161,165). Il s'agissait d'évaluer les patients victimes de traumatismes avec une EVA restée supérieure à 3 lors de leur admission à l'hôpital. Les critères d'exclusion des patients étaient un âge inférieur à 16 ans au moment de l'intervention, un score de Glasgow inférieur à 13 (évaluation de l'état de conscience (166)), l'absence de données sur l'EVA sur site d'intervention et à l'hôpital ainsi qu'une EVA inférieure ou égale à 3 sur site d'intervention, et l'intubation du patient.

Le fichier Excel (Microsoft®, Redmond, USA, version 16) des données extraites des FIP entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 décembre 2019 a été obtenu auprès de l'ambulancier responsable de la qualité. Les informations concernant le patient présentes dans le fichier d'extraction sont uniquement l'âge, le sexe et le poids au moment de l'intervention. Il s'agit de données extraites à but qualité et rendues anonymes et d'empêchant l'identification des patients. Pour l'antalgie, les médicaments administrés, les doses (de charge et suivantes), les score de douleurs initiaux ainsi qu'à l'hôpital, la nécessité de l'intervention d'un médecin et l'ambulance utilisé pour l'intervention y sont répertoriés. En adaptant la méthodologie employée par Albrecht et al. (161), seulement les critères d'exclusion concernant l'âge, la présence d'évaluation de la douleur sur site et à l'administration ont été appliqués aux interventions extraites. L'évaluation clinique à partir de données cliniques n'a été pas réalisée. Le score NACA (National Advisory Committee for Aeronautics) était indiqué pour renseigner de la sévérité de l'intervention avec NACA 1 (blessures banales) jusqu'à NACA 7 (blessures mortelles) (167,168).

Concernant le traitement des données, les différents paramètres démographiques et d'administration des médicaments sont présentés à l'aide de statistiques descriptives.

Il s'agissait d'une recherche à visée « qualité » avec un objectif ne répondant pas aux définitions de « recherche » et de « recherche sur les maladies » ; ce travail n'entrait pas dans le champ d'application définis dans la Loi relative sur la Recherche Humaine (LRH, respectivement Art. 3 et 2, (169)). Aucune demande à la commission d'éthique n'a été nécessaire.

4.2 Résultats et discussion

En 2019, 715 algorithmes vaudois avec administration de médicaments ont été appliqués lors des interventions pré-hospitalières. Il faut noter qu'il s'agit de 715 interventions parmi les 7'456 (10%) réalisées entre le 01.01.2019 et le 31.12.2019. Au sein des 715, 501 concernent la prise en charge de la douleur dont 457 avec administration de fentanyl et 43 avec administration de morphine.

En appliquant les critères d'exclusion aux cas d'administration des opiacés, 419 et 42 interventions sont éligibles à l'évaluation de l'oligo-analgésie lors de l'utilisation de fentanyl et de morphine respectivement.

Les démarches de chaque sélection est présenté à la Figure 36.

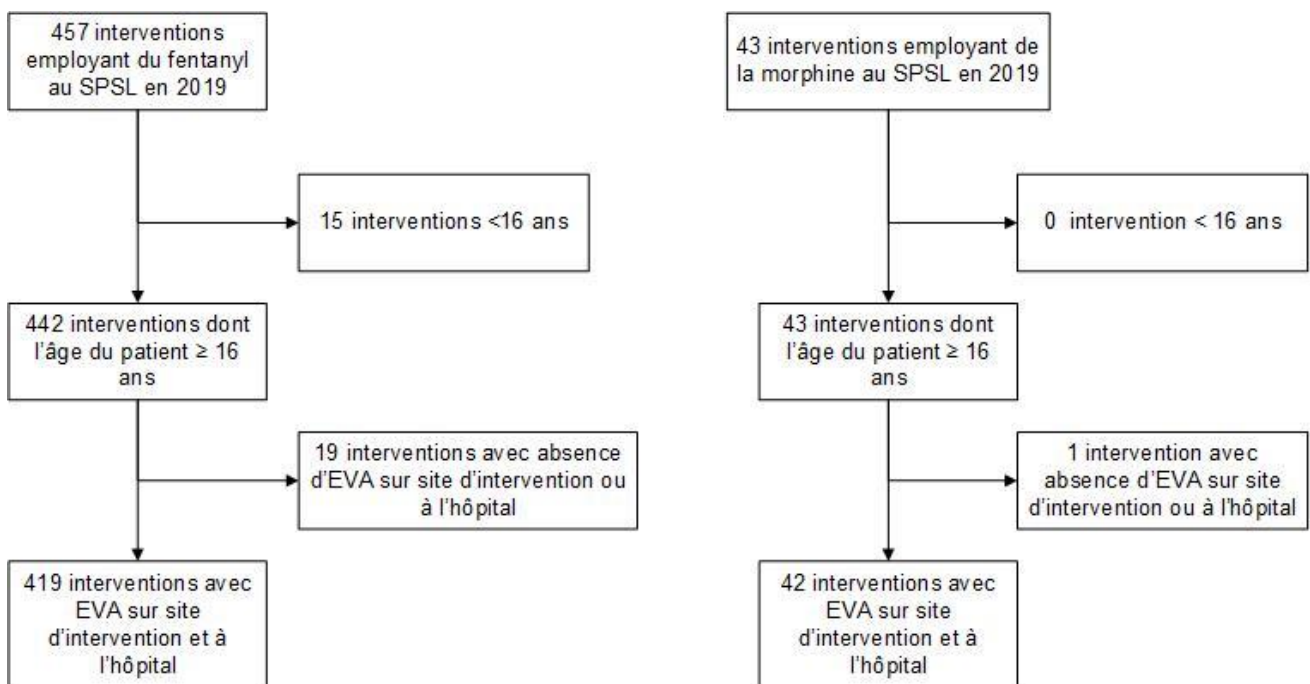


Figure 36 : Sélection des interventions pour l'évaluation de l'oligo-analgésie

Les résumés de l'administration du fentanyl et de la morphine sont présentés respectivement au Tableau 28 (page 114) et au Tableau 29 (page 115).

Lors de ces interventions, les patients avaient un âge moyen de 56 ans et 50 ans, étaient majoritairement du sexe féminin (56% et 67%) et présentaient un poids moyen $\pm$ ET de 72 ± 18 kg et 71 ± 18 kg. Les interventions sont à plus de 60% de gravité NACA 3 c'est-à-dire des blessures nécessitant une investigation et un traitement hospitalier mais sans menace vitale (167).

Malgré la présence d'une douleur très importante sur site (8.1 ± 1.7 et 8.1 ± 0.2), les interventions ont rarement nécessité l'intervention d'un médecin urgentiste (entre 2 et 3% des situations).

Tableau 28 : Interventions pré-hospitalières utilisant du fentanyl

		Interventions totales (n=419)	Interventions avec analgésie (n=161)	Interventions avec oligo-analgésie (n=258)
Patient	Âge moyen [année] (plage)	56 (16 – 103)	58 (16 – 103)	55 (16 – 96)
	Poids moyen [kg] (plage)	72 (30 - 160)	72 (30 – 140)	72 (40 – 160)
	Hommes [%]	44	17	44
	NACA	1 [%]	0.2	0
		2 [%]	34	33
		3 [%]	63	66
		4 [%]	2	2
Médicalisation	Oui [%]	3	2	3
	Non [%]	97	98	97
Analgésie	EVA sur site (unité) ± ET	8.1 ± 1.7	7.8 ± 1.8	8.3 ± 1.7
	EVA à l'hôpital (unité) ± ET	3.5 ± 2.2	1.5 ± 0.7	4.7 ± 1.9
	Différence absolue EVA (%)	0 – 3	32	47
		4 – 6	44	42
		7 – 8	18	11
		9 – 10	5	0
	Fentanyl 1 ^{ère} dose moyenne [µg/kg] ± ET	0.98 ± 0.14	0.98 ± 0.15	0.98 ± 0.12
		2 ^{ème} dose moyenne [µg/kg] ± ET	0.41 ± 0.19	0.44 ± 0.17
		Dose totale moyenne [µg/kg] ± ET	2.16 ± 1.02	2.29 ± 1.03
Besoin en ondansétron	Oui [%]	5	3	7
	Non [%]	95	97	93
Besoin en naloxone	Oui [%]	0	0	0
	Non [%]	100	100	100

NACA : National Advisory Committee for Aeronautics, EVA: échelle visuelle analogique, ET : écart-type

En 2019, 62% des interventions avec administration de fentanyl et de morphine, se résultaient avec une analgésie inadéquate comme indiquée par un score de douleur supérieur ou égal à 3 à leur arrivée à l'hôpital. La douleur lors de l'arrivée à l'hôpital était généralement diminuée entre 4 et 4.5 unités à l'aide des opiacés.

La 1^{ère} dose moyenne de fentanyl était de 0.98 ± 0.14 µg/kg ce qui est recommandé dans les algorithmes vaudois (1 µg/kg). La dose totale moyenne était de 2.16 ± 1.02 µg/kg. Pour un individu de 70 kg, cela représenta 151.2 µg équivalent à la moitié de la dose maximale administrable (300 µg, Figure 1, page 18) par un ambulancier·ère vaudois·e (72). Il faut noter que la dose maximale administrée dans les situations avec une analgésie insuffisante était plus importante (2.29 µg/kg, c.à.d. 160 µg/70 kg) que lors d'une analgésie suffisamment gérée (1.96 µg/kg, c.à.d. 137 µg/70 kg).

Tableau 29: Interventions pré-hospitalières utilisant de la morphine

		Interventions totales (n=42)	Interventions avec analgésie (n=16)	Interventions avec oligo-analgésie (n=26)
Patient	Âge moyen [année] (plage)	50 (17 – 95)	49 (22 – 95))	50 (14 – 93)
	Poids moyen [kg] (plage)	71 (45 – 112)	70 (45 – 112)	71 (50 – 100))
	Hommes [%]	33	38	62
	NACA	1 [%]	0	0
		2 [%]	62	38
		3 [%]	38	62
		4 [%]	0	0
Médicalisation	Oui [%]	2	0	4
	Non [%]	98	100	96
Analgésie	EVA sur site (unité) ± ET	8.1 ± 2.0	6.9 ± 2.2	8.8 ± 1.6
	EVA à l'hôpital (unité) ± ET	4.1 ± 3.0	1.4 ± 0.8	5.9 ± 2.5
	Différence absolue EVA (%)	0 – 3	19	65
		4 – 6	50	27
		7 – 8	19	8
		9 – 10	13	0
	Morphine	1 ^{ère} dose moyenne [mg/kg] ± ET	0.10 ± 0.01	0.10 ± 0.01
		2 ^{ème} dose moyenne [mg/kg] ± ET	0.03 ± 0.02	0.04 ± 0.02
		Dose totale moyenne [mg/kg] ± ET	0.16 ± 0.03	0.17 ± 0.05
Besoin en ondansétron	Oui [%]	19	25	15
	Non [%]	81	75	85
Besoin en naloxone	Oui [%]	0	0	0
	Non [%]	100	100	100

NACA : National Advisory Committee for Aeronautics, EVA: échelle visuelle analogique, ET : écart-type

Concernant la morphine, la 1^{ère} dose moyenne et la dose totale étaient 0.10 ± 0.01 mg/kg (algorithmes vaudois 0.1 mg/kg , Figure 1, page 18) et 0.16 ± 0.04 mg/kg, ce qui correspond à 11.2 mg pour un individu de 70 kg (dose maximale 20 mg (72))

La nécessité d'administrer un anti-émétique pour contrecarrer généralement les effets indésirables des opiacés a été plus importante dans le cas de la morphine avec 19% des interventions par rapport à des 5% interventions avec administration de fentanyl. Aucune intervention sélectionnée n'a indiqué une administration de naloxone utilisée en cas de dépression respiratoire.

La population prise en charge en pré-hospitalier médicalisé décrite par Albrecht et al. (161) étaient différente de celle rencontrée au SPSL en 2019. Les patients décrit avaient un âge moyen de 39 ans et étaient 71% des hommes (dans notre cas entre 50 et 56 ans et majoritairement des femmes).

La douleur évaluée par EVA sur site par Albrecht et al. (161) était en moyenne à 6.9 ± 1.9 avec une réduction jusqu'à 3.4 ± 1.9 lors de l'arrivée à l'hôpital (Pour le SPSL, fentanyl 8.1 ± 1.7 à 3.5 ± 2.2 et morphine 8.1 ± 2.0 à 4.1 ± 3.0). Dans leur études, l'oligo-analgésie est estimée comme touchant 43% des patients.

Une limite de notre évaluation peut résider dans les données sélectionnées avec comme un effet de surestimation de l'oligo-analgésie. Albrecht et al.(161) prenaient en compte les patients recevant des analgésiques et dont la douleur n'était pas suffisamment diminuée mais aussi les patients chez qui aucune analgésie n'avait administrée et présentant des douleur persistantes à l'admission. Les patients pris en charge par le SPSL présentant des douleurs et ne recevant pas d'analgésiques ont d'échappé à notre évaluation puisque le fichier des données qualité évalue l'application des algorithmes avec administration des médicaments. Avec plus d'interventions incluses, l'oligo-analgésie risquerait d'être abaissée. Une autre limite peut être la pauvreté des données cliniques uniquement représentée par un score NACA, la nécessité de médicalisation et les paramètres d'administration des médicaments. Il est difficile d'évaluer complètement ces données sans les diagnostics complets ainsi que la catamnèse ultime de l'intervention pré-hospitalière. Ce manque d'information est retrouvés concomitamment par les ambulancier·ère·s lors des interventions pré-hospitalières, car ils n'ont pas accès à un dossier médical avec un historique complet, les antécédents ainsi que les médicaments pris par le patient (170).

La différence entre les deux proportions d'oligoanalgésie peut aussi être expliquée par la nature subjective de la douleur. En effet, la population rencontrée lors de l'étude d'Albrecht et al. (161) est masculine et a en moyenne 39 ans alors la population dans les données du SPSL est plutôt féminine avec un âge entre 50 et 56 ans. La perception et l'expression de la douleur sont modulée de facteurs psychologiques, sociaux et culturels (171).

4.3 Conclusion

L'usage des médicaments lors d'interventions pré-hospitalières au SPSL nous a amené à nous intéresser aux opiacés employés dans la prise en charge de l'antalgie tels que le fentanyl et la morphine.

Le fentanyl est préféré majoritairement lors des interventions en raison de délais et des durées d'action plus courtes que la morphine pour une efficacité comparable (74,172,173). Pour le fentanyl et la morphine, les premières doses administrées en 2019 correspondent à celles recommandées dans les algorithmes mais les doses totales moyennes correspondent à la moitié des doses maximales recommandées.

En comparant les scores de douleurs entre le site d'intervention et l'hôpital, plus de 62% des interventions avec prise en charge de la douleur ont considérée comme insuffisante.

Une évaluation plus approfondie (c.à.d. à l'aide des dossiers médicaux complets) du contexte d'administration des opiacés en pré-hospitalier non médicalisé notamment au SPSL paraît intéressante pour examiner la raison non utilisation de la dose maximale (par exemple par peur de manipuler le fentanyl) et l'oligo-analgésie mise en évidence avec les données d'interventions de 2019. Ces éléments font partie des enjeux de sécurisation de la préparation et l'administration des médicaments en vue de la gestion des risques médicamenteux (13,43).

5 Conclusion générale et perspectives

Les conditions de conservation des médicaments doivent être garanties et respecter les instructions des firmes pharmaceutiques dans le contexte des bonnes pratiques de distribution et de fabrication.

En médecine d'urgence pré-hospitalière, les interventions ont lieu hors des quatre murs d'un hôpital. Cela a comme conséquence l'administration de médicaments qui ont été conservés dans des véhicules risquant d'être exposés à différentes de températures environnementales.

Les pratiques pré-hospitalière de gestion des médicaments ont été évaluée au SPSL et au SMUR. Ces deux services possèdent un local de stockage intermédiaire qui alimente le stock des véhicules à différents emplacements. Entre 30 et 60 médicaments sont présents dans les véhicules d'interventions majoritairement sous forme d'ampoules en vue de leur administration parentérale. Au SPSL, le médicament le plus consommé est le fentanyl. Parmi les différents produits thérapeutiques, la plupart se conservent entre 15 et 25°C sauf exception.

Une cartographie des températures d'une ambulance du SPSL a été réalisée durant 2 jours de juillet 2020. L'évolution des températures au sein du véhicule est influencée par l'état du véhicule, son positionnement ou l'ouverture des portes et des fenêtres. Avec une température interne moyenne de $25.8 \pm 0.2^\circ\text{C}$, le stockage des médicaments conservés entre 15-25°C n'est pas adéquat.

Durant six semaines en juillet et août 2020, la température de chaque emplacement à médicaments du SPSL et du SMUR a été suivi à l'aide de thermomètres enregistreurs. Les températures moyennes relevées dans les véhicules ont été $27.7 \pm 0.01^\circ\text{C}$ et $28.4 \pm 0.02^\circ\text{C}$. L'intervalle de température recommandé de 15-25°C a été dépassé durant 38 à 40 jours cumulés avec des températures supérieures à 30°C entre 3 et 10 jours cumulés. Les locaux SPSL et SMUR ont des températures moyennes de $25.3 \pm 0.02^\circ\text{C}$ et de $24.8 \pm 0.02^\circ\text{C}$. Les conditions de stockage des médicaments conservés à 15-25°C durant la période worst-case (c.à.d. l'été) est inadéquate au SPSL et au SMUR.

L'étude de stabilité par exposition de trois médicaments aux conditions pré-hospitalière a été effectué sur de l'atropine, du fentanyl et de la naloxone. Après 28 jours d'exposition, plus de 95% des teneurs déclarées ont été déterminée dans les ampoules. Aucune conséquence significative des conditions pré-hospitalière durant la période worst-case n'a été pu être mise en évidence sur la stabilité des trois substances étudiée.

L'analyse rétrospective du contexte d'administration des opiacés a révélé pour 62% des intervention une analgésie insuffisante à l'arrivée à l'hôpital définie par une évaluation numérique de la douleur égale à 3 sur 10. Afin d'approfondir cette notion d'oligoanalgésie et dans le but de comprendre son contexte tant au niveau

du soignant que du patient, il est d'intérêt de réaliser des études prospectivement pour observer l'application des algorithmes de prise en charge d'antalgie.

La recherche sur les conditions de stockage pré-hospitalières doit aussi se poursuivre notamment au sein de différents services d'ambulances du canton de Vaud, dans des d'hélicoptères ainsi que ceux rattachés aux différents hôpitaux. De plus, l'étude de l'impact des conditions pré-hospitalière sur les médicaments doit continuer tant au niveau chimique que biologique et clinique (122).

Des actions aux niveaux des réglementations locales voire nationales peuvent être menées afin de standardiser les pratiques de gestion des médicaments en pré-hospitalier (86,122). En outre, les directives pour la construction et l'équipement des ambulances édictées par l'IAS devraient inclure des recommandations en vue de garantir un stockage approprié des médicaments au sein des véhicules d'intervention (174). Par exemple l'utilisation de sac isothermes en vue d'une conservation à température ambiante devrait être validée initialement par le service pré-hospitalier.

En 2013, les BPD européennes ont été remaniées avec plus d'exigences notamment à propos de la température ambiante (7,175). Notamment, il s'agissait de considérer la température moyenne cinétique pour évaluer les excursions de températures. Plusieurs prises de positions de la part des industriels suisses et de la GSASA a entraîné une clarification de l'Office Fédéral de la Santé publique en vue d'une création de bonnes pratiques de distribution en petites quantités. Ces standards seraient des analogues aux BPF en petites quantités qui s'adressent par exemple aux pharmacies d'hôpitaux (176,177). Toutefois, l'usage de la température moyenne cinétique a été remis en question. En effet, dans un communiqué de décembre 2019, de la Parenteral Drug Association, il est demandé à l'USP-NF de ne plus référer l'emploi systématique de la température moyenne cinétique (178). Ce paramètre ne devrait être utilisé que dans des environnements à températures contrôlée et non pour justifier des excursions de températures dans des environnements avec des contrôles insuffisants de la température ou des procédures inefficaces (178,179).

Suite à la réalisation de l'étude du SPSL, plusieurs éléments d'amélioration sont en cours de mise en place. Le suivi des températures à l'aide de thermomètres dans les ambulances et le local de stockage est en train d'être mis en place. Des discussions sont en cours concernant la mise en place de sac avec des parois isothermes permettant une protection plus importante des médicaments. De plus, concernant la gestion du stock, des procédures sont en cours de travail sur la base des résultats du travail de recherche. Le suivi des températures durant une année entière devrait compléter le suivi réalisé durant les deux mois d'été pour avoir une représentation plus globale de l'évolution des températures.

Au SMUR, les températures obtenues du réfrigérateur ont entraîné un remplacement de l'appareil. De plus, les procédures pour le contrôle quotidien des températures ainsi qu'un suivi des dates de péremption en vue d'une gestion des stock adéquate sont en cours de validation. En raison des produits réfrigérés conservés à températures ambiante avec un délai d'utilisation court, la mise en place d'un réfrigérateur (type Campingaz®) est en cours de test dans le véhicule du SMUR. Les températures ont été relevées durant deux semaines en novembre 2020 dans une glacière électrique branchée sur une prise secteur du véhicule. La température moyenne était de 13.2 ± 0.1 °C avec un dépassement de l'intervalle recommandé (2-8°C) à 91.8% malgré des températures météorologiques peu élevée (6.0 ± 0.3 °C). Le réfrigérateur a été posé à l'arrière du véhicule et il avait subi des variations de températures qui peuvent être dues à l'utilisation du chauffage interne du véhicule ou à la coupure du contact. Des tests supplémentaires doivent être encore conduits.

Bibliographie

1. CORFA (Commission Romande de Formation Ambulancière). Processus général d'intervention et d'évaluation du patient [En ligne]. 23 août 2018 [cité le 7 juillet 2020]. Rapport no 3.0. Disponible: <https://commissionromandeformationambulanciere.files.wordpress.com/2018/09/corfa-processus-dintervention-et-principes-dc3a9valuation-du-patient-3-0-08-2018.pdf>
2. MétéoSuisse. [En ligne]. Climat de la Suisse [cité le 26 avril 2020]. Disponible: <https://www.meteosuisse.admin.ch/home/climat/climat-de-la-suisse.html>
3. MétéoSuisse. Normes climatologiques Pully - Période de référence 1981–2010. Genève: MétéoSuisse; 26 avril 2016. Rapport no 1.4.0.
4. Horak J, Schmerold I, Wimmer K, Schauburger G. Cabin air temperature of parked vehicles in summer conditions: life-threatening environment for children and pets calculated by a dynamic model. *Theor Appl Climatol*. 2017;130(1-2):107-18. DOI: 10.1007/s00704-016-1861-3
5. Mathe H, Tixier D. La logistique. Paris: Presses universitaires de France; 2014.
6. Commission Européenne. Lignes directrices du 5 novembre 2013 concernant les bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments à usage humain [En ligne]. 23 novembre 2013 [cité le 26 juillet 2020] p. 1-14. Rapport no 2013/C 343/01. Disponible: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:52013XC1123\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:52013XC1123(01))
7. European Medicines Agency (EMA). [En ligne]. Good distribution practice [cité le 23 juin 2020]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/compliance/good-distribution-practice>
8. European Medicines Agency (EMA). [En ligne]. Good manufacturing practice [cité le 23 juin 2020]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice>
9. Electronic Code of Federal Regulations (eCFR) [En ligne]. Electronic Code of Federal Regulations (eCFR) [cité le 27 août 2020]. Disponible: <https://www.ecfr.gov/>
10. Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd) du 14 novembre 2018 (État le 1er janvier 2020) (RS 812.212.1). [En ligne].
11. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). [En ligne]. Bonnes pratiques de distribution des médicaments [cité le 10 septembre 2020]. Disponible: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/medizin-und-forschung/heilmittel/gdp-leitlinien.html>
12. Société de discipline FPH Hôpital, GSASA, FPH. Profil professionnel du pharmacien hospitalier et Ligne directrice pour sa formation postgrade [En ligne]. 18 mai 2017 [cité le 28 août 2020]. Disponible: <https://www.gsasa.ch/>
13. GSASA. Référentiel Qualité pour la Pharmacie Hospitalière [En ligne]. GSASA; mars 2018 [cité le 28 août 2020]. Rapport no 2.1. Disponible: <https://www.gsasa.ch/>
14. CHUV. [En ligne]. Logistique pharmaceutique [cité le 22 juin 2020]. Disponible: <https://www.chuv.ch/fr/pharmacie/pha-home/prestations/logistique/>
15. Larousse Éditions. [En ligne]. Définitions : stable - Dictionnaire de français Larousse [cité le 30 novembre 2020]. Disponible: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/stable/74409>
16. Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPT) du 15 décembre 2000 (État le 1er août 2020) (RS 812.21). [En ligne].
17. Ammann C. Stability Studies Needed to Define the Handling and Transport Conditions of Sensitive Pharmaceutical or Biotechnological Products. *AAPS PharmSciTech*. 2011;12(4):1264-75. DOI: 10.1208/s12249-011-9684-0
18. ICH harmonised tripartite guideline. Stability Testing of new Drug Substances and Products Q1 A (R2). 2013;20.
19. Committee for human medicinal products (CHMP). Guideline on stability testing : stability testing of existing active substances and related finished products [En ligne]. London: European Medicines Agency; 17 décembre 2003 [cité le 7 juillet 2020]. Rapport no CPMP/QWP/122/02, rev 1 corr. Disponible: [ema.europa.eu/en/documents/scientific-](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific/)

- guideline/guideline-stability-testing-stability-testing-existing-active-substances-related-finished-products_en.pdf
20. Aulton ME, directeur. *Pharmaceutics: the science of dosage form design*. 2^e éd. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002.
 21. Koller C. *Pharmacie Galénique - Stabilité et stabilisation des médicaments*. École de Pharmacie Genève-Lausanne, Faculté des Sciences: Université de Genève; 2013 2014.
 22. Sautou V. *Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. Partie 1 : préparations liquides*. Société française de pharmacie clinique, Groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée, directeurs. Clermont-Ferrand, Pau: SFCP / GERPAC; 2013.
 23. Bajaj S, Singla D, Sakhuja N. Stability Testing of Pharmaceutical Products. *J Appl Pharm Sci*. 2012;02(03):129-38. DOI: 10.7324/JAPS.2012.2322
 24. Kommanaboyina B, Rhodes CT. Trends in Stability Testing, with Emphasis on Stability During Distribution and Storage. *Drug Dev Ind Pharm*. 1999;25(7):857-68. DOI: 10.1081/DDC-100102246
 25. Grimm W. Storage Conditions for Stability Testing in the EC, Japan and Usa; the Most Important Market for Drug Products. *Drug Dev Ind Pharm*. 1993;19(20):2795-830. DOI: 10.3109/03639049309050178
 26. ICH harmonised tripartite guideline. *Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV Q 1 F*. 2006;1.
 27. Lider P. Évolution de la base de données Stabilis ® : Création d'un système de cotation des publications relatives aux études de stabilité de médicaments anticancéreux [Mémoire du Diplôme d'études spécialisées de Pharmacie en ligne]. Nancy: Université de Lorraine; 2013 [cité le 10 juin 2020]. Disponible: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733090/document>
 28. ECA Academy. [En ligne]. What are the regulatory Definitions for « Ambient », « Room Temperature » and « Cold Chain »? [cité le 2 décembre 2020]. Disponible: <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/what-are-the-regulatory-definitions-for-ambient-room-temperature-and-cold-chain>
 29. Cofrac Section Laboratoire. *Guide technique d'accréditation : caractérisation et vérification des enceintes thermostatiques et climatiques / des fours / des bains thermostatés* [En ligne]. COFRAC; mai 2009 [cité le 16 juin 2020]. (03). Rapport no LAB GTA 24. Disponible: <https://tools.cofrac.fr/documentation/LAB-GTA-24>
 30. Anderson C, Hunt DG, Seevers R. The Use of Mean Kinetic Temperature to Aid Evaluation of Temperature Excursions for Controlled Cold Temperature Drugs: Proper and Improper Application. *Pharmacopeial Forum*. 45(5):4.
 31. Haynes JD. Worldwide Virtual Temperatures for Product Stability Testing. *J Pharm Sci*. 1971;60(6):927-9. DOI: 10.1002/jps.2600600629
 32. Bailey LC, Medwick T. Mean kinetic temperature: a concept for storage of pharmaceuticals. *Pharm Forum*. 1993;15(5):6163-6.
 33. Bailey L, Medwick T. Considerations in the calculation of mean kinetic temperature. *Pharm Forum*. 1998;24(4):6631-40.
 34. Seevers RH, Harber P, Ulrich DA, Bishara R. The Use of Mean Kinetic Temperature (MKT) in the Handling, Storage, and Distribution of Temperature Sensitive Pharmaceuticals. *Pharm Outsourcing*. 2009;10(3):12-7.
 35. Allegra JR, Brennan J, Lanier V, Lavery R, MacKenzie B. Storage Temperatures of Out-of-hospital Medications. *Acad Emerg Med*. 1999;6(11):1098-103. DOI: 10.1111/j.1553-2712.1999.tb00110.x
 36. *Conditionnement des médicaments : Un élément du choix d'un traitement*. *Rev Prescrire*. 2011;31(334):577-9.
 37. Committee for human medicinal products (CHMP). *Guideline on declaration of storage conditions: A : in the product information of medicinal products B : for active substances* [En ligne]. London: European Medicines Agency; 19 novembre 2007 [cité le 7 juillet 2020]. Rapport no CPMP/QWP/609/96/Rev 2. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-declaration-storage-conditions_en.pdf

38. Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, OEMéd) du 9 novembre 2001 (État le 1er juillet 2020) (RS 812.212.22). [En ligne].
39. Ordonnance sur les médicaments (OMéd) du 21 septembre 2018 (État le 1er avril 2020) (RS 812.212.21). [En ligne].
40. Swissmedic. Changement de pratique quant aux remarques concernant le stockage. Swissmedic J. 2009;113.
41. Swissmedic. Communiqué sur l'octroi d'une autorisation Swissmedic à l'échéance de l'attestation d'enregistrement OICM en 2003. Swissmedic J. 2003;84-7.
42. Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques des HUG. Date de péremption et stabilité des médicaments. Desmeules J, directeur. Pharma-Flash. 2003;30(6):21-4.
43. GSASA. Gestion des risques : bases et stratégie de la GSASA [En ligne]. GSASA; 20 novembre 2006 [cité le 10 décembre 2020] p. 1-13. Rapport no 1.0. Disponible: www.gsasa.ch/
44. Vigneron J, Rota J-B. Stabilis 4.0 [En ligne]. Stabilité et compatibilité des médicaments [cité le 2 novembre 2020]. Disponible: <https://www.stabilis.org/>
45. Hudnell E, Catania P. [En ligne]. King Guide to Parenteral Admixtures [cité le 2 novembre 2020]. Disponible: <https://kingguide.com/index.html>
46. IBM Watson Health. [En ligne]. IBM Micromedex [cité le 2 décembre 2020]. Disponible: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>
47. American Society of Health System Pharmacists, directeur. Handbook on injectable drugs. 18^e éd. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2015.
48. Bing CD, Nowobilski-Vasilios A, directeurs. Extended stability for parenteral drugs. 5^e éd. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2013.
49. GSASA. [En ligne]. Questionnaire GSASA (uniquement pour une utilisation interne au sein de l'hôpital, ne pas transmettre à des tiers) [cité le 6 juin 2020]. Disponible: www.gsasa.ch/fr/10155/questionnaire-gsasa/
50. Loi fédérale sur les professions médicales universitaires (Loi sur les professions médicales, LPMéd) du 23 juin 2006 (État le 1er février 2020) (RS 811.11). [En ligne].
51. Loi fédérale sur les professions de la santé (LPSan) du 30 septembre 2016 (État le 1er février 2020) (RS 811.21). [En ligne].
52. Carron P-N, Dami F, Frei O, Niquille M, Pasquier M, Vallotton L, et al. Médecine d'urgence préhospitalière. Chêne-Bourg: Médecine et Hygiène; 2013.
53. Centre Suisse de médecine de sauvetage, d'urgence et de catastrophe, RescuePoint®. [En ligne]. Terminologie de médecine d'urgence et de sauvetage [cité le 3 juillet 2020]. Disponible: <https://glossar-szrnk.primeteach.ch/>
54. ISFM Institut suisse pour la formation médicale postgraduée et continue, FMH. Médecine d'urgence préhospitalière / médecin d'urgence (SSMUS) [En ligne]. Bern: ISFM; 1 janvier 2018 [cité le 24 novembre 2020]. Disponible: https://www.siwf.ch/files/pdf20/fa_notarzt_version_internet_f.pdf
55. Thèses (Leitbild) de la FMH pour le domaine du sauvetage en Suisse. Bull Médecins Suisses. 2010;91(33):1215-6. DOI: 10.4414/bms.2010.15361
56. Schoettker P, Potin M, Staeger P, Fuchs V, Yersin B, Ribordy V. La chaîne des secours : le modèle vaudois. Rev Médicale Suisse [En ligne]. 2006 [cité le 24 avril 2020];2(31573). Disponible: <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-75/31573>
57. Ribordy V, Schoettker P, Yersin B. Accès aux soins d'urgence : organisation et utilité de la chaîne des secours. Rev Médicale Suisse [En ligne]. 2006 [cité le 24 avril 2020];2(31574). Disponible: <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-75/31574>
58. Frey M, Lobsiger M, Trede I. Les services de sauvetage en Suisse. Observatoire suisse de la santé (Obsan), directeur. Obsan Bull. 2017;1:1-8.
59. Loi [du canton de Vaud] sur la santé publique (LSP) du 29 mai 1985 (État le 01.09.2019) (RS 800.01). [En ligne].

60. Règlement [du canton de Vaud] sur le service sanitaire en cas de situation particulière, d'accident majeur ou de catastrophe (RSSan) du 23 avril 2008 (État au 01.07.2008) (RS 510.21.5). [En ligne].
61. Direction générale de la santé, État de Vaud. [En ligne]. Informations pour les professionnels des urgences préhospitalières [cité le 4 avril 2020]. Disponible: <https://www.vd.ch/themes/sante-soins-et-handicap/pour-les-professionnels/directives-pour-les-professionnels/>
62. Direction générale de la santé, État de Vaud. [En ligne]. 1 janvier 2020. Services d'urgence affiliés au Dispositif cantonal des urgences préhospitalières (DisCUP) [cité le 7 août 2020]. Disponible: https://www.vd.ch/fileadmin/user_upload/themes/sante/Professionnels/Mesures_sanitaires_d_urgence/Exploitation/EXPL_DISCUP_LIST.pdf
63. Site officiel de la Ville de Lausanne [En ligne]. 22 janvier 2018. Ambulance du SPSL [cité le 24 avril 2020]. Disponible: <https://www.lausanne.ch/officiel/administration/securite-et-economie/protection-et-sauvetage/ambulance.html>
64. École Supérieure d'Ambulancier et Soins d'Urgence Romande. [En ligne]. Formation Ambulancier ES à l'ES ASUR [cité le 5 août 2020]. Disponible: <https://es-asur.ch/formation-ambulancier>
65. CHUV [En ligne]. SMUR Vaud [cité le 7 mai 2020]. Disponible: <https://www.chuv.ch/fr/urgences/urg-home/patients-et-familles/un-reseau-de-competences/smur/>
66. Règlement [du canton de Vaud] sur les urgences préhospitalières et le transport des patients (RUPH) du 9 mai 2018 (État le 01.05.2018) (RS 810.81.1). [En ligne].
67. Direction générale de la santé, État de Vaud. Directives préhospitalières : Types d'ambulances et liste des équipements [En ligne]. Direction Générale de la Santé du Canton de Vaud; 30 octobre 2019 [cité le 2 février 2020] p. 1-6. Disponible: <https://www.vd.ch/themes/sante-soins-et-handicap/pour-les-professionnels/directives-pour-les-professionnels/>
68. Direction générale de la santé, État de Vaud. Directives préhospitalières CDC SMUR - liste des équipements [En ligne]. Direction Générale de la Santé du Canton de Vaud; septembre 2018 [cité le 2 février 2020] p. 1-3. Disponible: <https://www.vd.ch/themes/sante-soins-et-handicap/pour-les-professionnels/directives-pour-les-professionnels/>
69. Direction générale de la santé, État de Vaud. Directives préhospitalières CDC SMUR - liste des équipements - Annexe 1 [En ligne]. Direction Générale de la Santé du Canton de Vaud; 8 septembre 2015 [cité le 2 février 2020] p. 1. Disponible: <https://www.vd.ch/themes/sante-soins-et-handicap/pour-les-professionnels/directives-pour-les-professionnels/>
70. Direction générale de la santé, État de Vaud. Conditions-cadres pour l'application des algorithmes [En ligne]. Direction Générale de la Santé du Canton de Vaud; mai 2019 [cité le 7 août 2020]. Disponible: https://www.vd.ch/fileadmin/user_upload/themes/sante/Professionnels/Mesures_sanitaires_d_urgence/Inter_soins/INTER_SOIN_ALGO_CONDITIONS_CADRES_SSP.pdf
71. CORFA (Commission Romande de Formation Ambulancière) F. [En ligne]. septembre 2019. Algorithmes d'enseignements [cité le 7 juillet 2020]. Disponible: <https://commissionromandeformationambulanciere.files.wordpress.com/2019/09/algorithmes-corfa-4.3-2019-1.pdf>
72. Direction générale de la santé, État de Vaud. Algorithmes d'application destinés aux ambulanciers vaudois [En ligne]. Direction Générale de la Santé du Canton de Vaud; 1 juillet 2020 [cité le 1 juillet 2020] p. 1-22. Disponible: https://www.vd.ch/fileadmin/user_upload/themes/sante/Professionnels/Mesures_sanitaires_d_urgence/Inter_soins/INTER_SOIN_ALGO_VD_SSP.pdf
73. World Health Organization, directeur. Cancer pain relief. Geneva: World Health Organization; 1986.
74. Swissmedic. [En ligne]. Information sur le médicament [cité le 7 mai 2020]. Disponible: <https://www.swissmedicinfo.ch/>

75. Allegra JR, Brennan J, Fields LA, Grabner FR, Lanier V, Lavery R, et al. Summertime storage temperatures of out-of-hospital medications in Northern New Jersey. Dans: *Academic Emergency Medicine*. 1996. p. 392-548. (Abstract 48; vol. 3).
76. Allegra JR, Brennan J, Grabner FR, Lavery R, MacKenzie B, Prusik T. Winter Storage Temperatures of Prehospital Medications in Northern New Jersey. Dans: *Annals of Emergency Medicine*. 1996. p. 563. (Abstract 1; vol. 28).
77. Cairns CB, Cain BS, Honigman B, Boum M, Heard K. Prehospital storage degrades the physiological effects of epinephrine in human myocardium. Dans: *Annals of Emergency Medicine*. 1999. p. S15. (Abstract 53; vol. 34).
78. Gottwald MD, Akers LC, Liu P-K, Orsulak PJ, Corry MD, Bacchetti P, et al. Prehospital stability of diazepam and lorazepam. *Am J Emerg Med*. 1999;17(4):333-7. DOI: 10.1016/S0735-6757(99)90079-7
79. Madden JF, O'Connor RE, Evans J. The range of medication storage temperatures in aeromedical emergency medical services. *Prehosp Emerg Care*. 1999;3(1):27-30. DOI: 10.1080/10903129908958902
80. DuBois WC. Drug storage temperatures in rescue vehicles. *J Emerg Med*. 2000;18(3):345-8. DOI: 10.1016/S0736-4679(99)00226-7
81. Szucs P, Allegra JR, Fields LA, Grabner FR, Lavery R, Prusik T, et al. Storage temperatures of medications on an air medical helicopter. *Air Med J*. 2000;19(1):19-21. DOI: 10.1016/S1067-991X(00)90087-7
82. Brown LH, Bailey LC, Medwick T, Okeke C, Krumpnerman K, Tran CT. Medication storage on US ambulances: a prospective multi-center observational study. *Pharmacopeial Forum*. 2003;29:540-7.
83. Helm M, Castner T, Lampl L. Environmental temperature stress on drugs in prehospital emergency medical service. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(4):425-9. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2003.00062.x
84. Ouaziz S. Stabilité des médicaments en milieu pré-hospitalier [Mémoire de stage de cinquième année hospitalo-universitaire en ligne]. Montpellier: Université de Montpellier 1; 2004 [cité le 3 février 2020]. Disponible: <https://d1n7iqsz6ob2ad.cloudfront.net/document/pdf/5385bae0168e5.pdf>
85. Gill MA, Kislik AZ, Gore L, Chandna A. Stability of advanced life support drugs in the field. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(6):597-602. DOI: 10.1093/ajhp/61.6.597
86. Mejia J. Vehicular Based Drug Box Temperature Control Study [Degree of Master of Science in Occupational and Technical Education en ligne]. Old Dominion University; 2006 [cité le 2 mars 2020]. Disponible: https://digitalcommons.odu.edu/ots_masters_projects/116
87. Stein C. Medication storage temperatures in primary response vehicles. *S Afr Med J*. 2008;98(7):535-7.
88. Merlin MA, Marques-Baptista A, Yang H, Ohman-Strickland P, Aquina C, Buckley B. Evaluating Degradation with Fragment Formation of Prehospital Succinylcholine by Mass Spectrometry: mass spectrometry analysis of succinylcholine. *Acad Emerg Med*. 2010;17(6):631-7. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2010.00766.x
89. Black S, Allen K. Temperature variation in pre-hospital environments. Dans: *Emergency Medicine Journal*. 2011. p. 3. (Abstract 9; vol. 28).
90. Tavernetti R, Tavernetti E, Ledrick DJ. Thermal Medication Stress in Air Ambulances: The Mercy Saint Vincent Life Flight Experience. Dans: *Academic Emergency Medicine*. 2012. p. S4-393. (Abstract 381; vol. 19).
91. McMullan JT, Pinnawin A, Jones E, Denninghoff K, Siewart N, Spaite DW, et al. The 60-Day Temperature-Dependent Degradation of Midazolam and Lorazepam in the Prehospital Environment. *Prehosp Emerg Care*. 2013;17(1):1-7. DOI: 10.3109/10903127.2012.722177
92. Tantivesruangdet N. Stability of Adrenaline in Ambulance and Drug Storage Room Narenthorn Center, Rajavithi Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2013;96 (Suppl. 3):S64-8.

93. McMullan JT, Jones E, Barnhart B, Denninghoff K, Spaite D, Zaleski E, et al. Degradation of Benzodiazepines after 120 Days of EMS Deployment. *Prehosp Emerg Care*. 2014;18(3):368-74. DOI: 10.3109/10903127.2013.869642
94. De Winter S, Bronselaer K, Vanbrabant P, Blanchaert B, Mansour MF, Brandolisio D, et al. Stability of Drugs Used in Helicopter Air Medical Emergency Services: An Exploratory Study. *Air Med J*. 2016;35(4):247-50. DOI: 10.1016/j.amj.2016.02.001
95. O'Donnell MA, Whitfield J. Analysis of Temperature Variability in Medication Storage Compartments in Emergency Transport Helicopters. *Air Med J*. 2016;35(6):360-4. DOI: 10.1016/j.amj.2016.08.002
96. Berger MM, Revelly J-P, Carron P-N, Bernath M-A. Surréanimation liquidienne pré et intrahospitalière des patients brûlés : fréquente et néfaste. *Rev Médicale Suisse*. 2010;2410-5.
97. Watson DS, Sunderland B. Summer Temperature in a Doctor Bag and Emergency Drug Stability. *Med J Aust*. 1978;2(7):297-8. DOI: 10.5694/j.1326-5377.1978.tb131556.x
98. Rudland SV, Jacobs AG. Visiting bags: a labile thermal environment. *BMJ*. 1994;308(6934):954-6. DOI: 10.1136/bmj.308.6934.954
99. Crichton B. Keep in a cool place: exposure of medicines to high temperatures in general practice during a British heatwave. *J R Soc Med*. 2004;97:328-9.
100. Treloar A. Are the drugs in your bag effective? *Practitioner*. 1989;233:1435-6.
101. Haberleitner A, Schauburger G, Horak J, Schmerold I. Thermal drug storage conditions in veterinary vehicles – a one-year field study in Austria. *Wien Tierärztl Monatsschrift*. 2014;(101 (5-6)):101-19.
102. Ondrak JD, Jones ML, Fajt VR. Temperatures of storage areas in large animal veterinary practice vehicles in the summer and comparison with drug manufacturers' storage recommendations. *BMC Vet Res*. 2015;11(1):248-56. DOI: 10.1186/s12917-015-0561-z
103. Armenian P, Campagne D, Stroh G, Ives Tallman C, Zeng WZD, Lin T, et al. Hot and Cold Drugs: National Park Service Medication Stability at the Extremes of Temperature. *Prehosp Emerg Care*. 2017;21(3):378-85. DOI: 10.1080/10903127.2016.1258098
104. Hogerzeil HV, de Goeje MJ, Abu-Reid IO. Stability of essential drugs in Sudan. *The Lancet*. 1991;338:754-5.
105. Hogerzeil HV, de Goeje MJ, Abu-Reid IO. Inland stability study (Sudan) - Pilot study 1989-1991 [En ligne]. World Health Organization.; 4 mars 1991 [cité le 2 mars 2020] p. 1-18. Rapport no WHO/DAP/91.4. Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/59690>
106. Hogerzeil HV, Batterby A, Srdanovic V, Hansen LV, Boye O, Lindgren B, et al. WHO / UNICEF study on the stability of drugs during international transport [En ligne]. World Health Organization; 4 mars 1991 [cité le 2 mars 2020] p. 1-25. Rapport no WHO/DAP/91.1. Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/59699>
107. Browne E, Peeters F, Priston M, Marquis PT. Expired Drugs in the Remote Environment. *Wilderness Environ Med*. 2019;30(1):28-34. DOI: 10.1016/j.wem.2018.11.003
108. Abu-Reid IO, El-Samani S, Hag Omer A, Khalil N, Mahgoub K, Everitt F, et al. Stability of drugs in the tropics. A study in Sudan. *Int Pharm J*. 1990;4(1):6-10.
109. Church WH, Hu SS, Henry AJ. Thermal degradation of injectable epinephrine. *Am J Emerg Med*. 1994;12(3):306-9. DOI: 10.1016/0735-6757(94)90145-7
110. Grant TA, Carroll RG, Church WH, Henry A, Prasad NH, Abdel-Rahman AA, et al. Environmental temperature variations cause degradations in epinephrine concentration and biological activity. *Am J Emerg Med*. 1994;12(3):319-22. DOI: 10.1016/0735-6757(94)90148-1
111. Rachid O, Simons FER, Rawas-Qalaji M, Lewis S, Simons KJ. Epinephrine doses delivered from auto-injectors stored at excessively high temperatures. *Drug Dev Ind Pharm*. 2016;42(1):131-5. DOI: 10.3109/03639045.2015.1035283
112. de Guzman R, Polykratis IA, Sondeen JL, Darlington DN, Cap AP, Dubick MA. Stability of tranexamic acid after 12-week storage at temperatures from -20°C to 50°C. *Prehospital Emerg Care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir*. 2013;17(3):394-400. DOI: 10.3109/10903127.2013.792891

113. Loner C, Estephan M, Davis H, Cushman JT, Acquisto NM. Effect of Fluctuating Extreme Temperatures on Tranexamic Acid. *Prehospital Disaster Med.* 2019;34(03):340-2. DOI: 10.1017/S1049023X19004308
114. Alldredge BK, Venteicher R, Calderwood TS. Stability of diazepam rectal gel in ambulance-like environments. *Am J Emerg Med.* 2002;20(2):88-91. DOI: 10.1053/ajem.2002.31573
115. Adnet F, Le Moyec L, Smith CE, Galinski M, Jabre P, Lapostolle F. Stability of succinylcholine solutions stored at room temperature studied by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Emerg Med J.* 2007;24(3):168-9. DOI: 10.1136/emj.2006.041053
116. Roy JJ, Boismenu D, Nguyen BT, Forest J-M, Hildgen P. Room temperature stability of injectable succinylcholine dichloride. *Int J Pharm Compd.* 2008;12(1):83-5.
117. Valenzuela TD, Criss EA, Hammargren WM, Schram KH, Spaite DW, Meislin HW, et al. Thermal stability of prehospital medications. *Ann Emerg Med.* 1989;18(2):173-6. DOI: 10.1016/S0196-0644(89)80109-X
118. Johansen RB, Schafer NC, Brown PI. Effect of extreme temperatures on drugs for prehospital ACLS. *Am J Emerg Med.* 1993;11(5):450-2. DOI: 10.1016/0735-6757(93)90080-U
119. Gammon DL, Su S, Huckfeldt R, Jordan J, Patterson R, Finley PJ, et al. Alteration in prehospital drug concentration after thermal exposure. *Am J Emerg Med.* 2008;26(5):566-73. DOI: 10.1016/j.ajem.2007.09.004
120. De Winter S, Vanbrabant P, Vi NTT, Deng X, Spriet I, Van Schepdael A, et al. Impact of Temperature Exposure on Stability of Drugs in a Real-World Out-of-Hospital Setting. *Ann Emerg Med.* 2013;62(4):380-387.e1. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2013.04.018
121. Goldstein P, Marson JC, Galizia JP, Bellouard B, Crepy A, Scherpereel P. Devenir des médicaments de l'urgence soumis à des températures extrêmes. *Rev SAMU.* 1986;4:175-5.
122. Brown LH, Krumpferman K, Fullagar CJ. Out-of-Hospital Medication Storage Temperatures: A Review of the Literature and Directions for the Future. *Prehosp Emerg Care.* Taylor & Francis; 2004;8(2):200-6. DOI: 10.1080/312703004362
123. Küpper TEAH, Schraut B, Rieke B, Hemmerling A, Schöffl V, Steffgen J. Drugs and Drug Administration in Extreme Environments. *J Travel Med.* 2006;13(1):35-47. DOI: 10.1111/j.1708-8305.2006.00007.x
124. Widmer N, Giorgi ID, Reymond JP. Canicule et Pharmacie hospitalière, Conséquences cliniques et logistiques pour la pharmacie hospitalière en Valais. *GSASA J.* 2005;19(2):4.
125. François O, Fonzo-Christe C, Jean-Mairet S, Suppan L, Gremion E, Bonnabry P. Médicaments et température dans un véhicule d'urgence: état des lieux. Dans: *GSASA; 2012* [cité le 21 août 2020].
126. François O, Fonzo-Christe C, Gremion E, Suppan L, Niquille M, Bonnabry P. Médicaments et température dans un véhicule d'urgence. Dans: *Les Rencontres Prescrire 2014; 2014* [cité le 21 août 2020].
127. Singh SP, Burgess G, Singh J. Performance comparison of thermal insulated packaging boxes, bags and refrigerants for single-parcel shipments. *Packag Technol Sci.* 2008;21(1):25-35. DOI: 10.1002/pts.773
128. Interassociation de sauvetage (IVR-IAS). Manuel destiné à la préparation et au déroulement de la procédure de reconnaissance des services de sauvetage selon les Directives 2010 [En ligne]. Interassociation de sauvetage (IVR-IAS); 2010 [cité le 13 décembre 2020]. Disponible: <https://www.ivr-ias.ch/wp-content/uploads/2020/09/Handbuch-Rettungsdienst-144-fr.pdf>
129. Ummenhofer W, Anselmi L, Müller TS, Solari G, Siebenpfund P, Sutter P-M. La qualité dans le sauvetage – un défi complexe. *Bull Médecins Suisses.* 2017;98(1-2):12-4.
130. CHUV. Référentiel Médicament [En ligne]. RefMed [cité le 20 novembre 2020]. Disponible: <https://refmed-consult.intranet.chuv/>

131. Ordonnance du DFI sur les tableaux des stupéfiants, des substances psychotropes, des précurseurs et des adjuvants chimiques (Ordonnance sur les tableaux des stupéfiants, OTStup-DFI) du 30 mai 2011 (État le 15 décembre 2020) (RS 812.121.11). [En ligne].
132. Loi fédérale sur les stupéfiants et les substances psychotropes (Loi sur les stupéfiants, LStup) du 3 octobre 1951 (État le 1er février 2020) (RS 812.121). [En ligne].
133. Kupas DF, Shayhorn MA, Green P, Payton TF. Structured Inspection of Medications Carried and Stored by Emergency Medical Services Agencies Identifies Practices That May Lead to Medication Errors. *Prehosp Emerg Care*. 2012;16(1):67-75. DOI: 10.3109/10903127.2011.621046
134. Pharmaciens Sans Frontières - Comité International. Guide pharmaceutique PSF-CI : Comment mieux gérer les entrepôts pharmaceutiques [En ligne]. mars 2003 [cité le 26 mars 2020]. Rapport no DIST/GS/SIE/001/G/REV00. Disponible: http://psfci.acted.org/images/PSF_dossiers_pdf/guides_techniques/guide-pharma-gerer-entrepots-fr.pdf
135. FD X15-140. Mesure de l'humidité de l'air - Enceintes climatiques et thermostatiques - Caractérisation et vérification. [En ligne]. AFNOR; 2013.
136. IEC 60068-3-5:2001. Essais d'environnement - Partie 3-5 : documentation d'accompagnement et guide - Confirmation des performances des chambres d'essai en température. International Electrotechnical Commission; 2018.
137. Blanquart B, Créton B. Maîtrise des enceintes thermostatiques dans les laboratoires : le début des difficultés ? Dans: 16th International Congress of Metrology. Paris: EDP Sciences; 2013. p. 15008.
138. MétéoSuisse. [En ligne]. Valeurs mesurées [cité le 8 décembre 2020]. Disponible: <https://www.meteosuisse.admin.ch/home/valeurs-mesurees.html?param=messwerte-lufttemperatur-10min&station=PUY&chart=year>
139. MétéoSuisse. [En ligne]. IDAWEB [cité le 16 novembre 2020]. Disponible: <https://gate.meteoswiss.ch/idaweb/login.do>
140. ISO/CEI 17025:2005. Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais. International Electrotechnical Commission; 2005.
141. Commission SFSTP. La distribution des médicaments en chaîne du froid : carnets pratiques. *STP Pharma Prat*. 1997;7(3):195-212.
142. Guide pratique : Chaîne du froid pour les médicaments. Association Française du Froid (AFF) ; Société Française des Sciences et des Techniques Pharmaceutiques (SFSTP); 2008.
143. Le Grogne C, Lazzarotti A, Durnet-Archeray M-J, Lorcerie B. Erreurs médicamenteuses liées à la préparation et à l'administration des médicaments. *Thérapies*. 2005;60(4):391-9. DOI: 10.2515/therapie:2005057
144. Source IEx. Degrees of Protection : IP degrees Technical Paper [En ligne]. 2013 [cité le 4 juin 2020]. Disponible: <http://www.sourceiex.com/Catalogs/IP%20Degress%20Testing%20Details.pdf>
145. [En ligne]. Thermistors [cité le 6 avril 2020]. Disponible: <https://web.archive.org/web/20140201230547/http://www.navsea.navy.mil/nswc/crane/sd18/Public%20Documents/ProductArchive/Thermistors.pdf>
146. Kane KE, Tomsho RJ, Pheasant K, Stauffer T, Schoenfeldt B, Hamilton S, et al. The "ICE" Study: Feasibility of Inexpensive Commercial Coolers on Mobile EMS Units. *Prehospital Disaster Med*. 2014;29(3):254-61. DOI: 10.1017/S1049023X14000545
147. Stein C, Caetano E. Transportation of blood in a helicopter emergency medical service: The importance of specialised equipment. *South Afr J Crit Care*. 2016;32(2):62-3. DOI: 10.7196/SAJCC.2016.v32i2.268
148. Wallace T. Transportation of Temperature-sensitive Medications in an Air Medical Setting. *Air Med J*. 2019;38(3):165-7. DOI: 10.1016/j.amj.2019.01.005
149. Clancy J, Karish C, Roddy M, Sicilia JJ, Bigham MT. Temperature-sensitive Medications in Interfacility Transport: The Ice Pack Myth. *Air Med J*. 2017;36(6):302-6. DOI: 10.1016/j.amj.2017.05.002

150. Brown LH, Wojcik SM, Bailey LC, Tran CD. Can stock rotation effectively mitigate EMS medication exposure to excessive heat and cold? *Am J Emerg Med*. 2006;24(1):14-8. DOI: 10.1016/j.ajem.2005.05.013
151. Marcoz N, Ing H, Sautter A, Saadi J, Roulin M, Bonnabry P. Stabilité et compatibilité de solutions injectables d'amiodarone (Cordarone(r)). Dans: JFSPH [En ligne]. 2004 [cité le 26 mars 2020].
152. Anderson C, MacKay M. Stability of Fentanyl Citrate, Hydromorphone Hydrochloride, Ketamine Hydrochloride, Midazolam, Morphine Sulfate, and Pentobarbital Sodium in Polypropylene Syringes. *Pharmacy*. 2015;3(4):379-85. DOI: 10.3390/pharmacy3040379
153. McCluskey SV, Graner KK, Kemp J, Aloumanis V, Ben M, Kupiec T, et al. Stability of fentanyl 5 µg/mL diluted with 0.9% sodium chloride injection and stored in polypropylene syringes. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(9):860-3. DOI: 10.2146/ajhp080255
154. Donnelly RF. Chemical stability of furosemide in minibags and polypropylene syringes. *Int J Pharm Compd*. 2002;6(6):468-70.
155. Lai D, Pham AT, Nekkar Rao PP, Beazely MA. The effects of heat and freeze-thaw cycling on naloxone stability. *Harm Reduct J*. 2019;16(1). DOI: 10.1186/s12954-019-0288-4
156. Nolly RJ, Stach PE, Latiolais CJ, Sokoloski TD, Nahata MC. Stability of Thiamine Hydrochloride Repackaged in Disposable Syringes. *Am J Hosp Pharm*. 1982;39(3):471-4.
157. Berton B, Chennell P, Yessaad M, Bouattour Y, Jouannet M, Wasiak M, et al. Stability of Ophthalmic Atropine Solutions for Child Myopia Control. *Pharmaceutics*. 2020;12(8):781. DOI: 10.3390/pharmaceutics12080781
158. Panchagnula R, Sharma P, Khandavilli S, Varma MVS. RP-HPLC method and its validation for the determination of naloxone from a novel transdermal formulation. *Il Farm*. 2004;59(10):839-42. DOI: 10.1016/j.farmac.2004.06.002
159. Pharmacie Interhospitalière de la Côte. [En ligne]. mai 2020. Fiche Atropine [cité le 12 décembre 2020]. Disponible: <https://pharmpic.ch/files/user/Documents/Recomm-utilisation/Injectables/Protocoles-injectables/MMI/A/ATROPINE.pdf>
160. Pharmacie Interhospitalière de la Côte. [En ligne]. mai 2020. Fiche Naloxone [cité le 12 décembre 2020]. Disponible: <https://pharmpic.ch/files/user/Documents/Recomm-utilisation/Injectables/Protocoles-injectables/MMI/N/NALOXONE.pdf>
161. Albrecht E, Taffe P, Yersin B, Schoettker P, Decosterd I, Hugli O. Undertreatment of acute pain (oligoanalgesia) and medical practice variation in prehospital analgesia of adult trauma patients: a 10 yr retrospective study. *Br J Anaesth*. 2013;110(1):96-106. DOI: 10.1093/bja/aes355
162. White LJ, Cooper JD, Chambers RM, Gradisek RE. Prehospital use of analgesia for suspected extremity fractures. *Prehospital Emerg Care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir*. 2000;4(3):205-8. DOI: 10.1080/10903120090941209
163. Swor R, McEachin CM, Seguin D, Grall KH. Prehospital pain management in children suffering traumatic injury. *Prehospital Emerg Care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir*. 2005;9(1):40-3. DOI: 10.1080/10903120590891930
164. Attrib. [En ligne]. Guide d'utilisation de la FIP 2.0 [cité le 6 avril 2020]. Disponible: <https://doc.attrib.ch/fr>
165. Karcioğlu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med*. 2018;36(4):707-14. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.01.008
166. Young GB. Stupor and coma in adults. Dans: UpToDate [En ligne]. Waltham : UpToDate. [cité le 13 décembre 2020]. Disponible: https://www.uptodate.com/contents/stupor-and-coma-in-adults?search=glasgow&source=search_result&selectedTitle=1~126&usage_type=default&display_rank=1#H5
167. Hôpitaux Universitaires de Genève. [En ligne]. Échelles des degrés de gravité NACA [cité le 6 août 2020]. Disponible: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/saup_professionnels/fichiers/naca.pdf
168. Weiss M, Bernoulli L, Zollinger A. Der NACA-Index. *Anaesthesist*. 2001;50:150-4.

169. Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (Loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH) du 30 septembre 2011 (Etat le 1er janvier 2020) (RS 810.30). [En ligne].
170. Pearson RM. Emergency Medical Technician/Paramedic's Role in Prehospital Drug Delivery. *J Pharm Technol.* 2003;19(6):361-4. DOI: 10.1177/875512250301900605
171. Dao MD. Douleur et culture : quelles spécificités et comment les explorer? Dans: Genève; 2012. p. 35.
172. Rickard C, O'Meara P, McGrail M, Garner D, McLean A, Le Lievre P. A randomized controlled trial of intranasal fentanyl vs intravenous morphine for analgesia in the prehospital setting. *Am J Emerg Med.* 2007;25(8):911-7. DOI: 10.1016/j.ajem.2007.02.027
173. Galinski M, Dolveck F, Borron SW, Tual L, Van Laer V, Lardeur J-Y, et al. A randomized, double-blind study comparing morphine with fentanyl in prehospital analgesia. *Am J Emerg Med.* 2005;23(2):114-9. DOI: 10.1016/j.ajem.2004.03.010
174. Interassociation de sauvetage (IVR-IAS). Directives pour la construction et l'équipement des ambulances.pdf [En ligne]. Interassociation de sauvetage (IVR-IAS); 2020 [cité le 13 décembre 2020]. Disponible: <https://www.ivr-ias.ch/wp-content/uploads/2020/09/Richtlinien-fuer-den-Bau-und-Ausruestung-von-Rettungsfahrzeugen-f.pdf>
175. ASSGP, Intergenerika, Interpharma, Pharmalog, Science industries, SVKH-ASMC, et al. Empfehlungen zum Transport von Fertigarzneimitteln Positionspapier [En ligne]. 25 avril 2017 [cité le 28 août 2020] p. 8. Disponible: <http://docplayer.org/51370333-Empfehlungen-zum-transport-von-fertigarzneimitteln.html>
176. GSASA. Stellungnahme zum Positionspapier „Empfehlungen zum Transport von Fertigarzneimitteln“ [En ligne]. 13 octobre 2017 [cité le 28 août 2020] p. 1. Disponible: <https://www.gsasa.ch/>
177. Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP). Abklärungen im Zusammenhang mit den revidierten Leitlinien für die Gute Vertriebspraxis von Humanarzneimitteln (GDP) (2013/C 343/01): Rückmeldungen der betroffenen Akteure [En ligne]. 14 août 2018 [cité le 13 octobre 2020] p. 38. Disponible: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/biomed/heilmittel/auswertungsbericht-gdp-leitlinien.pdf.download.pdf/auswertungsbericht-gdp-leitlinien.pdf>
178. Johnson R, Parenteral Drug Association. Re: PF 45(5) Proposed Revisions to General Chapters <659> and <1079> and Proposed New General Chapter <1079.2>. [En ligne]. 2019.
179. Kuners of Koenders T. Bioprocess Online [En ligne]. 28 décembre 2020. Is It Time To Stop Using Mean Kinetic Temperature (MKT) In Pharma Storage Transport [cité le 7 janvier 2021]. Disponible: <https://www.bioprocessonline.com/doc/is-it-time-to-stop-using-mean-kinetic-temperature-mkt-in-pharma-storage-transport-0001>

Annexes

Annexe 1	Médicaments de la liste des équipements du SMUR du canton de Vaud (69).....	I
Annexe 2	Extraits du document SPSL « Équipements véhicules CIRUS 22-27 », version 2019	II
Annexe 3	Détail de l'ampoularium et de l'armoire à ampoules des ambulances du SPSL.....	VII
Annexe 4	Consommations en médicament 2018-2019 du SPSL	IX
Annexe 5	Détail des prix et coûts des médicaments consommés en 2018-2019 par le SPSL X	
Annexe 6	Titulaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments utilisés en pré-hospitalier à Lausanne en 2020 (74).....	XI
Annexe 7	Courriel envoyé à plusieurs fabricants concernant les données de stabilité et les instructions de stockage.....	XII
Annexe 8	Procédure SPSL concernant le stockage des médicaments usuellement stockés au réfrigérateur	XIII
Annexe 9	Médicaments employés uniquement au SMUR et leurs conditions de stockage recommandées.....	XIV
Annexe 10	Cahier des charges Enregistreur de température	XV
Annexe 11	Données techniques du thermomètre enregistreur Testo® 184 T3	XVI
Annexe 12	Rapports des protocoles d'étalonnage initial des 22 enregistreurs de températures Testo®	XVII
Annexe 13	Plans de l'aménagement intérieur des ambulances du SPSL (Sprinter L2H2)	XXVIII
Annexe 14	Phase 1 : détail des emplacements des thermomètres enregistreurs dans l'ambulance CIRUS 25	XXIX
Annexe 15	Phase 1 : tour à 360° de l'intérieur du véhicule CIRUS 25 équipés des 15 thermomètres enregistreurs	XXX
Annexe 16	Phase 1 : grille d'observation des interventions	XXXIII
Annexe 17	Station météorologique de Pully, MétéoSuisse (138)	XXXIV
Annexe 18	Phase 1 : Données de températures hors de l'intervalle de température 15 – 25°C et supérieures à 30°C.....	XXXV
Annexe 19	Phase 1 : Retranscription des suivis des interventions pré-hospitalière (jour 1 et 2)	XXXVI
Annexe 20	Phase 1 : Analyse des pentes de la température moyenne du véhicule en fonction du temps pour les déplacements	XL
Annexe 21	Phases 2 et 2bis : Données de températures hors de l'intervalle de température 15 – 25°C et supérieures à 30°C	XLI
Annexe 22	Protocole de quantification de la naloxone.....	XLII
Annexe 23	Détermination quantitative de l'atropine à J14 et J28	XLIX
Annexe 24	Extrait de l'analyse de variance selon Statgraphics® entre les concentrations mesurées de l'atropine	LI
Annexe 25	Détermination quantitative du fentanyl à J14 et J28	LII
Annexe 26	Extrait de l'analyse de variance selon Statgraphics® entre les concentrations mesurées du fentanyl	LIV
Annexe 27	Détermination quantitative de la naloxone à J14 et J28	LV
Annexe 28	Extrait de l'analyse de variance selon Statgraphics® entre les concentrations mesurées de la naloxone	LVII

Annexe 1 Médicaments de la liste des équipements du SMUR du canton de Vaud (69)

Médicaments DCI	Médicament®	Présentation
Acétate d'octréotide	p.ex : Sandostatine	ampoule
Acide acétylsalicylique	p.ex : Aspégic	flacon-ampoule
Acide tranéxamique	p.ex : Exacyl, Cyklokapron	ampoule
Adénosine	p.ex : Krenosin	ampoule
Amiodarone	p.ex : Cordarone	ampoule
Atropine	p.ex : Atropine	ampoule
Chlorure de magnésium	p.ex : Magnésium 20%	ampoule
Chlorure de Calcium	p.ex : Calcium	ampoule
Clémastine	p.ex : Tavégyl	ampoule
Clonazépam	p.ex : Rivotril	ampoule
Clopidogrel	p.ex : Plavix	comprimé
Diazépam	p.ex : Stésolid	microcylstère 5mg et 10mg
	p.ex : Valium	ampoule
Dinitrate d'isosorbide	p.ex : Isoket	spray
Ephédrine	p.ex : Ephédrine 0.5%	fiole
Epinéphrine	p.ex : Adréraline	ampoule + Jext 150µg & 300µg
Etomidate	p.ex : Hypnomidate	ampoule
Fentanyl	p.ex : Fentanyl	ampoule
Flumazénil	p.ex : Anexate	ampoule
Furosémide	p.ex : Lasix	ampoule
Glucagon	p.ex : Glucagen	seringue (kit)
Glucose	p.ex : Glucose 40% ou 50%	ampoule
Haloperidol	p.ex : Haldol	ampoule
Kétamine	p.ex : Ketalar	fiole
Lidocaïne	p.ex : Xylocaïne 2%	ampoule
Lorazépam	p.ex : Temesta Expidet	comprimé
Méthylprednisolone	p.ex : Solu-Medrol	flacon-ampoule
Midazolam	p.ex : Dormicum	ampoule
Morphine	p.ex : Morphine	ampoule
Naloxone	p.ex : Naloxon OrPha	ampoule
Ocytocine	p.ex : Syntocinon	ampoule
Pantoprazole	p.ex : Pantozol	flacon-ampoule
Paracétamol	p.ex : Ben-u-ron	suppositoires 125mg et 250mg
	p.ex : Paracetamol	1g (forme galénique à choix)
Rocéphine	p.ex : Ceftriaxone	fiole
Rocuronium	p.ex : Esmeron	ampoule
Salbutamol	p.ex : Ventolin	gouttes ou unidoses (aérosol)
	p.ex : Ventolin	spray
Suxaméthonium	p.ex : Lysthenon 2%	ampoule
Thiamine	p.ex : Benerva	ampoule

Les dilutions, marques et nombres de médicaments sont laissés à l'appréciation du médecin répondant du SMUR (algorithmes de référence, lieu d'approvisionnement, possibilité d'accès à la réserve, etc.).

Validé par le SSP, sur préavis de la CMSU du 08 septembre 2015

LOG_CDC_SMUR_LIST_EQUIPEMENT_ANEX_1_SSP_20150908.doc / Page 1 sur 1

Annexe 2 Extraits du document SPSL « Équipements véhicules CIRUS 22-27 », version 2019

		Equipements véhicules CIRUS-22-23-24-25-26-27	Version 2019
---	---	--	-----------------



Sac d'intervention médicaments et matériel (rouge)





Rabat du sac

- 1 manchette de mise sous pression pour perfusion
- 1 couverture isothermique néonatalogie
- 1 couverture isothermique adulte
- 2 masques de protection FFP3
- 1 boîte à aiguilles
- 1 ciseaux à habits
- 1 tubulure
- 1 flex de NaCl 0,9% 250 ml
- 1 flex de NaCl 0,9% 500 ml
- 2 sachets poubelle jaunes



Compartiment principal

- 1 collier cervical réglable adulte
- 1 collier cervical réglable pédiatrique
- 1 set VVP Dimatex
- 1 pochette jaune (EZ-IO)
- 1 trousse rouge (médicaments/perfusions)
- 1 pochette bleue (diagnostic)
- 1 pochette verte (pansements)



Set VVP Dimatex

- 6 cathéters veniflons 16G – 18G – 20G
- 2 pansements Tegaderm
- 1 garrot élastique
- 1 bande cofix
- 2 cathéters veniflons 24G - 22G
- 1 attelle de fixation
- 1 rasoir
- Quelques tampons désinfectants
- 2 compresses 5x5 cm



6|21

Rédaction: Unité C	Validation: direction	LOG liste équipement vhc.docx
--------------------	-----------------------	-------------------------------

Trousse rouge (médicaments/perfusion)



Rabat

- 2 amp. de furosémide – Lasix® 20 mg
- 1 fiole de glucagon – GlucaGen® 1 mg avec 1 amp de solvant
- 2 amp. de clonazepam – Rivotril® 1 mg
- 1 amp. de midazolam – Dormicum® 5 mg
- 1 amp. de thiamine – Benerva® 100 mg
- 3 amp. de fentanyl 100 mcg
- 2 amp. de morphine 10 mg
- 1 amp. d'odanasetron 4 mg
- 4 amp. de naloxone – Narcan® 0,4 mg
- 1 amp. d'adrénaline 1 mg
- 1 fiole ASA 500 mg
- 1 amp. de midazolam – Dormicum® 15 mg
- 3 amp. d'amiodarone – Cordarone® 150 mg
- 2 amp. d'awdrénaline 10 mg



Compartiment intermédiaire supérieur

- 3 seringues 10 ml
- 3 seringues 5 ml
- 5 seringues 3 ml
- 1 seringue intra-nasale
- 1 seringue 1 ml
- 4 aiguilles 19G
- 4 aiguilles 23G
- 10 bouchons pour seringues



8|21

Rédaction: Unité C	Validation: direction	LOG liste équipement vhc.docx
--------------------	-----------------------	-------------------------------

Compartiment intermédiaire inférieur • 1 Epipen adulte 0,3 mg • 4 fioles de NaCl 0,9% 10 ml • 1 Epipen pédiatrique 0,15 mg • 2 sachets poubelle jaunes	Tiroir 3 : • 1 trousse d'intubation • 1 trousse brûlures • 1 chauffe perfusion	
Compartiment intermédiaire inférieur • 1 flx de Glucose 20% 100 ml • 1 tubulure • 1 flx de NaCl 0,9% 100 ml • 1 fiole de Bécétamol 20 ml • 1 seringue de 2 ml • 1 spray de dinitrate d'isosorbide – Isoket® • 1 tube de Glucose 15 g • 2 micro-clystères diazépam – Stésolid® 10 mg • 2 micro-clystères diazépam – Stésolid® 5 mg • 1 jeux d'étiquettes médicaments • 1 règle de Broselow • 1 lubrifiant K-Y	Trousse d'intubation • 1 laryngoscope monté avec lame 4 • 1 lame 3 • 1 lame 2 • 1 lame 1 • 7 tubes ET (tailles 3, 4, 5, 6, 7, 8) • 1 mandrin droit • 1 mandrin coudé • 1 pince Magill • 1 seringue 10ml • 2 lacets de fixation pour tube • 2 sachets de KY • 2 piles de réserve pour laryngoscope • 1 housse d'isolation pour perfusions	
Trousseau clés véhicules • 1 clé véhicule • 1 Kaba 5000 • 1 Keso 2000 • 1 station service • 1 cadenas • 1 petite clé noir	Trousse brûlures • 1 Water-Jel 20x45cm • 1 Water-Jel visage 30x40cm • 2 champs stériles • 2 bandes Velpeau	
Pare soleil conducteur • 1 carte « Parkingcard » • 1 carte accès Ville de Lausanne	Tiroir 4 (chauffant) : • 1 flex NaCl 0,9% 500ml (Dater et changer 1x/sem.) • 1 couverture bleue	

Compartment derrière siège capitaine

(Clé dans la capucine ou dans l'armoire poubelle)

- 1 caissette « tenue de protection légère pour risque biologique »
- 1 rouleau de rubalise
- 1 dispositif de retenue pour enfants
- 1 jeu de matériel accès terrain difficile
- 1 sac « blessés multiples »



Sac « blessés multiples » avec 4 kits :

- 1 Wendel
- 1 couverture isothermique
- 1 paire de ciseaux
- 1 garrot artériel
- 1 stylo marqueur
- 2 paires de gants
- 1 mode d'emploi
- 1 pansement compressif
- 1 pansement plaie soufflante
- 2 pansements de gaze comprimée



Compartment poubelle

(avant et arrière)

- 1 poubelle avec sac
- 1 boîte à aiguilles usagées
- 1 rouleau de sacs poubelle de réserve



Pharmacie

Etage 1 :

- 1 thermomètre tympanique
- 1 glucomètre avec 1 tube de Glucose 15g
- 1 boîte languettes pour glucomètre
- 1 manchette à TA manuelle
- 1 stéthoscope
- 1 thermomètre digital avec des protections
- 1 bréviaire des médicaments



14 | 21

Rédaction: Unité C	Validation: direction	LOG liste équipement vhc.docx
--------------------	-----------------------	-------------------------------

Etage 2 :

- 10 aiguilles bleues 23G
- 10 aiguilles jaunes 19G
- 5 seringues 10ml
- 5 seringues 5ml
- 5 seringues 3ml
- 2 seringues 20ml
- 2 seringues 1ml
- Min 10 bouchons pour seringues
- Min 10 pipettes de Salbutamol 1,25mg
- 1 flex NaCl 0,9 % 100ml
- 1 flex Glucose 20% 100ml
- 2 flacons ASA 500mg
- 1 spray de Dinitrate d'Isosorbide
- 2 clisters de Diazépam 5mg
- 2 clisters de Diazépam 10mg
- 2 sachets de KY



Etage 3 :

- 2 champs stériles
- 2 sachets de compresses absorbantes (20x30cm)
- 2 garrots artériels
- 1 manchette de mise sous pression pour perfusion



Etage 4 :

- 2 cold packs
- 2 hot packs



Intérieur porte

- 1 seringue intra-nasale
- 1 jeu d'étiquettes pour médicaments
- 2 amp. Adrénaline 10mg
- 2 amp. Adrénaline 1mg
- 1 amp. Ondansétron 4mg
- 2 amp. Diazépam 1mg
- 1 amp. Midazolam 5mg
- 1 amp. Midazolam 15mg



15 | 21

Rédaction: Unité C	Validation: direction	LOG liste équipement vhc.docx
--------------------	-----------------------	-------------------------------

- 4 amp. de Naloxone 0,4mg
- 2 amp. de Furosémide 20mg
- 2 amp. d'Atropine 1mg
- 1 amp. de Benerva 100mcg
- 1 fiole de GlucaGen avec solvant
- 4 amp. de Morphine 10mg
- 4 amp. de Fentanyl 100mcg

Armoire murale droite

- 2 peluches
- 3 flex NaCl 0,9% 250ml
- 2 flex NaCl 0,9% 500ml
- 4 masques O2 HC adultes
- 4 lunettes O2 adultes
- 2 masques nébulisation adultes
- 1 valve de PEEP
- 2 masques O2 HC pédiatriques
- 2 masques nébulisation pédiatriques
- 1 boîte aiguille en réserve
- 1 patch défibrillation adulte
- 1 pincette à SpO2 pédiatrique
- 1 rouleau de papier Zoli
- 1 sachet d'électrodes ECG de réserve
- 1 batterie Zoli en réserve



Armoire murale gauche

- 10 mollex
- 4 masques 3M
- 1 boîte de masques
- 1 rouleau Tape gris
- 5 bassins reniformes
- 5 vomibags
- 4 boîtes de gants (S-M-L-XL)



16 | 21

Rédaction: Unité C	Validation: direction	LOG liste équipement vbc.docx
--------------------	-----------------------	-------------------------------

Annexe 3 Détail de l'ampoularium et de l'armoire à ampoules des ambulances du SPSL

Illustration	Description
	1^{er} rang : 2 amp. furosémide (Lasix®), 1 fiole glucagon (Glucagen®) + 1 vial pour de reconstitution, 2 amp. clonazépam (Rivotril®), 1 amp midazolam 5 mg (Dormicum®), 1 amp thiamine (Benerva®) 2^{ème} rang : 3 amp fentanyl (Sintetica®), 2 amp morphine (Sintetica®), 1 amp. ondansétron (Labatec®), 4 amp naloxone (Naloxon Orpha®), 1 amp adrénaline 1 mg (Sintetica®) 3^{ème} rang : 1 fio acide acétylsalicylique (Aspegic®), 1 amp midazolam 15 mg (Dormicum®), 3 amp amiodarone (Cordarone®), 2 amp. adrénaline 10 mg (Bichsel®)
	4 miniplasco NaCl 0.9% 10 mL 1 stylo auto-injecteur adrénaline 0.3 mg (Epipen®) 1 stylo auto-injecteur adrénaline 0.15 mg (Epipen Junior®)
	1^{er} rang : 1 flacon glucose 20% (Bichsel®), 1 poche 100 mL NaCl 0.9% (Braun®), 1 flacon paracétamol (Dafalgan®) 2^{ème} rang : 1 sachet comfigel® (lubrifiant pour application rectale), 2 clystères diazépam 5 mg (Desitin®), 2 clystères diazépam 10 mg (Desitin®), 1 tube glucose 40g/20 mL (non approvisionné par la pharmacie du CHUV), 1 spray isosorbide dinitrate (Isoket®) Ne figurant pas : 1 flacon salbutamol (Ventolin®)

Détail de l'armoire à ampoules

	Illustration	Description
Porte de l'armoire		1 ^{er} rang : 2 amp. adrénaline 10 mg (Bichsel®), 2 amp adrénaline 1 mg (Sintetica®), 2 amp. atropine (Sintetica®)
		2 ^{ème} rang : 2 amp. clonazépam (Rivotril®), 1 amp. midazolam 15 mg (Dormicum®), 1 amp. midazolam 5 mg (Dormicum®), 2 amp. furosémide (Lasix®)
		3 ^{ème} rang : 4 amp. naloxone (Orpha®), 1 amp. thiamine (Benerva®), 1 amp. ondansétron (Labatec®)
		4 ^{ème} rang : 4 amp. fentanyl (Sintetica®)
		5 ^{ème} rang : 4 amp. morphine (Sintetica®), 1 fiole glucagon (Glucagen®) + 1 vial pour de reconstitution
Contenu en médicaments de l'armoire		En bas de l'armoire 1 fio acide acétylsalicylique (Aspegic®), 1 spray isosorbide dinitrate (Isoket®), 1 flacon salbutamol (Ventolin®)
		2 clystères diazépam 5 mg (Desitin®), 2 clystères diazépam 10 mg (Desitin®), 1 tube glucose 40g/20 mL (non approvisionné par la pharmacie du CHUV), 1 flacon paracétamol (Dafalgan®), 1 flacon glucose 20% (Bichsel®)

Annexe 4 Consommations en médicament 2018-2019 du SPSL

DCI	Désignation commerciale	Unités par emballage	Véhicules SPSL 2020		2018				2019				2018-19	
			Stock 1 véhicule unité	Stock min 6 véhicules emballage	Emballages livrés	Unités livrées	Rotation du stock	Couverture stock semaine	Emballages livrés	Unités livrées	Rotation du stock	Couverture stock semaine	Rotation stock moyenne $\pm$ ET	Couverture du stock en semaine moyenne $\pm$ ET
Acétylsalicylate de lysine	Aspirin (IMP D) fio sec 500 mg 5 fio sec 500 mg	5	N.A.	N.A.	0	0	N.A.	N.A.	2	10	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	Aspegic fio sec 500 mg 20 fio sec 500 mg	20	2	1	4	80	4.0	13	4	80	4.0	13	4.0 $\pm$ 0.0	13.0 $\pm$ 0.0
Adrénaline	Adrénaline Bichsel sol inj 1 mg/mL 10 amp 10 mL	10	4	3	9	90	3.0	17	7	70	2.3	22	2.7 $\pm$ 0.5	19.8 $\pm$ 3.5
	Adrénaline sans disulfite sol inj 1 mg/mL 10 amp 1 mL	10	3	2	1	10	0.5	104	6	60	3.0	17	1.8 $\pm$ 1.8	60.7 $\pm$ 61.3
	EpiPen Junior sol inj 0.150 mg 1 injecteur 0.15 mg	1	1	6	16	16	2.7	20	13	13	2.2	24	2.4 $\pm$ 0.4	21.8 $\pm$ 3.2
	EpiPen sol inj 0.300 mg 1 injecteur 0.30 mg	1	1	6	32	32	5.3	10	24	24	4.0	13	4.7 $\pm$ 0.8	11.4 $\pm$ 2.3
Amiodarone	Cordarone sol inj 50 mg/mL 6 amp 3 mL	6	3	3	8	48	2.7	20	8	48	2.7	20	2.7 $\pm$ 2.7	19.5 $\pm$ 0.0
Atropine	Atropine Sulfate Sintetica sol inj 1 mg/mL 10 amp 1 mL	10	2	2	1	10	0.5	104	2	20	1.0	52	0.8 $\pm$ 0.4	78.0 $\pm$ 36.8
Bandelettes glycémie	Accu-Check Aviva bande 100 bandelettes	2	N.A.	N.A.	39	78	N.A.	N.A.	38	76	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Clonazépam	Rivotril sol inj 1 mg/mL 5 amp 1 mL	5	4	5	8	40	1.6	33	8	40	1.6	33	1.6 $\pm$ 0.0	32.5 $\pm$ 0.0
Diazépam	Diazépam Desitin clystère 5 mg 5 clyst 5 mg	5	4	5	13	65	2.6	20	4	20	0.8	65	1.7 $\pm$ 1.3	42.5 $\pm$ 31.8
	Diazépam Desitin clystère 10 mg 5 clyst 10 mg	5	4	5	12	60	2.4	22	9	45	1.8	29	2.1 $\pm$ 0.4	25.3 $\pm$ 5.1
Dinitrate isosorbide	Isoket spr 1.25 mg/dose 1 spray 300 doses	1	2	12	7	7	0.6	89	4	4	0.3	156	0.5 $\pm$ 0.2	122.6 $\pm$ 47.3
Ethanol	Aniosgel 85 NPC gel 1 flac 100 mL	1	N.A.	N.A.	20	20	N.A.	N.A.	21	21	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	Aniosrub 85 NPC sol 1 flac-pompe 500 mL	1			24	24			16	16				
Fentanyl	Fentanyl Sintetica sol inj 0.050 mg/mL 10 amp 2 mL	10	7	5	105	1050	21.0	2	89	890	17.8	3	19.4 $\pm$ 2.3	2.7 $\pm$ 0.3
Furosémide	Lasix sol inj 10 mg/mL 5 amp 2 mL	5	4	5	2	10	0.4	130	8	40	1.6	33	1.0 $\pm$ 0.8	81.3 $\pm$ 68.9
Glucagon	Glucagen Novo fio sec 1 mg 1 fio sec 1 mg	1	2	12	22	22	1.8	28	12	12	1.0	52	1.4 $\pm$ 0.6	40.2 $\pm$ 16.7
Glucose	Glucose Bichsel sol perf 20% 1 flac 100 mL	1	N.A.	N.A.	35	35	N.A.	N.A.	35	35	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Midazolam	Dormicum sol inj 5 mg/mL 5 amp 3 mL	5	2	3	5	25	1.7	31	4	20	1.3	39	1.5 $\pm$ 0.2	35.1 $\pm$ 5.5
	Dormicum sol inj 5 mg/mL 10 amp 1 mL	10	2	2	1	10	0.5	104	5	50	2.5	21	1.5 $\pm$ 1.4	62.4 $\pm$ 58.8
Morphine	Morphine HCl Sintetica sol inj 10 mg/mL 10 amp 1 mL	10	6	4	15	150	3.8	14	10	100	2.5	21	3.1 $\pm$ 0.9	17.3 $\pm$ 4.9
	Sodium Chlorure Braun 0.9 % 20 ecobag 250 mL	20	N.A.	N.A.	61	1220	N.A.	N.A.	61	1220	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
NaCl	Sodium Chlorure Braun 0.9 % 20 ecobag 500 mL	20			32	640			26	520				
	Sodium Chlorure 0.9 % 20 miniplasco 10 mL	20			55	1100			50	1000				
	Sodium Chlorure Braun 0.9 % 20 ecobag 100 mL	20			0	0			2	40				
Naloxone	Naloxon Orpha sol inj 0.400 mg/mL 10 amp 1 mL	10	8	5	11	110	2.2	24	9	90	1.8	29	2.0 $\pm$ 0.3	26.3 $\pm$ 3.7
Ondansétron	Ondansétron Labatec sol inj 2 mg/mL 5 amp 2 mL	5	2.	3	22	110	7.3	7	15	75	5.0	10	6.2 $\pm$ 1.6	8.7 $\pm$ 2.3
Paracétamol	Bécétamol gte 100 mg/mL 1 flac 20 mL	1	2	12	8	8	0.7	78	12	12	1.0	52	0.8 $\pm$ 0.2	65.0 $\pm$ 18.4
	Dafalgan sir 30 mg/mL 1 flac 90 mL	1	2	12	0	0	N.A.	N.A.	13	13	1.1	48	0.5 $\pm$ 0.8	N.A.
Salbutamol	Ventolin sol 5 mg/mL 1 flac 20 mL	1	2	12	7	7	0.6	89	54	54	4.5	12	2.5 $\pm$ 2.8	50.3 $\pm$ 54.9
	Ventolin sol 0.500 mg/mL 60 unidose 2.5 mL	60	N.A.	N.A.	3	180	N.A.	N.A.	0	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Thiamine	Benerva sol inj 100 mg/mL 6 amp 1 mL	6	2	12	3	18	1.5	35	1	6	0.5	104	1.0 $\pm$ 0.7	69.3 $\pm$ 49.0
Autre	Autre (Vaccin FSME Immun®)	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Total					582	5276			572	4724				

Annexe 5 Détail des prix et coûts des médicaments consommés en 2018-2019 par le SPSL

DCI	Désignation commerciale	Prix public TTC (Réfmed, 20.11.2020)	Prix facturé (Moyenne 2018-2019)	2018			2019		
				Emballages livrés	Coûts en prix public TTC	Coûts en prix facturés	Emballages livrés	Coûts en prix public TTC	Coûts en prix facturés
Acétylsalicylate de lysine	Aspirin (IMP D) fio sec 500 mg 5 fio sec 500 mg	66.25 CHF	53.25 CHF	0	0.00 CHF	0.00 CHF	2	132.50 CHF	106.50 CHF
	Aspegic fio sec 500 mg 20 fio sec 500 mg	49.90 CHF	31.35 CHF	4	199.60 CHF	125.40 CHF	4	199.60 CHF	125.40 CHF
	Adrénaline Bichsel sol inj 1 mg/mL 10 amp 10 mL	49.10 CHF	39.89 CHF	9	441.90 CHF	359.03 CHF	7	343.70 CHF	279.25 CHF
Adrénaline	Adrénaline sans disulfite sol inj 1 mg/mL 10 amp 1 mL	17.15 CHF	8.06 CHF	1	17.15 CHF	8.06 CHF	6	102.90 CHF	48.38 CHF
	EpiPen Junior sol inj 0.150 mg 1 injecteur 0.15 mg	69.20 CHF	65.69 CHF	16	1'107.20 CHF	1'051.08 CHF	13	899.60 CHF	854.01 CHF
	EpiPen sol inj 0.300 mg 1 injecteur 0.30 mg	69.20 CHF	63.62 CHF	32	2'214.40 CHF	2'035.83 CHF	24	1'660.80 CHF	1'526.87 CHF
Amiodarone	Cordarone sol inj 50 mg/mL 6 amp 3 mL	34.60 CHF	16.66 CHF	8	276.80 CHF	133.28 CHF	8	276.80 CHF	133.28 CHF
Atropine	Atropine Sulfate Sintetica sol inj 1 mg/mL 10 amp 1 mL	6.80 CHF	6.16 CHF	1	6.80 CHF	6.16 CHF	2	13.60 CHF	12.32 CHF
Bandelettes glycémie	Accu-Check Aviva bande 100 bandelettes	63.00 CHF	73.25 CHF	39	2'457.00 CHF	2'856.83 CHF	38	2'394.00 CHF	2'783.58 CHF
Clonazépam	Rivotril sol inj 1 mg/mL 5 amp 1 mL	9.30 CHF	5.78 CHF	8	74.40 CHF	46.20 CHF	8	74.40 CHF	46.20 CHF
Diazépam	Diazépam Desitin clystère 5 mg 5 clyst 5 mg	18.95 CHF	10.29 CHF	13	246.35 CHF	133.77 CHF	4	75.80 CHF	41.16 CHF
	Diazépam Desitin clystère 10 mg 5 clyst 10 mg	25.05 CHF	12.20 CHF	12	300.60 CHF	146.44 CHF	9	225.45 CHF	109.83 CHF
Dinitrate d'isosorbide	Isoket spr 1.25 mg/dose 1 spray 300 doses	25.20 CHF	14.96 CHF	7	176.40 CHF	104.75 CHF	4	100.80 CHF	59.86 CHF
Ethanol	Aniosgel 85 NPC gel 1 flac 100 mL	6.30 CHF	1.86 CHF	20	126.00 CHF	37.25 CHF	21	132.30 CHF	39.11 CHF
	Aniosrub 85 NPC sol 1 flac-pompe 500 mL	8.00 CHF	4.20 CHF	24	192.00 CHF	100.86 CHF	16	128.00 CHF	67.24 CHF
Fentanyl	Fentanyl Sintetica sol inj 0.050 mg/mL 10 amp 2 mL	18.10 CHF	9.06 CHF	105	1'900.50 CHF	951.30 CHF	89	1'610.90 CHF	806.34 CHF
Furosémide	Lasix sol inj 10 mg/mL 5 amp 2 mL	5.95 CHF	1.73 CHF	2	11.90 CHF	3.46 CHF	8	47.60 CHF	13.84 CHF
Glucagon	Glucagen Novo fio sec 1 mg 1 fio sec 1 mg	45.30 CHF	29.91 CHF	22	996.60 CHF	657.93 CHF	12	543.60 CHF	358.87 CHF
Glucose	Glucose Bichsel sol perf 20% 1 flac 100 mL	5.00 CHF	3.99 CHF	35	175.00 CHF	139.65 CHF	35	175.00 CHF	139.65 CHF
Midazolam	Dormicum sol inj 5 mg/mL 5 amp 3 mL	37.30 CHF	21.35 CHF	5	186.50 CHF	106.75 CHF	4	149.20 CHF	85.40 CHF
	Dormicum sol inj 5 mg/mL 10 amp 1 mL	34.15 CHF	19.74 CHF	1	34.15 CHF	19.74 CHF	5	170.75 CHF	98.70 CHF
Morphine	Morphine HCl Sintetica sol inj 10 mg/mL 10 amp 1 mL	8.35 CHF	5.43 CHF	15	125.25 CHF	81.38 CHF	10	83.50 CHF	54.25 CHF
NaCl	Sodium Chlorure Braun sol perf 0.9 % 20 ecobag 250 mL	109.60 CHF	65.51 CHF	61	6'685.60 CHF	3'996.11 CHF	61	6'685.60 CHF	3'996.11 CHF
	Sodium Chlorure Braun sol perf 0.9 % 20 ecobag 500 mL	129.00 CHF	77.14 CHF	32	4'128.00 CHF	2'468.48 CHF	26	3'354.00 CHF	2'005.64 CHF
	Sodium Chlorure sol perf 0.9 % 20 miniplasco 10 mL	14.55 CHF	5.67 CHF	55	800.25 CHF	311.85 CHF	50	727.50 CHF	283.50 CHF
	Sodium Chlorure Braun sol perf 0.9 % 20 ecobag 100 mL	107.60 CHF	64.29 CHF	0	0.00 CHF	0.00 CHF	2	215.20 CHF	128.58 CHF
Naloxone	Naloxon Orpha sol inj 0.400 mg/mL 10 amp 1 mL	129.85 CHF	51.65 CHF	11	1'428.35 CHF	568.15 CHF	9	1'168.65 CHF	464.85 CHF
Ondansétron	Ondansétron Labatec sol inj 2 mg/mL 5 amp 4 mL	93.25 CHF	70.30 CHF	0	0.00 CHF	0.00 CHF	0	0.00 CHF	0.00 CHF
	Ondansétron Labatec sol inj 2 mg/mL 5 amp 2 mL	57.65 CHF	37.75 CHF	22	1'268.30 CHF	830.50 CHF	15	864.75 CHF	566.25 CHF
Paracétamol	Bécétamol gtte 100 mg/mL 1 flac 20 mL	6.95 CHF	4.70 CHF	8	55.60 CHF	37.60 CHF	12	83.40 CHF	56.40 CHF
	Dafalgan sir 30 mg/mL 1 flac 90 mL	2.25 CHF	1.40 CHF	0	0.00 CHF	0.00 CHF	13	29.25 CHF	18.20 CHF
Salbutamol	Ventolin sol 5 mg/mL 1 flac 20 mL	9.10 CHF	5.08 CHF	7	63.70 CHF	35.56 CHF	54	491.40 CHF	274.32 CHF
	Ventolin sol 0.500 mg/mL 60 unidose 2.5 mL	16.10 CHF	6.87 CHF	3	48.30 CHF	20.60 CHF	0	0.00 CHF	39.11 CHF
Thiamine	Benerva sol inj 100 mg/mL 6 amp 1 mL	9.00 CHF	6.07 CHF	3	27.00 CHF	18.20 CHF	1	9.00 CHF	6.07 CHF
Autre	Autre (Vaccin FSME Immun®)	326.36 CHF	256.10 CHF	1	326.36 CHF	37.25 CHF	0	0.00 CHF	0.00 CHF
Total				582	26'097.96 CHF	17'648.29 CHF	572	23'169.55 CHF	15'589.94 CHF
Total des dispositifs médicaux et fluides de perfusion (soluté physiologique et glucose) et autre				266	14'563.85 CHF	10'167.13 CHF	228	13'811.60 CHF	9'443.41 CHF
Total des médicaments				316	11'207.75 CHF	7'481.16 CHF	344	9'357.95 CHF	6'146.53 CHF

Annexe 6 Titulaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments utilisés en pré-hospitalier à Lausanne en 2020 (74)

Fabricant	Nom commercial et dosage	DCI
Amino	Succinolin 50 mg/mL 2 mL	Suxaméthonium
Aspen Pharma Schweiz	Trandate 5 mg/mL 20 mL	Labétalol
B.Braun Medical AG	Calcium Gluconate Braun 2.25 mmol/10 mL 10%	Gluconate de calcium
	Etomidat Lipuro émulsion 2 mg/mL 10 mL	Etomidate
	Adrénaline Bichsel 1 mg/mL 10 mL	Adrénaline
Bichsel	Atropine Sulfate Bichsel 1 mg/mL 3 mL	Atropine
	Glucose Bichsel 20% 100 mL et 50% 5 g/10 mL	Glucose
	Magnésium Sulfate Bichsel 100 mg/mL 10 mL	Sulfate de magnésium
Bristol-Myers-Squibb	Dafalgan 30 mg/mL 90 mL	Paracétamol
	Anexate 0.1 mg/mL 5 mL	Flumazénil
CPS Cito Pharma Services	Dormicum 5 mg/mL 1 mL et 5 mg/mL 3 mL	Midazolam
	Isoket 1.25 mg/dose 300 doses	Dinitrate d'isosorbide
Curatis AG	Cyanokit 5 g/kit	Hydroxycobalamine
Desitin	Diazépam Desitin clystère 10 mg et 5 mg	Diazépam
	Lévétiracétam Desitin 500 mg/5 mL	Lévétiracétam
Farmaceutica Teofarma	Benerva 100 mg/mL 1 mL	Thiamine
Gebro Pharma	Bécétamol 100 mg/mL 20 mL	Paracétamol
	Tavegyl 1 mg/mL 2mL	Clémastine
GlaxoSmithKine	Ventolin 5 mg/mL flac 20 mL, 0.5 mg/mL amp 1 mL, 100 mcg/dose 1 spray	Salbutamol
Grünenthal Pharma AG	Nexium 40 mg fio sèche	Esomeprazole
Janssen-Cilag AG	Haldol 5 mg/mL 1 mL	Halopéridol
	Ceftriaxone Labatec - fioline sèche - 2 g	Ceftriaxone
Labatec	Octréotide Labatec 0.05 mg/mL 1mL	Octréotide
	Ondansétron Labatec 2 mg/mL 2 mL	Ondansétron
	Phenylephrin Labatec 0.05 mg/mL 10 mL	Phényléphrine
MEDA	EpiPen -/Junior 0.30 mg / 0.15mg	Adrénaline
MSD Merck Sharp & Dohme AG	Esmeron 10 mg/mL 5 mL	Rocuronium HBr
Mylan Pharma GmbH	Syntocinon 5 UI/mL 1 mL	Ocytocine
Novo-Nordisk Pharma	Glucagen Novo fio sec 1 mg 1 fio sec 1 mg	Glucagon
Orpha	Naloxon Orpha sol inj 0.400 mg/mL 10 amp 1 mL	Naloxone
	Tranexam Orpha 500 mg/5mL 5 mL	Acide tranexamique
Pfizer AG	Solu-Médrol SAB 125 mg	Méthylprednisolone
	Temesta Expidet 1 mg	Lorazépam
Roche Pharma	Rivotril sol inj 1 mg/mL 5 amp 1 mL	Clonazépam
	Aspegic fio sec 500 mg et poudre sachet 500 mg	Acide acétylsalicylique
	Cordarone sol inj 50 mg/mL 6 amp 3 mL	Amiodarone
Sanofi-Aventis	Krénosine 6 mg/2mL	Adénosine
	Lasix sol inj 10 mg/mL 5 amp 2 mL	Furosémide
	Plavix 300 mg cpr	Clopidogrel
	Adrénaline sans disulfite 1 mg/mL 10 amp 1 mL	Adrénaline
	Atropine Sulfate Sintetica 1 mg/mL 10 amp 1 mL	Atropine
Sintetica	Fentanyl Sintetica 0.050 mg/mL 10 amp 2 mL	Fentanyl
	Morphine HCl Sintetica 10 mg/mL 10 amp 1 mL	Morphine
	Dropéridol Sintetica 1 mg/2mL	Dropéridol
	Ephédrine Sintetica 50 mg/10 mL	Ephédrine
	Kétamine Sintetica sol inj 50 mg/mL 2 mL	Kétamine
	Rapidocaïne Cardio 2 % 10 ampoule(s) - 5 mL	Lidocaïne

Annexe 7 Courriel envoyé à plusieurs fabricants concernant les données de stabilité et les instructions de stockage

Stampfli Camille

De: Stampfli Camille
Envoyé: lundi 8 juin 2020 17:01
À:
Cc: Voirol Pierre
Objet: Données de stabilité et de dégradations de vos produits - Travail de diplôme CHUV

Bonjour,

Je suis Camille Stampfli et je réalise actuellement mon travail de fin de diplôme auprès du service d'ambulances de la ville de Lausanne concernant les médicaments utilisés par les ambulanciers.

Je me permets de vous contacter sur le conseil de Dr. Pierre Voirol qui nous lit en copie.

Je m'intéresse à la stabilité des médicaments cités ci-dessous à des conditions différentes de celles recommandées dans leur monographie de référence.
Est-il possible de me transmettre les conditions exactes de conservation des médicaments cités ci-dessous ?
De plus, pourrais-je obtenir vos données de stabilité avec les conditions testées et les résultats d'éventuelles dégradations les concernant ?
Enfin, si ces médicaments viennent à ne pas être stockés selon les conditions recommandées dans leurs monographies de référence, avez-vous mis en place des comportements spécifiques à adopter ?

Médicaments concernés :

Désignation	DCI	Pharmacode

Afin d'avoir plus d'amples informations par la suite, devrais-je m'adresser à vous directement ou auprès d'une autre personne ?

Dans l'attente de votre réponse, je vous envoie mes meilleures salutations.

Camille Stampfli

CHUV
centre hospitalier universitaire vaudois

Camille STAMPFLI – Pharmacienne assistante MAS
Service de pharmacie
BH 04
Rue du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne

+41 (0)79 556 39 28 MOBILE
Camille.Stampfli@chuv.ch
<http://www.chuv.ch/>

Annexe 8 Procédure SPSL concernant le stockage des médicaments usuellement stockés au réfrigérateur

	 Ville de Lausanne	Changement des médicaments rapidement périssables	Version 2019
---	--	--	-----------------

Les médicaments rapidement périssables contenus dans les valises d'intervention doivent être changés régulièrement, selon le schéma suivant :

- ❖ Lysthenon® : Chaque 2 mois
- ❖ Octeotride® : Chaque 15 jours
- ❖ Syntocinon® : Chaque 3 mois
- ❖ Esmeron® : Chaque 3 mois
- ❖ Glucagen ® : Chaque 18 mois

Cette méthodologie exige que la date de péremption soit inscrite lisiblement sur les ampoules mises en service (jj.mm.aaaa).

Exemple : sorti du frigo le 01.03.2019 + 3 mois = 01.06.2019.

Rédaction: KAR	Validation: direction	LOG mat SMUR medic peris.docx
----------------	-----------------------	-------------------------------

Annexe 9 Médicaments employés uniquement au SMUR et leurs conditions de stockage recommandées

DCI	Nom commercial et dosage unitaire	Conditions de stockage recommandées (74) Données complémentaires des firmes pharmaceutiques
Acide acétylsalicylique	Aspegic® 500 mg poudre sachet (per os)	15 – 25°C, A l'abri de l'humidité
Acide tranexamique	Tranexam Orpha® 100 mg/mL 5 mL	15 – 25°C
Adénosine	Krénosine® 3 mg/mL 2 mL	15 – 25°C, Exclure le réfrigérateur
Atropine	Atropine Sulfate Bichsel® 1 mg/mL 3 mL	15 – 25°C, A l'abri de la lumière Tests de stabilité à 25°C. Stockage long-terme non recommandé (Produit de dégradation acide Tropa critique)
Bromure de rocuronium	Esmeron® 10 mg/mL 5 mL	2 – 8°C, Stockage possible entre 8 et 30°C pendant 12 semaines (Ne pas remettre au réfrigérateur)
Ceftriaxone	Ceftriaxone Labatec® - fioline sèche - 2 g	15 – 25°C, A l'abri de la lumière Durée de conservation de 3 ans
Clémastine	Tavegil® 1 mg/mL 2mL	15 – 25°C, A l'abri de l'humidité
Clopidogrel	Plavix® 300 mg cpr	15 – 25°C
Dropéridol	Dropéridol Sintetica® 0.5 mg/mL 2 mL	15 – 25°C, A l'abri de la lumière
Ephédrine	Ephédrine Sintetica® 5 mg/mL 10 mL	15 – 25°C, A l'abri de la lumière
Esoméprazole	Nexium® 40 mg fio sèche	15 – 25°C, A l'abri de la lumière Durée de conservation de 2 ans
Etomidate	Etomidat Lipuro émulsion 2 mg/mL 10 mL	15 – 25°C, A l'abri de la lumière ; possible entre 2 et 8°C pendant quelques mois Durée de conservation de 2 ans
Flumazénil	Anexate® 0.1 mg/mL 5 mL	15 – 30°C
Gluconate de calcium	Calcium gluconate Braun® 2.25 mmol/10 mL 10%	< 25°C Possible de conserver à 25°C et 30°C pendant 40 mois et à 40°C pendant 6 mois Ok Frigo 2-8°C jusqu'à 72 heures sans impact de la solution ou le contenant, usage immédiat par la suite
Glucose	Glucose Bichsel® 50% 5 g/10 mL	< 25°C, Ne pas congeler
Halopéridol	Haldol® 5 mg/mL 1 mL	15 – 25°C, A l'abri de la lumière
Hydroxycobalamine	Cyanokit® 5 g/kit	< 25°C, Stockage possible entre 5 et 40°C pendant 15 jours, entre 5 et 60°C pendant 4 jours, entre -20 et 40°C pendant 15 jours (cycles de congélation-décongélation)
Kétamine	Kétamine Sintetica® 50 mg/mL 2 mL	15 – 25°C, A l'abri de la lumière
Labétalol	Trandate® 5 mg/mL 20 mL	< 30°C, A l'abri de la lumière
Lévétiracétam	Lévétiracétam Desitin® 100 mg/mL 5 mL	15 – 25°C, A l'abri de la lumière Durée de conservation de 5 ans
Lidocaïne	Rapidocaïne Cardio® 2 % 20 mg/mL 5 mL	15 – 25°C, A l'abri de la lumière
Lorazépam	Temesta Expidet® comprimé orodispersible 1 mg	15 – 25°C, A l'abri de l'humidité
Méthylprednisolone	Solu-Médrol® SAB 125 mg fioline sèche	15 – 25°C
Octréotide	Octréotide Labatec® 0.05 mg/mL 1mL	2 – 8°C, Ne pas congeler, à l'abri de la lumière Stockage <25°C pendant 2 semaines Durée de conservation de 5 ans
Ocytocine	Syntocinon® 5 UI/mL 1 mL	2 – 8°C, Stockage <25°C pendant 3 jours
Phényléphrine	Phenylephrin Labatec® 0.05 mg/mL 10 mL	< 30°C, A l'abri de la lumière Durée de conservation de 3 ans
Salbutamol	Ventolin® aérosol 100 mcg/dose 200 dose Ventolin® solution inj 0.5 mg/mL 5 ampoule(s) - 1 mL	< 30°C, Ne pas congeler, à l'abri de la lumière < 30°C, A l'abri de la lumière
Sulfate de magnésium	Magnésium Sulfate Bichsel® 100 mg/mL 10 mL	15 – 25°C Stockage bref au-dessus de 25°C non critique. Pas recommandé de stocker au congélateur
Suxaméthonium	Succinolin® 50 mg/mL 2 mL	2 – 8°C, Stockage < 25°C pendant 3 jours et < 40°C pendant 1.5 jours

Annexe 10 Cahier des charges Enregistreur de température

Contexte et objectif :

Dans le cadre d'un travail de recherche de la Pharmacie centrale du CHUV portant sur l'étude des conditions de stockage des médicaments dans des ambulances du Service de Protection et Sauvetage de la ville de Lausanne, nous souhaitons acquérir des enregistreurs de températures.

Besoins et exigences minimales :

- L'enregistreur de température doit être de taille compact et de poids minimal afin d'effectuer discrètement les mesures et de ne pas gêner le travail de l'ambulancier·ère : dimensions maximales 60 x 20 x 100 mm, poids maximal 100 g.
- En raison du risque de secousse et d'éclaboussures (eau, solution désinfectante alcoolisée, liquide biologique etc.), l'appareil doit avoir un indice de protection suffisant (IP 67).
- Le modèle de thermomètre enregistreur doit avoir une batterie changeable ainsi qu'une sortie USB pour sa maniabilité.
- Concernant les paramètres de mesure, la précision attendue est de 0.5°C avec une gamme de température mesurables entre +2 et +50°C.
- L'intervalle entre les mesures sera entre 1 et 10 minutes pour une durée allant de 48 heures à huit semaines (56 jours). Ainsi, plus de 8'000 points de mesures doivent être réalisable sans changement des batteries ni déchargement des données donc une mémorisation de 10'000 valeurs au minimum est nécessaire.
- Au vu de la nécessité d'avoir un appareil avec un capteur interne et un boîtier permettant une protection avec un IP 67, le temps de réponse peut atteindre 30 minutes.
- La programmation doit pouvoir être effectuée aisément depuis un ordinateur (prise USB). Afin de pouvoir traiter les données mesurées dans Excel, il doit être possible d'extraire facilement de l'appareil de manipulation aisée. Un logiciel spécifique à la programmation et l'extraction des données peut être nécessaire.
- Un étalonnage initial de l'appareil doit avoir été fait à différents points de températures et doit être fourni lors de la livraison des appareils.
- Une fois la commande effectuée, le délai de livraison des appareils doit être de moins de quatre semaines.

Annexe 11 Données techniques du thermomètre enregistreur Testo® 184 T3

Modèle et référence fabricant	Testo 184 T3 0572 1843
Capteur de température	Thermistance CTN (Coefficient de Température Négatif), capteur interne
Étendue de mesure	-35 à +70°C
Précision	± 0.5°C
Résolution	0.1°C
Intervalle de mesure	1 minute à 24 heures
Indice de protection	IP 67
Temps de réponse	T ₉₀ 30 minutes
Mémoire	40'000 valeurs de mesures
Autonomie des piles	500 jours (mesures toutes les 15 minutes à +25°C)
Alimentation en courant	Pile Lithium CR2450, 3V, remplaçable
Autonomie	Illimitée
Affichage des alarmes	LEDs et écran
Dimensions	44 x 12 x 97 mm
Poids	45 g
Température de service	-35 à +70°C
Température de stockage	-55 à +70°C
Contrôle et certificat	Directive 2014/30/UE Norme EN 12830 Certificat d'étalonnage de la température traçable selon ISO 17025 :2005 Certifié par HACCP-International
Garantie	24 mois
Programmation et édition du rapport	A l'aide d'un fichier PDF qui ne requiert pas d'installation d'un logiciel ou possible d'utiliser le logiciel testo Comsoft CFR compatible avec CFR 21 Part 11

Annexe 12 Rapports des protocoles d'étalonnage initial des 22 enregistreurs de températures Testo®

thermomètre enregistreur 1

Certificate Data Logger testo 184



Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44083251
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición :	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration / Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.83	0.07
2	-10.02	-10.01	0.01
3	4.93	4.98	0.05
4	25.04	25.00	-0.04
5	70.13	70.10	-0.03

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty / L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0°C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificador: 1496
Datum / Date / Date / Fecha: 01.04.2020

thermomètre enregistreur 2

Certificate Data Logger testo 184



Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44082939
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición :	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration / Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.84	0.06
2	-10.02	-10.04	-0.02
3	4.93	4.97	0.04
4	25.04	24.98	-0.06
5	70.13	70.09	-0.04

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty / L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0°C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificador: 1924
Datum / Date / Date / Fecha: 01.04.2020

Certificate Data Logger testo 184



Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44083247
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición :	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.96	-0.06
2	-10.02	-10.03	-0.01
3	4.93	4.98	0.05
4	25.04	24.99	-0.05
5	70.13	70.07	-0.06

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /

L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0°C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificator: 1496
Datum / Date / Date / Fecha: 01.04.2020

Certificate Data Logger testo 184



Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44083257
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición :	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.95	-0.05
2	-10.02	-10.03	-0.01
3	4.93	4.98	0.05
4	25.04	24.99	-0.05
5	70.13	70.06	-0.07

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /

L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0°C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificator: 1496
Datum / Date / Date / Fecha: 01.04.2020

Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44082536
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición :	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.89	0.01
2	-10.02	-10.03	-0.01
3	4.93	4.98	0.05
4	25.04	24.99	-0.05
5	70.13	70.12	-0.01

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0°C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificador: 1469
Datum / Date / Date / Fecha: 01.04.2020

Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44082521
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición :	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.86	0.04
2	-10.02	-10.04	-0.02
3	4.93	4.97	0.04
4	25.04	24.99	-0.05
5	70.13	70.12	-0.01

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0°C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificador: 1469
Datum / Date / Date / Fecha: 01.04.2020

Certificate Data Logger testo 184



Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44082572
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición:	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-30.01	-0.11
2	-10.02	-10.06	-0.04
3	4.93	4.98	0.05
4	25.04	24.97	-0.07
5	70.13	70.08	-0.05

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificator: 1469
Datum / Date / Date / Fecha: 01.04.2020

Certificate Data Logger testo 184



Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44080936
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición:	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.80	0.10
2	-10.02	-10.04	-0.02
3	4.93	4.98	0.05
4	25.04	25.00	-0.04
5	70.13	70.16	0.03

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0°C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificator: 1229
Datum / Date / Date / Fecha: 04.03.2020

Certificate Data Logger testo 184



Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44081095
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición :	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.86	0.04
2	-10.02	-10.01	0.01
3	4.93	4.98	0.05
4	25.04	25.01	-0.03
5	70.13	70.08	-0.05

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0 °C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificator: 1258
Datum / Date / Date / Fecha: 04.03.2020

Certificate Data Logger testo 184



Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44078610
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición :	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.87	0.03
2	-10.02	-10.06	-0.03
3	4.93	4.98	0.05
4	25.04	24.97	-0.07
5	70.13	70.05	-0.08

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193400460	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0 °C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificator: 1544
Datum / Date / Date / Fecha: 16.01.2020

Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44084330
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición :	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.88	0.02
2	-10.02	-10.02	0.00
3	4.93	4.98	0.05
4	25.04	24.99	-0.05
5	70.13	70.07	-0.06

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0°C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificator: 1475
Datum / Date / Date / Fecha: 07.05.2020

Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44083271
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición :	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.97	-0.07
2	-10.02	-10.04	-0.02
3	4.93	4.97	0.04
4	25.04	24.98	-0.07
5	70.13	70.09	-0.04

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0°C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificator: 1496
Datum / Date / Date / Fecha: 01.04.2020

Certificate Data Logger testo 184

Be sure.



Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44083114
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición :	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-30.02	-0.12
2	-10.02	-10.05	-0.03
3	4.93	4.98	0.05
4	25.04	24.97	-0.07
5	70.13	70.07	-0.06

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0°C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificator: 1496
Datum / Date / Date / Fecha: 08.04.2020

Certificate Data Logger testo 184

Be sure.



Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44083605
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición :	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.95	-0.06
2	-10.02	-10.03	-0.01
3	4.93	4.96	0.03
4	25.04	24.98	-0.06
5	70.13	70.09	-0.04

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0°C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificator: 1924
Datum / Date / Date / Fecha: 08.04.2020

Certificate Data Logger testo 184



Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44082570
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición :	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.99	-0.09
2	-10.02	-10.02	-0.00
3	4.93	4.97	0.04
4	25.04	24.98	-0.07
5	70.13	70.11	-0.02

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0°C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificador: 1469
Datum / Date / Date / Fecha: 01.04.2020

Certificate Data Logger testo 184



Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44082938
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición :	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.84	0.06
2	-10.02	-10.06	-0.04
3	4.93	4.97	0.04
4	25.04	25.00	-0.04
5	70.13	70.10	-0.03

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0°C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificador: 1924
Datum / Date / Date / Fecha: 01.04.2020

Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44082518
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición:	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.86	0.04
2	-10.02	-10.04	-0.02
3	4.93	4.97	0.04
4	25.04	24.99	-0.05
5	70.13	70.09	-0.04

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0°C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificador: 1469
Datum / Date / Date / Fecha: 01.04.2020

Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44082957
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición:	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.87	0.03
2	-10.02	-10.02	-0.00
3	4.93	4.98	0.05
4	25.04	25.00	-0.04
5	70.13	70.10	-0.03

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0°C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificador: 1924
Datum / Date / Date / Fecha: 01.04.2020

Certificate Data Logger testo 184



Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44081029
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición :	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.83	0.07
2	-10.02	-10.04	-0.02
3	4.93	4.98	0.05
4	25.04	25.00	-0.04
5	70.13	70.13	0.00

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificador: 1625
Datum / Date / Date / Fecha: 03.03.2020

Certificate Data Logger testo 184



Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44082998
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición :	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.97	-0.07
2	-10.02	-10.02	-0.00
3	4.93	4.97	0.04
4	25.04	25.00	-0.04
5	70.13	70.13	0.00

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificador: 1924
Datum / Date / Date / Fecha: 08.04.2020

Certificate Data Logger testo 184



Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44081013
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición:	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.90	0.00
2	-10.02	-10.03	-0.01
3	4.93	4.96	0.03
4	25.04	25.00	-0.04
5	70.13	70.10	-0.03

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

Type	Certificate	Accuracy @5.0°C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificator: 1625
Datum / Date / Date / Fecha: 04.03.2020

Certificate Data Logger testo 184



Allgemein / General / Général / General:

Gerät / Module type / Modèle / Modelo:	testo 184 T3
Serien-Nr. / Serial no. / No. de série / Número de serie:	44082983
Messbereich / Measuring range / Etendue de mesure / Rango de medición:	-35.0 ... +70.0 °C
Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	± 0.5 °C

Elektronische Kalibrierung / Electronic calibration /
Etalonnage électronique / Calibración electrónica

No.	Reference(°C)	Reading(°C)	Deviation(°C)
1	-29.90	-29.97	-0.07
2	-10.02	-10.04	-0.02
3	4.93	4.97	0.04
4	25.04	24.99	-0.05
5	70.13	70.08	-0.05

Sollwert / Reference / Référence / Referencia:

Type	Certificate	Uncertainty(k=2)
Agilent34410A	SMQ193404576	0.1 Ohm

Systemunsicherheit / System uncertainty /
L'incertitude du système / Incertidumbre system

Messwerte / Measured values / Valeurs mesurées / Valores medidos:		
Sollwert / Reference / Référence / Referencia:	Zulässige Toleranz / Permissible tolerance / Tolérance admise / Tolerancia permitida:	Unsicherheit / Uncertainty / Incertitude / Incertidumbre:
5.0 °C	± 0.5 °C	0.06 °C

Sensor / Sensor / Capteur / Capteur

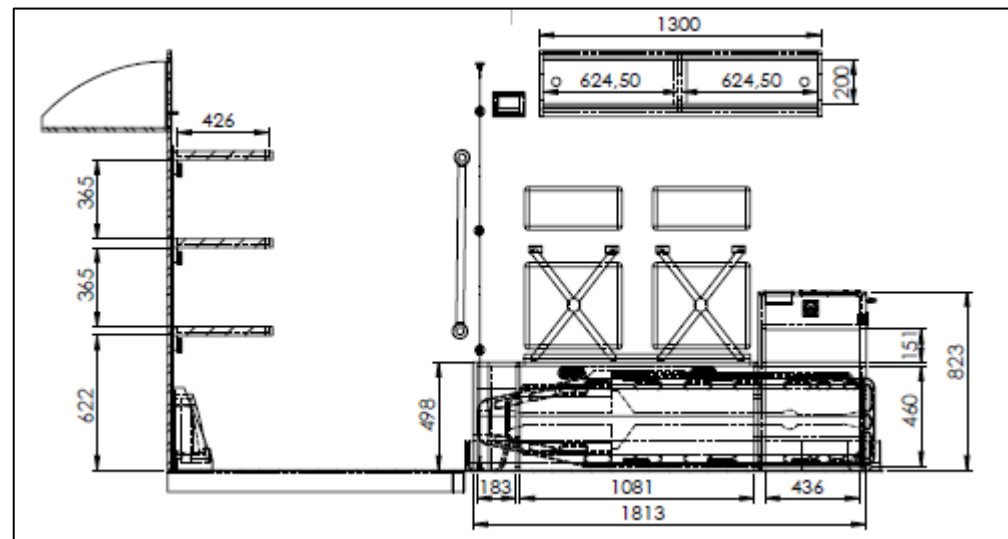
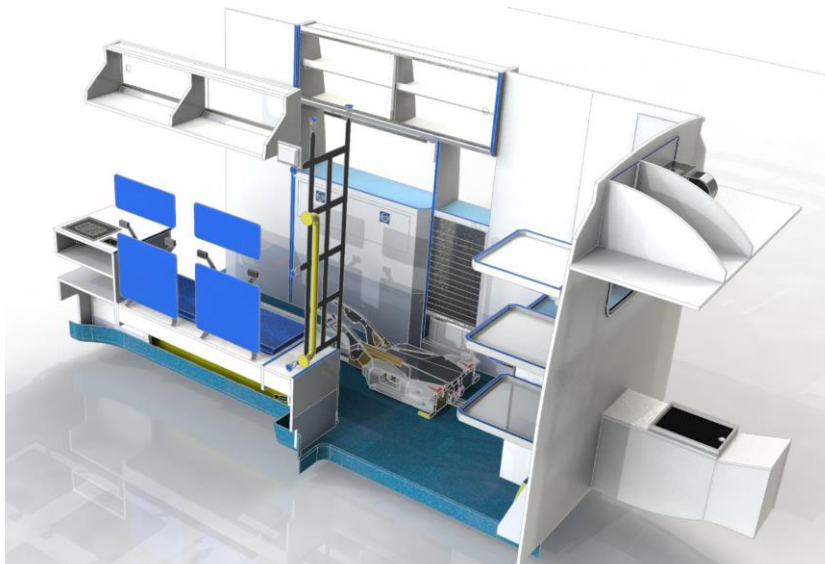
Type	Certificate	Accuracy @5.0°C
TT3-5KCs-80	7775Z 41/19	± 0.1 °C

This document has been created automatically and is valid without signature.

Prüfer / Inspector / Vérificateur / Verificator: 1924
Datum / Date / Date / Fecha: 08.04.2020

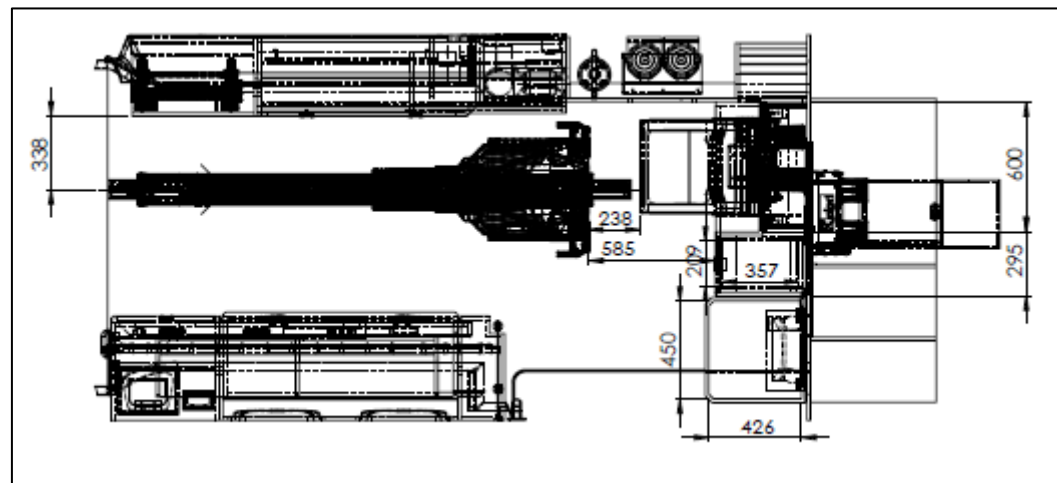
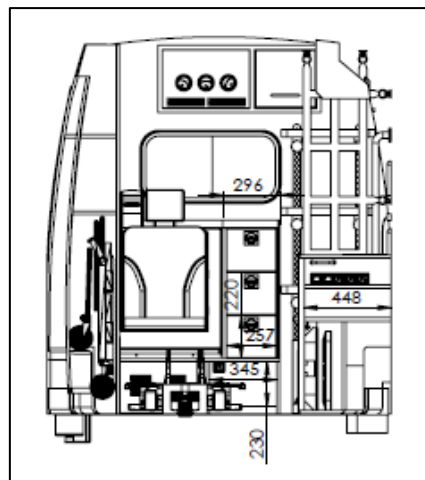
Annexe 13 Plans de l'aménagement intérieur des ambulances du SPSL (Sprinter L2H2)

Vue du côté



Hauteur env. 1806 mm
Largeur env. 1345 mm
Longueur env. 2923 mm

Vue de l'arrière



Vue du dessus

Annexe 14 Phase 1 : détail des emplacements des thermomètres enregistreurs dans l'ambulance CIRUS 25

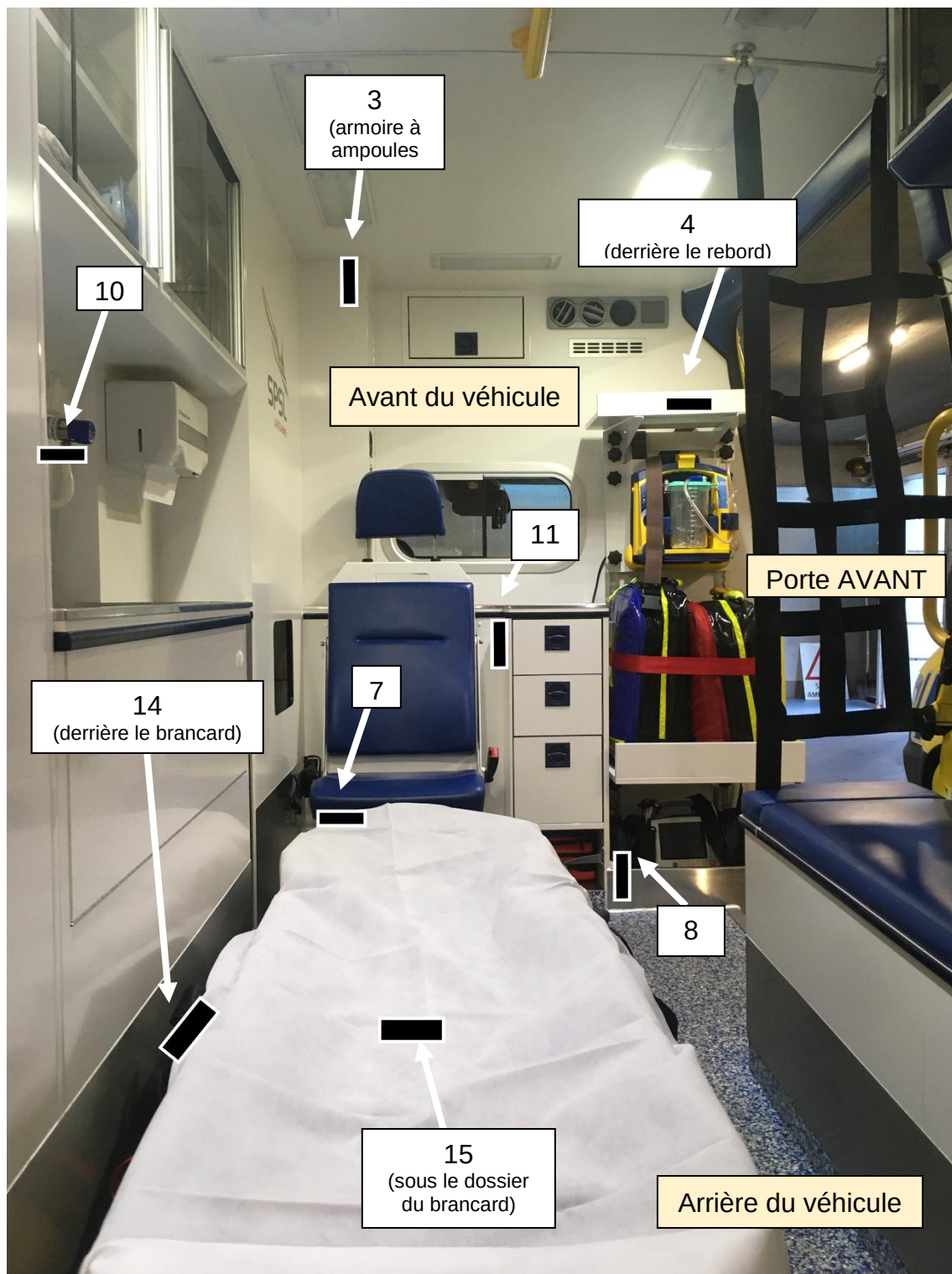
Dimension intérieure du véhicule CIRUS 25 : Profondeur 1.345 m, Longueur 2.923 m et Hauteur 1.806 m

Distance par rapport à la paroi : 1/10^{ème} de la dimension (ou au minimum 0.05 m)

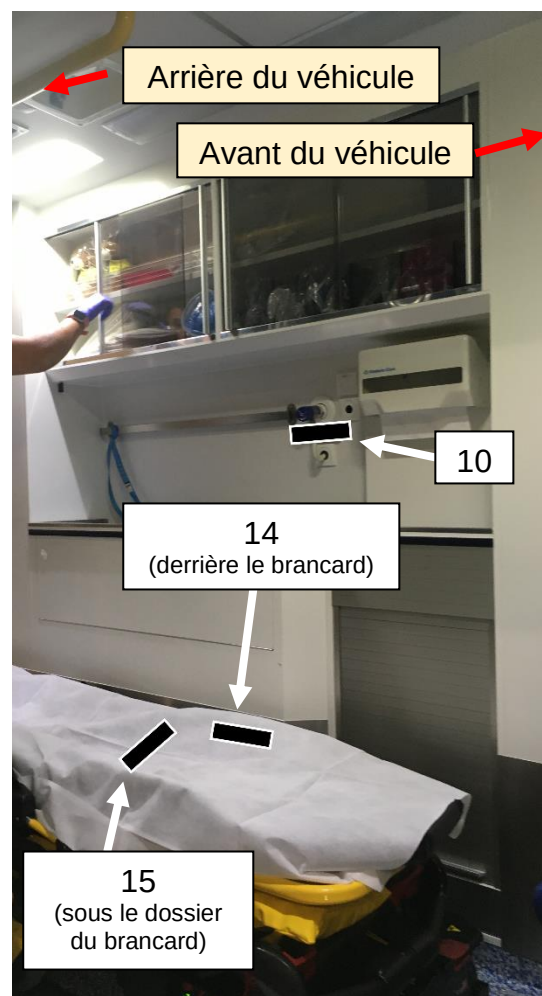
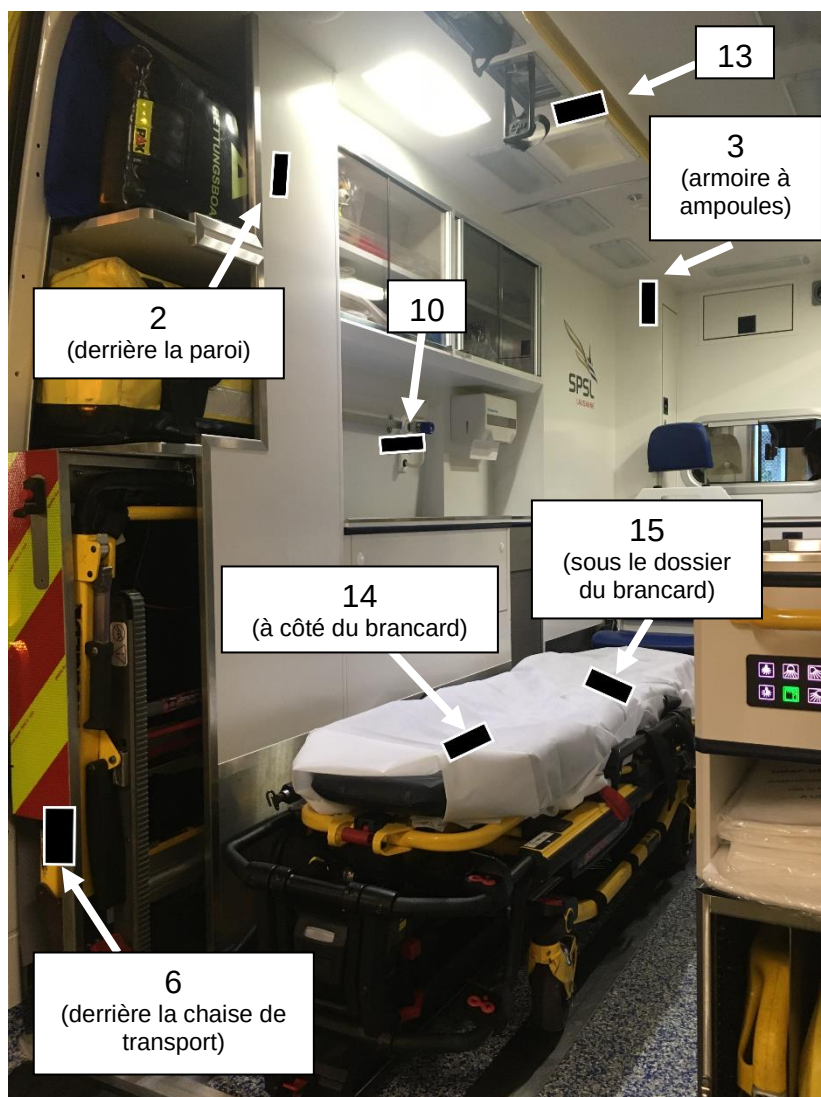
Numéro du thermomètre enregistreur	Position correspondante		Profondeur Distance depuis la paroi		Longueur Distance depuis la paroi		Hauteur Distance depuis la paroi		Commentaire
			Déterminé	Réalisé	Déterminé	Réalisé	Déterminé	Réalisé	
1	A	En haut à gauche à l'avant	0.13 m	0.17 m	0.29 m	0.13 m	0.18 m	0.20 m	
2	B	En haut à gauche à l'arrière	0.13 m	0.19 m	0.29 m	0.40 m	0.18 m	0.15 m	
3	C	En haut à droite à l'arrière	0.13 m	0.20 m	0.29 m	0.25 m	0.18 m	0.20 m	Dans l'armoire à ampoules
4	D	En haut à droite à l'arrière	0.13 m	0.30 m	0.29 m	0.30 m	0.18 m	0.40 m	
5	E	En bas à gauche à l'avant	0.13 m	0.15 m	0.29 m	0.10 m	0.18 m	0.50 m	
6	F	En bas à gauche à l'arrière	0.13 m	0 m	0.29 m	0.25 m	0.18 m	0.20 m	Collé sur la paroi
7	G	En bas à droite à l'arrière	0.13 m	0.20 m	0.29 m	0.40 m	0.18 m	0.25 m	
8	H	En bas à droite à l'avant	0.13 m	0.55 m	0.29 m	0.40 m	0.18 m	0.10 m	A proximité du sac d'intervention
9	1	Au centre de la face gauche	0.70 m	0.72 m	0.29 m	0 m	0.90 m	0.87 m	Collé sur la porte arrière droite
10	2	Au centre de la face du fond	0.13 m	0 m	1.46 m	1.60 m	0.90 m	1.20 m	Collé sur la paroi
11	3	Au centre de la face de droite	0.70 m	0.59 m	0.29 m	0.35 m	0.90 m	0.90 m	
12	4	Au centre de la face de devant	0.13 m	0 m	1.46 m	1.30 m	0.90 m	1.14 m	Collé sur la paroi
13	5	Au centre de la face en haut	0.70 m	0.75 m	1.46 m	1.20 m	0.18 m	0 m	Collé sur la paroi
14	6	Au centre de la face du bas	0.70 m	0.40 m	1.46 m	1.60 m	0.18 m	0.13 m	Impossible de positionner sur la paroi du bas donc collé au plus bas sur la paroi du fond
15	Centre géométrique		0.70 m	0.60 m	1.46 m	1.60 m	0.90 m	0.40 m	Collé sous le brancard (déplaçable)

Annexe 15 Phase 1 : tour à 360° de l'intérieur du véhicule CIRUS 25 équipés des 15 thermomètres enregistreurs

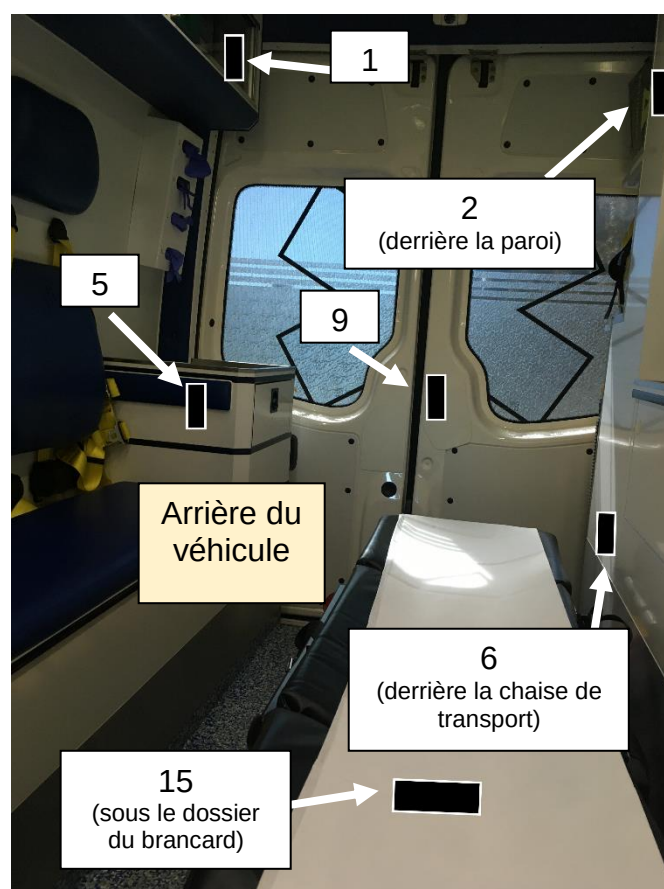
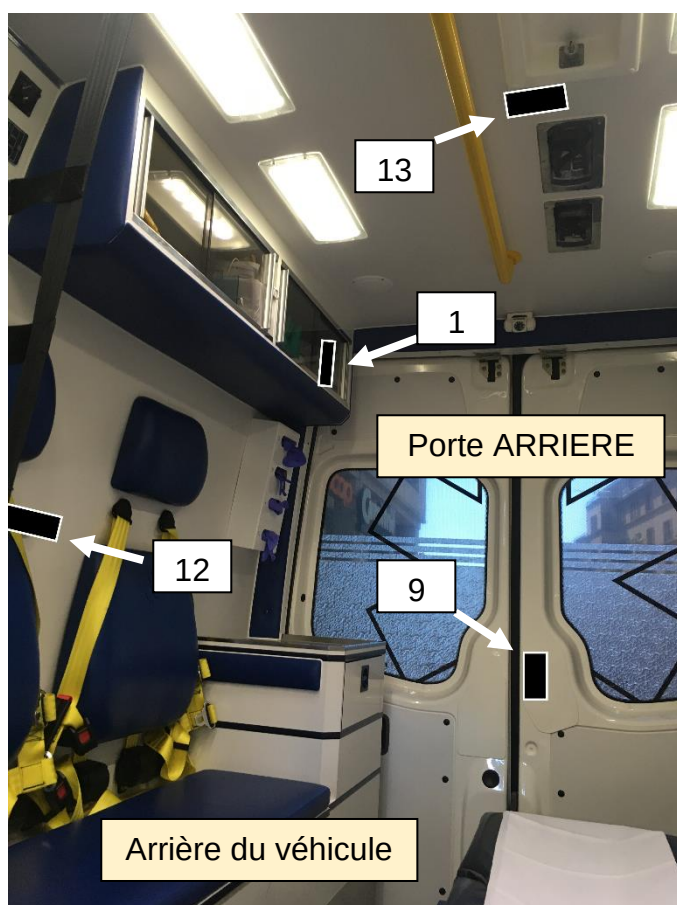
Les enregistreurs des de températures sont indiqués par une barre noire et numérotés.



Avant du véhicule



Arrière du véhicule



Annexe 16 Phase 1 : grille d'observation des interventions

Mapping des températures – Camille Stampfli – Travail MAS Circuit médicament pré-hospitalier
Questionnaire standard d'observation :

DATE → météo suisse

Véhicule numéro Type

	Intervention	Position véhicule : Stationnement En déplacement	Nombre de personnes dans le véhicule avant – arrière A Ambulanciers / P Patient / PO Pharmacien observateur	Commentaire (météo, ensoleillement, porte ouverte)
7 h				
8 h				
9 h				
10 h				
11 h				
12 h				
13 h				
14 h				
15 h				
16 h				
17 h				
18 h				
19 h				

Commentaire éventuel :

Annexe 17 Station météorologique de Pully, Météosuisse (138)

Station: Pully

Altitude station	456 m. s. mer				
Abréviation	PUY				
WIGOS-ID	0-20000-0-06711				
Canton	VD				
Exposition	Versant sud				
Coordonnées (CH)	540819 / 151510				
Latitude/Longitude	46.512283 / 6.667517				
Type de station	Stations météorologiques du réseau de mesures automatiques				
Données depuis	01.01.1961				
Paramètre	Données depuis	Automatique depuis	Coordonnées (CH)	Hauteur de mesure [m. s. mer]	Plus d'infos [m. s. sol]
Température de l'air	01.01.1978	01.01.1981	540815 / 151510	457	2.00 m
Humidité de l'air	01.01.1978	01.01.1981	540815 / 151510	457	2.00 m
Point de rosée	01.02.1987	01.02.1987	540815 / 151510	457	2.00 m
Précipitation	01.01.1961	01.01.1981	540816 / 151508	457	1.50 m
Pression	01.01.1978	01.01.1981	540819 / 151510	457	
Vent	01.01.1978	01.01.1981	540818 / 151513	466	10.00 m
Rayonnement global	01.01.1981	01.01.1981	540817 / 151510	457	2.00 m
Durée d'ensoleillement	01.01.1978	01.06.1981	540817 / 151510	457	2.00 m
Particularités	En raison de la topographie et d'obstacles à proximité, la station est en partie abritée du vent.				



Photo de la station Pully (PUY)

Annexe 18 Phase 1 : Données de températures hors de l'intervalle de température 15 – 25°C et supérieures à 30°C

Le nombre de mesure par thermomètre enregistreur est n = 2'880 (pour les 15 instruments le n = 43'200).

Thermomètre enregistreur	Nombre de points supérieur à 30°C	Proportion	Nombre de points supérieur à 25°C	Proportion	Nombre de points inférieur à 15°C	Proportion
1	0	0%	1886	65%	0	0%
2	0	0%	1852	64%	0	0%
3	0	0%	2331	81%	0	0%
4	0	0%	2276	79%	0	0%
5	0	0%	1997	69%	0	0%
6	0	0%	1872	65%	0	0%
7	0	0%	2404	83%	0	0%
8	0	0%	2407	84%	0	0%
9	44	1.5%	2186	76%	0	0%
10	0	0%	2045	71%	0	0%
11	0	0%	2358	82%	0	0%
12	0	0%	2205	77%	0	0%
13	0	0%	2062	72%	0	0%
14	0	0%	2053	71%	0	0%
15	0	0%	1925	67%	0	0%
Total	3	0.02%	31859	74%	0	0%

Annexe 19 Phase 1 : Retranscription des suivis des interventions pré-hospitalière (jour 1 et 2)

Mapping des températures – Camille Stampfli – Travail MAS Circuit médicament pré-hospitalier
Questionnaire standard d'observation :

DATE 07.07.2020

→ météo suisse : ensoleillé

Véhicule numéro

CIRUS 25

Type Ambulance

	Intervention	Position véhicule : Stationnement En déplacement	Nombre de personnes dans le véhicule avant et arrière A Ambulanciers / P Patient / PO Pharmacien observateur	Commentaire (météo, ensoleillement, porte ouverte)
7 h	P1 (débuté 6h22)	7h – 7h20 En déplacement	2 ambulanciers + 1 patient	
		7h20 – 7h45 Stationné à la caserne (INT)	2 ambulanciers + 1 pharmacien	Portes ouvertes Préparation quotidienne du véhicule (vérification stock, stupéfiant, nettoyage etc.)
		7h45 – 9h Stationné à la caserne (INT)		Portes fermées
8 h				
9 h	P1	9h – 9h05 En déplacement	2 ambulanciers + 1 pharmacien	
		9h05 – 9h48 Stationné au lieu d'intervention (EXT)		Portes fermées Véhicule exposé au soleil
		9h48 – 9h57 En déplacement	2 ambulanciers + 1 patient + 1 médecin + 1 pharmacien	
10 h		9h57 – 10h20 Stationné au CHUV (EXT)		Portes fermées Véhicule exposé au soleil
		10h20 – 10h35 Stationné au CHUV (EXT)	2 ambulanciers + 1 pharmacien	Portes ouvertes Véhicule exposé au soleil Préparation du véhicule
		10h35 – 11h06 Stationné au CHUV (EXT)		Portes fermées Véhicule exposé au soleil
		11h06 – 11h16 En déplacement	2 ambulanciers + 1 pharmacien	
11 h	P2	11h16 – 11h45 Stationné au lieu d'intervention (EXT)		Portes fermées Véhicule à l'ombre
		11h45 – 12h01 En déplacement	2 ambulanciers + 1 patient + 1 pharmacien	
12 h		12h01 – 12h27 Stationné à l'hôpital de Cery (EXT)		Portes fermées Véhicule exposé au soleil
		12h27 – 12h38 En déplacement	2 ambulanciers + 1 pharmacien	

Mapping des températures – Camille Stampfli – Travail MAS Circuit médicament pré-hospitalier

Mapping des températures - Camille Stampin - Travail N°15 Circuit Médicament pré-hospitalier				
13 h		12h38 – 14h21 Stationné à la caserne (INT)		Portes fermées
14 h	P1	14h21 – 14h28 En déplacement	2 ambulanciers + 1 pharmacien	
		14h28 – 14h32 Stationné au lieu d'intervention (EXT)		Portes fermées Véhicule exposé au soleil
		14h32 – 14h35 En déplacement	2 ambulanciers + 1 pharmacien	Mauvaise adresse
		14h35 – 15h30 Stationné au lieu d'intervention (EXT)		
15 h		15h30 – 15h45 En déplacement	2 ambulanciers + 1 patient + 1 accompagnant + 1 pharmacien	
		15h45 – 16h07 Stationné à l'hôpital de l'enfance (EXT)		Portes fermées Véhicule à l'ombre
16 h		16h07 – 16h21 En déplacement		
		16h21 – 16h32 Stationné (EXT)		Portes fermées Véhicule à l'ombre
	P2	16h32 – 16h43 En déplacement	2 ambulanciers + 1 pharmacien	
		16h43 – 17h09 Stationné au lieu d'intervention (EXT)		
17h09 – 17h15 En déplacement				
17 h		17h15 – 17h35 Stationné au CHUV (EXT)		Portes fermées Véhicule exposé au soleil
		17h35 – 18h26 Stationné au CHUV (EXT)	1 ambulancier + 1 pharmacien	Portes ouvertes Véhicule exposé au soleil Préparation du véhicule
		18h26 – 18h28 En déplacement	2 ambulanciers + 1 pharmacien	
18 h		18h28 – 19h Stationné à la caserne (INT)		Portes fermées

Commentaire éventuel : Rien à signaler

Mapping des températures – Camille Stampfli – Travail MAS Circuit médicament pré-hospitalier
Questionnaire standard d'observation :

DATE 08.07.2020

→ météo suisse : ensoleillé

Véhicule numéro

CIRUS 25

Type Ambulance

	Intervention	Position véhicule : Stationnement En déplacement	Nombre de personnes dans le véhicule avant et arrière A Ambulanciers / P Patient / PO Pharmacien observateur	Commentaire (météo, ensoleillement, porte ouverte)
7 h		7h – 9h14		Portes fermées
8 h		Stationné à la caserne (INT)		
9 h	P1	9h14 – 9h19 En déplacement	2 ambulanciers + 1 pharmacien	
		9h19 – 9h40 Stationné au lieu d'intervention (EXT)		Portes fermées Véhicule exposé au soleil
		9h40 – 9h42 Stationné au lieu d'intervention (EXT)	2 ambulanciers + 1 patient + 1 pharmacien	Portes ouvertes Véhicule exposé au soleil
		9h42 – 9h55 En déplacement	2 ambulanciers + 1 patient + 1 pharmacien	
		9h55 – 10h42 Stationné au CHUV (EXT)		Portes fermées Véhicule exposé au soleil
10 h		10h42 – 10h49 En déplacement	2 ambulanciers + 1 pharmacien	
		10h49 – 10h54 Stationné (EXT)	1 ambulancier + 1 pharmacien	Portes fermées Véhicule à l'ombre
		10h54 – 10h56 En déplacement		
11 h		10h56 – 11h02 Stationné à la caserne (INT)		Portes fermées
		11h02 – 11h04 En déplacement	2 ambulanciers + 1 pharmacien	Portes fermées
		11h04 – 11h07 Stationné (INT)		Portes fermées
		11h07 – 11h09 En déplacement	2 ambulanciers + 1 pharmacien	
		11h09 – 11h19 Stationné à la caserne (INT)		Portes fermées
	P1	11h19 – 11h33 En déplacement	2 ambulanciers + 1 pharmacien	
		11h33 – 11h44 Stationné sur le lieu de l'intervention (EXT)		Portes ouvertes Véhicule exposé au soleil

Mapping des températures – Camille Stampfli – Travail MAS Circuit médicament pré-hospitalier

		11h44 – 12h02 En déplacement	2 ambulanciers + 1 patient + 1 pharmacien	
12 h		12h02 – 12h19 Stationné au centre de la main (EXT)		Portes fermées Véhicule à l'ombre
		12h19 – 12h21 Stationné au centre de la main (EXT)	2 ambulanciers + 1 pharmacien	Portes ouvertes Véhicule à l'ombre
		12h21 – 12h25 En déplacement	2 ambulanciers + 1 pharmacien	
		12h25 – 17h04 Stationné à la caserne (INT)		Portes fermées
13 h				
14 h				
15 h				
16 h				
17 h	P2	17h04 – 17h18 En déplacement	2 ambulanciers + 1 pharmacien	
		17h18 – 17h27 Stationné sur le lieu d'intervention (EXT)		Portes ouvertes
		17h27 – 17h30 En déplacement	2 ambulanciers + 1 patient + 1 pharmacien	
		17h30 – 17h34 Stationné (EXT)		Portes fermées Véhicule à l'ombre
		17h34 – 17h42 En déplacement	2 ambulanciers + 1 pharmacien	
18 h	P2	17h42 – 18h00 Stationné sur le lieu d'intervention (EXT)		Portes ouvertes Véhicule à l'ombre
		18h00 – 18h09 Stationné sur le lieu d'intervention (EXT)	2 ambulanciers + 1 patient + 1 pharmacien	Portes fermées Véhicule à l'ombre
		18h09 – 18h16 En déplacement	2 ambulanciers + 1 patient + 1 pharmacien	
		18h16 – 18h38 Stationné au CHUV (EXT)		Portes fermées Véhicule exposé au soleil
		18h38 – 18h40 En déplacement	2 ambulanciers + 1 pharmacien	
		18h40 – 19h Stationné à la caserne (INT)		Portes fermées

Commentaire éventuel : la sonde 6 a été retrouvée décollée de la paroi puis recollée vers 10h.

Annexe 20 Phase 1 : Analyse des pentes de la température moyenne du véhicule en fonction du temps pour les déplacements

Date et heure de début de fin	Durée [minute]	Pente de la régression linéaire de la température moyenne en fonction du temps [°C/minute]
07.07 7h00 – 7h19	20	-0.10
07.07 9h00 – 9h04	5	0.02
07.07 9h48 – 9h56	9	-0.01
07.07 11h06 – 11h16	11	-0.05
07.07 11h45 – 12h00	16	-0.06
07.07 12h27 – 12h37	11	-0.03
07.07 14h21 -14h27	7	-0.04
07.07 14h32 – 14h34	3	-0.01
07.07 15h31 – 15h44	14	-0.06
07.07 16h07 – 16h20	14	-0.04
07.07 16h32 – 16h42	11	-0.02
07.07 17h09 – 17h14	6	-0.01
07.07 18h26 – 18h27	2	0.003
08.07 9h14 – 9h18	5	0.004
08.07 9h42 – 9h54	13	-0.05
08.07 10h42 -10h48	7	-0.005
08.07 10h54 – 10h55	2	0.01
08.07 11h02 – 11h03	2	0.004
08.07 11h07 – 11h08	2	-0.001
08.07 11h19 – 11h32	14	-0.09
08.07 11h44 – 12h01	18	-0.05
08.07 12h21 – 12h24	4	-0.04
08.07 17h04 – 17h17	14	-0.03
08.07 17h27 – 17h29	3	0.03
08.07 17h34 – 17h41	8	-0.03
08.07 18h09 – 18h15	7	-0.05
08.07 18h38 – 18h39	2	0.06

Annexe 21 Phases 2 et 2bis : Données de températures hors de l'intervalle de température 15 – 25°C et supérieures à 30°C

Le nombre de mesure par thermomètre enregistreur est n = 6'049 (pour les 22 instruments le n = 133'078). Le thermomètre 17 a été exclu car il s'agit d'un réfrigérateur qui n'est pas concerné par ces limites de températures.

Thermomètre enregistreur	Nombre de points supérieur à 25°C	Proportion	Nombre de points supérieur à 30°C	Proportion	Nombre de points inférieur à 15°C	Proportion
1	5766	95.3%	530	8.8%	0	0%
2	5863	96.9%	725	12.0%	0	0%
3	5885	97.3%	335	5.5%	0	0%
4	5934	98.1%	253	4.2%	0	0%
5	5888	97.3%	292	4.8%	0	0%
6	5756	95.2%	386	6.4%	0	0%
7	5456	90.2%	262	4.3%	0	0%
8	5363	88.7%	435	7.2%	0	0%
9	5601	92.6%	559	9.2%	0	0%
10	5524	91.3%	646	10.7%	0	0%
11	5609	92.7%	182	3.0%	0	0%
12	5689	94.0%	811	13.4%	0	0%
13	2871	47.5%	0	0.0%	0	0%
14	4133	68.3%	0	0.0%	0	0%
15	3919	64.8%	0	0.0%	0	0%
16	2871	41.7%	0	0.0%	0	0%
18	2521	44.6%	0	0.0%	0	0%
19	5664	93.6%	1357	22.4%	0	0%
20	5930	98.0%	1697	28.1%	0	0%
21	4138	68.4%	623	10.3%	0	0%
22	6049	100%	2363	39.1%	0	0%
SPSL local (13-15)	10923	60.2%	0	0%	0	0%
SPSL véhicule (1-12)	68334	94.1%	5416	7.5%	0	0%
SMUR local (16 et 18)	5392	47.5%	0	0%	0	0%
SMUR véhicule (19-22)	21781	90.0%	6049	25%	0	0%
Total	106430	80.0%	11465	9.0%	0	0%

Annexe 22 Protocole de quantification de la naloxone



Protocole de quantification Naloxone

Protocole rédigé par : CSTA	Date :
-----------------------------	--------

Table des matières

Introduction.....	2
Objectif de la méthode.....	2
Composition du produit.....	2
Principe.....	2
Instructions concernant la sécurité.....	2
Propriétés physico-chimiques des produits.....	3
Partie expérimentale.....	4
Matériel et produit.....	4
Méthodes expérimentales.....	5
Préparation des solutions.....	5
Déroulement.....	6
Calcul et rendu du résultat.....	6
Validation technique.....	6
Références.....	7

Introduction

La naloxone est un antagoniste des récepteurs de la morphine. Elle est utilisée comme antidote lors d'intoxication aux substances opiacées. On la retrouve sous forme d'ampoule injectable ou de spray nasal. On retrouve 8 ampoules de 0.4 mg / 1 mL de Naloxon Orpha dans les véhicules du SPSL.

Objectif de la méthode

L'objectif de cette méthode est d'identifier et déterminer la naloxone dans un produit thérapeutique (Naloxon Orpha® 0.4 mg/mL, ampoule en 1 mL).

Composition du produit

Le produit thérapeutique analysé est une ampoule injectable avec la composition suivante :

Naloxon Orpha sol inj 0.400 mg/mL 10 amp 1 mL		Pharmacode 2865069
	Naloxone 0.36 mg/mL sous forme de naloxone chlorhydrate <u>0.4 mg/mL</u>	
Excipients	NaCl Eau PPI ad 1 mL	

Principe

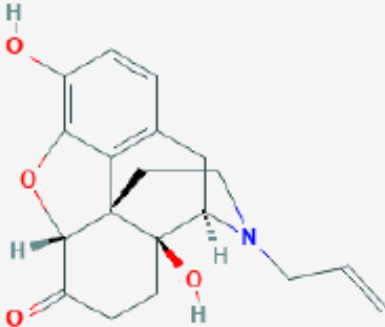
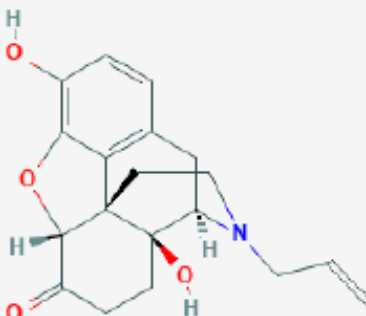
L'échantillon est dilué et dosé par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) avec la méthode d'étalon externe.

Instructions concernant la sécurité

Ce document est placé sous la responsabilité du responsable du processus et s'adresse au personnel du laboratoire de contrôle qualité. L'interprétation et l'évaluation des résultats ainsi que la bonne application de ce document, sont sous la responsabilité du responsable du laboratoire de contrôle qualité. Les règles de sécurité générales du laboratoire doivent être suivies ainsi que les procédures pour l'élimination des déchets selon l'instruction en vigueur.

Propriétés physico-chimiques des produits

Tableau 1 : Naloxone et naloxone chlorhydrate

Naloxone base (1)		Chlorhydrate de naloxone (2)	
		 Cl — H	
Formule moléculaire	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	Formule moléculaire	C ₃₄ H ₄₈ N ₂ O ₁₀ S
CAS	465-65-6		357-08-4 (anhydre) 51481-60-8 (dihydraté)
Synonyme	-	Synonyme	-
Poids moléculaire	327.4 g/mol	Poids moléculaire	363.8 g/mol (anhydre) 399.9 g/mol (dihydraté)
Solubilité	Soluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme, pratiquement insoluble dans l'éther	Solubilité	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique
Aspect	Poudre	Aspect	Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores
LogP	2.09 0.6	LogP	-
pKa	Amine 7.84 Phénol 10.07 Hydroxy 13.58	pKa	-

A noter que la seule monographie présente dans la Pharmacopée Européenne est celle du chlorhydrate de naloxone dihydraté.

Partie expérimentale

Matériel et produit

Appareillage et matériels

HPLC Ultimate 3000 RS Thermoscientific, NS 8125791 GMAO 38174200006 équipé :

- Pompe HPLC Ultimate 3000 LPG-3400RS
- Injecteur HPLC Ultimate 3000 WPS-3000TRS Autosampler
- Compartiment à colonne Ultimate 3000 TCC-3000SD Column Compartment
- Détecteur UV/VIS Ultimate 3000 RSLC Diode Array Detector-3000RS
- Logiciel Chroméléoni

Deux colonnes en série HPLC Chromolith® RP-18è 100x4.6 mm (ID 1.52022.0001)

Logiciel d'analyse e-nova

Balance analytique Mettler Toledo

Micropipettes volume variable et Pointes

Flacons HPLC en verre brun 8002-CV-D de 2 mL

Bouchons Septa G003-ACY Ru/Te

Filtres acrodisc GHP ou équivalent

pH-mètre Metrohm 914

Ballons jaugés

Cylindres gradués

Produits

Standards

Naloxone hydrochloride, Naloxon Orpha® solution injectable 0.4 mg/ mL, Orpha®

Naloxone hydrochloride dihydrate, PhEur

Réactifs

Acétonitrile qualité HPLC

Methanol qualité HPLC

Eau qualité UPLC

Hydrogénophosphate de sodium dihydraté ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), qualité HPLC, Merck, ID 1.19753.0250

Dihydrogénophosphate de sodium (NaH_2PO_4), qualité HPLC, Fluka, ID 17844

Hydroxyde de sodium 0.1 N

Méthodes expérimentales

Conditions chromatographiques HPLC (3)

- Colonne HPLC : 2 colonnes Chromolith® RP-18è 100x4.6 mm liée en série (SN HX 413118 et SN HX 02314222)
- Température de colonne : Température ambiante (25°C)
- Phase mobile : A, B et C avec rapport 40 :20 :40 (v/v)
 - o Phase mobile A : Méthanol
 - o Phase mobile B : Acétonitrile
 - o Phase mobile C: Tampon phosphate 50 mM à un pH 7
- Mode: isocratique
- Débit 1 mL/min
- Volume d'injection 20 µL
- Longueur d'onde de dosage 220 nm
- Pression : environ 158-160 bar
- Temps de rétention :
 - o Naloxone : 6.4 minutes
- Durée d'analyse : 15 minutes

Préparation des solutions

Phase mobile C

Dissoudre 5.14 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dans 800 mL d'eau HPLC. Puis ajouter 2.53 g de NaH_2PO_4 .

Compléter à 1000 mL avec le même solvant.

Filtrer sur HA 0.45 µm, 47 mm de Millipore ou GH Polypro 0.45 µm, 47 mm de PALL.

Conservation pendant 2 semaines

Solution injectable

Blanc = Diluant = MeOH

Préparation des standards :

Solution mère (SM) : dissoudre 100 mg de chlorhydrate de naloxone dihydraté SCR dans 40 mL de MeOH et compléter à 50 mL avec le même solvant (C = 1 mg/mL).

Solution fille (SF) : prélever 1 mL (Pipette SGE) de la SM et compléter à 10 mL avec le diluant (C = 0.1 mg/mL = 100 µg/mL)

Standards de calibration en chlorhydrate de naloxone

La méthode validée avec la naloxone base entre les 2 et 50 µg/mL correspondant à une gamme de concentration entre 2.2 et 55.56 µg/mL en chlorhydrate de naloxone

Concentration des standards en chlorhydrate de naloxone en µg/mL		Volume de la solution source SF (C= 100 µg/mL)	Volume du diluant	Volume total
Standard 1	10	100 µL	900 µL	1 mL
Standard 2	25	250 µL	750 µL	
Standard 3	50	500 µL	500 µL	
Blanc			1 mL	

Préparation des échantillons et solution quality-control (QC)

Echantillon : Prélever 625 μL de l'échantillon ($C = 0.4 \text{ mg/mL}$) et compléter à 10 mL avec le diluant ($C = 25 \text{ } \mu\text{g/mL}$, dilution = 16).

Solution QC : Dissoudre 50 mg de naloxone SCR dans 40 mL de MeOH et compléter à 50 mL avec le même solvant ($C = 1 \text{ mg/mL}$). Puis prélever 400 μL de cette solution et compléter à 10 mL avec le diluant ($C = 40 \text{ } \mu\text{g/mL}$, dilution = 25)

Déroulement

1. Suivre l'instruction d'utilisation de l'HPLC
2. Equilibrer la colonne pendant au moins 15 minutes
3. Données de la courbe d'étalonnage dans la méthode pour les standards exprimés en $\mu\text{g/mL}$
4. Données de la séquence pour le facteur de dilution
 - a. Pour l'échantillon 0.4 mg/mL : « Dilution » = 16
 - b. Pour le QC : « Dilution » = 25
5. Injecter le blanc 2 fois
6. Injecter la solution test 3 fois évaluer la conformité du système
 - a. Le temps de rétention est d'environ 6.4 minutes
 - b. Les pics du blanc d'interfèrent pas avec le pic de la naloxone
 - c. Calculer le coefficient de variation, il doit être inférieur à 1 %
7. Injecter les standards 3 fois par ordre croissant de concentration
8. Injecter l'échantillon à examiner 3 fois et 3 fois la solution Q.
9. Compléter le LogBook (Suivi de colonne).

Calcul et rendu du résultat

La naloxone est identifiée par son temps de rétention.

Les résultats sont calculés à partir des aires (surfaces) des pics

La quantification de la naloxone se fait à l'aide du logiciel Chroméléon.

La courbe de calibration est obtenue par 3 niveaux de standards.

Les résultats de l'échantillon sont exprimés en $\mu\text{g/mL}$

Les résultats du QC sont exprimés en $\mu\text{g/mL}$

Données de la droite : Abscisse : standards en $\mu\text{g/mL}$
 Ordonnée : aires des pics

Validation technique

La courbe de calibration est acceptable si $r^2 < 0.99$.

Le coefficient de variation des facteurs de réponse doit être $\text{CV} = \text{RSD}$ de la courbe $< 2\%$

Le coefficient de variation de la répétabilité CV_r de l'échantillon et du QC doit être $< 2\%$

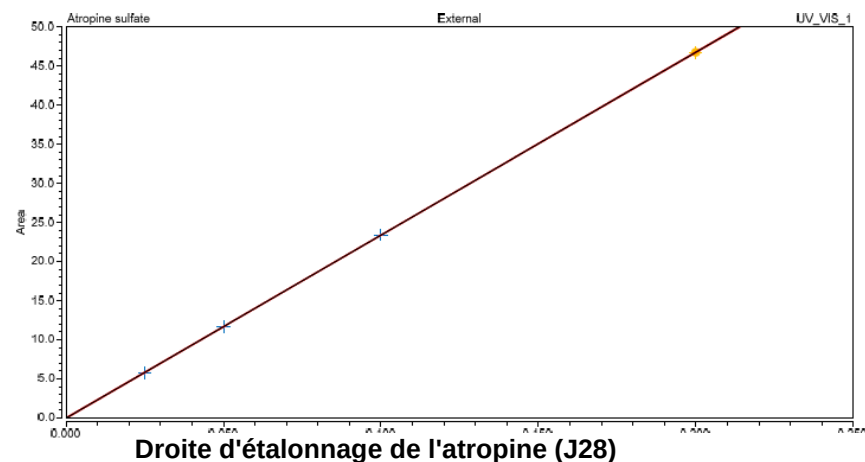
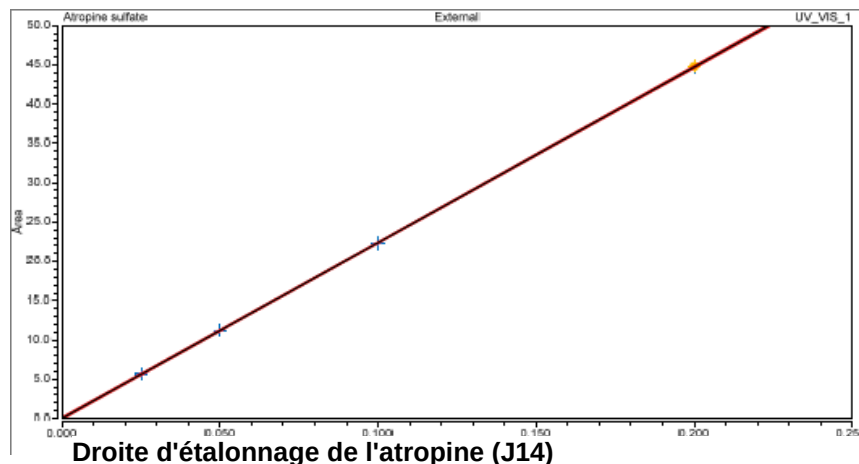
L'IC de la concentration réelle de la solution de QC au risque de 5% doit se trouver entre 95 et 105% de la valeur nominale (pesée).

Références

1. [En ligne]. Naloxone [cité le 29 juin 2020]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284596>
2. [En ligne]. Naloxone Hydrochloride [cité le 29 juin 2020]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5464092>
3. Panchagnula R, Sharma P, Khandavilli S, Varma MVS. RP-HPLC method and its validation for the determination of naloxone from a novel transdermal formulation. *Il Farm.* 2004;59(10):839-42. DOI: 10.1016/j.farmac.2004.06.002

Coller ci-dessous les tickets de pesée des solutions QC

Annexe 23 Détermination quantitative de l'atropine à J14 et J28



La courbe d'étalonnage doit être acceptable si le r^2 est > 0.99 , si le coefficient de variation des facteurs de réponse (RSD de la courbe) est $< 2\%$ et si le RSD du QC et des échantillons sont $< 2\%$. L'IC95% de la concentration réelle de la solution du contrôle qualité (QC) doit se trouver entre 95 et 105% de la concentration nominale.

	J14	J28
Nombre de points d'étalonnage	12	12
R²	0.9999766116	0.9999950118
CV = RSD courbe (%)	0.378	0.175
QC	Pesée 100.55 mg	Pesée : 100.05 mg
Concentration théorique	100.55 µg /mL :±5% [95.5-105.6]	100.05 µg /mL :±5% [95.1-105.1]
0.1 mg/mL	98.9 µg/mL	95.9 µg/mL
= 100 µg/mL	Concentration mesurée	Concentration mesurée
	98.9 µg/mL	95.9 µg/mL
	99.0 µg/mL	96.0 µg/mL
	RSD 0.1%	RSD 0.1%
	IC95% [98.8-99.1]	IC95% [95.8-96.1]
	98.9 µg/mL	95.9 µg/mL

Concentrations mesurées dans les ampoules d'atropine exposées

Conditions	Durée d'exposition										
	J=0	J=14					J=28				
	Température ambiante (contrôle)	Température ambiante (contrôle)	Ambulances			Worst Case (40°C continu)	Température ambiante (contrôle)	Ambulances			Worst Case (40°C continu)
			CIRUS 22	CIRUS 24	CIRUS 25			CIRUS 22	CIRUS 24	CIRUS 25	
Amp 1 Concentration [mg/mL]	0.525	0.525	0.529	0.525	0.526	0.527	0.503	0.504	0.505	0.513	0.514
	0.526	0.526	0.530	0.525	0.527	0.529	0.503	0.505	0.504	0.514	0.514
	0.524	0.524	0.532	0.525	0.527	0.529	0.503	0.505	0.505	0.513	0.513
Amp 1 Concentration moyenne $\pm$ ET (CV) [mg/mL]	0.525 $\pm$ 0.001 (0.16%)	0.525 $\pm$ 0.001 (0.16%)	0.530 $\pm$ 0.001 (0.22%)	0.525 $\pm$ 0.0003 (0.06%)	0.526 $\pm$ 0.001 (0.24%)	0.528 $\pm$ 0.001 (0.23%)	0.503 $\pm$ 0.0001 (0.03%)	0.504 $\pm$ 0.0004 (0.07%)	0.505 $\pm$ 0.0004 (0.08%)	0.513 $\pm$ 0.0002 (0.04%)	0.513 $\pm$ 0.0002 (0.03%)
Amp 2 Concentration [mg/mL]	0.510	0.525	0.530	0.527	0.527	0.528	0.503	0.506	0.507	0.506	0.507
	0.510	0.523	0.531	0.527	0.528	0.529	0.505	0.506	0.507	0.507	0.507
	0.510	0.525	0.530	0.525	0.525	0.528	0.504	0.505	0.507	0.507	0.507
Amp 2 Concentration moyenne $\pm$ ET (CV) [mg/mL]	0.510 $\pm$ 0.0004 (0.07%)	0.525 $\pm$ 0.001 (0.19%)	0.530 $\pm$ 0.001 (0.12%)	0.526 $\pm$ 0.0008 (0.12%)	0.527 $\pm$ 0.001 (0.24%)	0.528 $\pm$ 0.001 (0.14%)	0.504 $\pm$ 0.001 (0.16%)	0.506 $\pm$ 0.0004 (0.08%)	0.507 $\pm$ 0.0002 (0.03%)	0.507 $\pm$ 0.0003 (0.06%)	0.507 $\pm$ 0.0003 (0.06%)
Amp 1+2 Concentration moyenne $\pm$ ET (CV) [mg/mL]	0.518 $\pm$ 0.008 (1.61%)	0.525 $\pm$ 0.001 (0.16%)	0.530 $\pm$ 0.001 (0.16%)	0.526 $\pm$ 0.001 (0.19%)	0.527 $\pm$ 0.001 (0.17%)	0.528 $\pm$ 0.001 (0.17%)	0.504 $\pm$ 0.001 (0.14%)	0.505 $\pm$ 0.001 (0.15%)	0.506 $\pm$ 0.001 (0.30%)	0.510 $\pm$ 0.004 (0.72%)	0.510 $\pm$ 0.003 (0.67%)
Amp. : Ampoule, ET : écart-type, CV : coefficient de variation											

Annexe 24 Extrait de l'analyse de variance selon Statgraphics® entre les concentrations mesurées de l'atropine

Analyse de variance pour Concentration - Somme des carrés de type III

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
EFFETS PRINCIPAUX					
A:Condition	0.0002141	4	0.000053525	15.28	0.0000
B:Duree exposition	0.00610042	1	0.00610042	1741.32	0.0000
INTERACTIONS					
AB	0.000129167	4	0.0000322917	9.22	0.0000
RESIDU	0.000175167	50	0.00000350333		
TOTAL (CORRIGE)	0.00661885	59			

Tous les F sont basés sur l'erreur résiduelle quadratique moyenne.

Tests des étendues multiples pour Concentration par Condition

Méthode: 95.0 % LSD

Condition	Effectif	Moyenne MC	Ecart-type MC	Groupe homogène
Contrôle (RT)	12	0.514083	0.000540319	X
CIRUS 24	12	0.51575	0.000540319	X
CIRUS 22	12	0.51775	0.000540319	X
CIRUS 25	12	0.518333	0.000540319	XX
WC 40	12	0.519333	0.000540319	X

Contraste	Sig.	Différence	+/- limites
CIRUS 22 - CIRUS 24	*	0.002	0.0015348
CIRUS 22 - CIRUS 25		-0.000583333	0.0015348
CIRUS 22 - Contrôle (RT)	*	0.00366667	0.0015348
CIRUS 22 - WC 40	*	-0.00158333	0.0015348
CIRUS 24 - CIRUS 25	*	-0.00258333	0.0015348
CIRUS 24 - Contrôle (RT)	*	0.00166667	0.0015348
CIRUS 24 - WC 40	*	-0.00358333	0.0015348
CIRUS 25 - Contrôle (RT)	*	0.00425	0.0015348
CIRUS 25 - WC 40		-0.001	0.0015348
Contrôle (RT) - WC 40	*	-0.00525	0.0015348

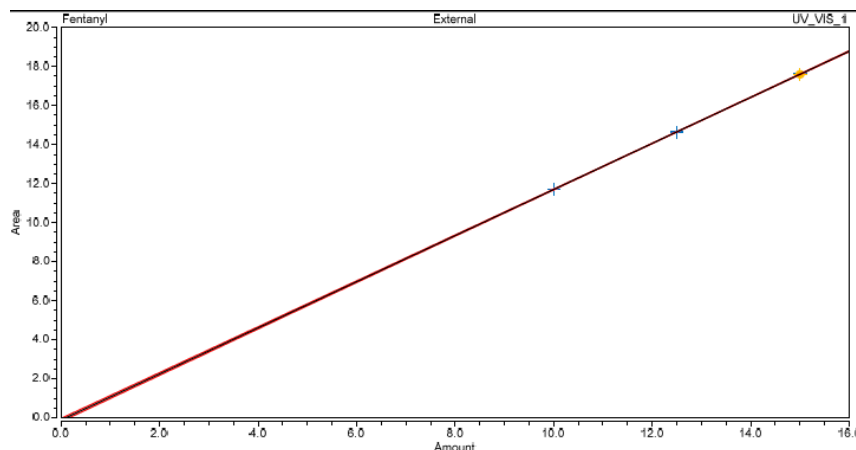
* indique une différence statistiquement significative.

Comme 3 valeurs des probabilités sont inférieures à 0.05, ces facteurs ont un effet statistiquement significatif sur Concentration au niveau de confiance de 95.0%.

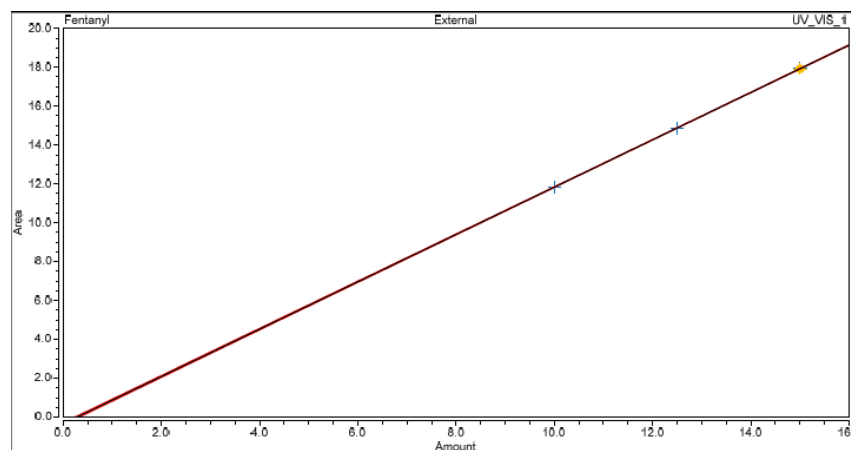
Une étoile a été placée à côté de 8 paires, indiquant que ces paires ont des différences statistiquement significatives au niveau de confiance de 95.0%.

La méthode actuellement utilisée pour discriminer entre les moyennes est la procédure des différences significatives minimales de Fisher (LSD). Avec cette méthode, il y a 5.0% de risque de dire que chaque paire de moyennes est significativement différente lorsque la vraie différence est égale à 0.

Annexe 25 Détermination quantitative du fentanyl à J14 et J28



Droite d'étalonnage du fentanyl (J14)



Droite d'étalonnage du fentanyl (J28)

La courbe d'étalonnage doit être acceptable si le r^2 est > 0.99 , si le coefficient de variation des facteurs de réponse (RSD de la courbe) est $< 2\%$ et si le RSD du QC et des échantillons sont $< 2\%$. L'IC95% de la concentration réelle de la solution du contrôle qualité (QC) doit se trouver entre 95 et 105% de la concentration nominale.

	J14	J28
Nombre de points d'étalonnage	9	9
R²	0.9999	0.99999
CV = RSD courbe (%)	0.078	0.054
QC	Pas de pesée (Ampoule)	Pas de pesée (Ampoule)
Concentration théorique	12.5 µg/mL $\pm 5\%$ [11.8 -13.1]	12.5 µg/mL $\pm 5\%$ [11.8-13.1]
12.5 µg/mL	11.86 µg/mL Concentration mesurée	12.01 µg/mL Concentration mesurée
	11.86 µg/mL	12.02 µg/mL
	11.87 µg/mL RSD 0.1%	12.02 µg/mL RSD 0.03%
	11.86 µg/mL IC95% [11.8-11.9]	12.02 µg/mL IC95% [12.01-12.03]

Concentrations mesurées dans les ampoules de fentanyl exposées

Conditions	Durée d'exposition										
	J=0	J=14					J=28				
	Température ambiante (contrôle)	Température ambiante (contrôle)	Ambulances			Worst Case (40°C continu)	Température ambiante (contrôle)	Ambulances			Worst Case (40°C continu)
			CIRUS 22	CIRUS 24	CIRUS 25			CIRUS 22	CIRUS 24	CIRUS 25	
Amp 1 Concentration [µg/mL]	47.500	47.475	47.488	47.712	47.559	47.548	49.285	49.157	48.900	49.113	49.247
	47.527	47.486	47.505	47.727	47.532	47.540	49.344	49.118	48.904	49.095	49.299
	47.519	47.462	47.547	47.730	47.538	47.449	49.272	49.120	48.893	49.081	49.137
Amp 1 Concentration moyenne ± ET (CV) [µg/mL]	47.516 ± 0.014 (0.03%)	47.474 ± 0.012 (0.02%)	47.516 ± 0.030 (0.06%)	47.723 ± 0.010 (0.02%)	47.543 ± 0.014 (0.03%)	47.512 ± 0.055 (0.12%)	49.300 ± 0.038 (0.08%)	49.131 ± 0.022 (0.05%)	48.889 ± 0.005 (0.01%)	49.097 ± 0.016 (0.03%)	49.228 ± 0.083 (0.17%)
Amp 2 Concentration [µg/mL]	49.377	47.475	47.496	47.715	48.177	48.095	48.794	49.076	49.329	49.403	49.105
	49.302	47.486	47.500	47.727	48.088	48.151	48.788	49.123	49.261	49.324	49.111
	49.327	47.462	47.482	47.729	48.108	48.103	48.817	49.069	49.252	49.271	49.048
Amp 2 Concentration moyenne ± ET (CV) [µg/mL]	49.335 ± 0.038 (0.08%)	47.790 ± 0.019 (0.04%)	47.492 ± 0.009 (0.02%)	47.724 ± 0.007 (0.02%)	48.124 ± 0.047 (0.10%)	48.116 ± 0.030 (0.06%)	48.800 ± 0.015 (0.03%)	49.089 ± 0.029 (0.06%)	49.281 ± 0.042 (0.09%)	49.333 ± 0.066 (0.13%)	49.088 ± 0.035 (0.07 %)
Amp 1+2 Concentration moyenne ± ET (CV) [µg/mL]	48.425 ± 0.997 (2.06%)	47.632 ± 0.173 (0.36%)	47.503 ± 0.023 (0.05%)	47.723 ± 0.008 (0.02%)	47.834 ± 0.320 (0.67%)	47.814 ± 0.333 (0.70%)	49.050 ± 0.275 (0.56%)	49.110 ± 0.033 (0.07%)	49.090 ± 0.211 (0.43%)	49.215 ± 0.136 (0.28%)	49.158 ± 0.095 (0.19%)
Amp. : Ampoule, ET : écart-type, CV : coefficient de variation											

Annexe 26 Extrait de l'analyse de variance selon Statgraphics® entre les concentrations mesurées du fentanyl

Analyse de variance pour Concentration - Somme des carrés de type III

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
EFFETS PRINCIPAUX					
A:Condition	0.410482	4	0.102621	2.61	0.0464
B:Duree exposition	30.3867	1	30.3867	773.20	0.0000
INTERACTIONS					
AB	0.136061	4	0.0340153	0.87	0.4912
RESIDU	1.965	50	0.0393		
TOTAL (CORRIGE)	32.8983	59			

Tous les F sont basés sur l'erreur résiduelle quadratique moyenne.

Tests des étendues multiples pour Concentration par Condition

Méthode: 95.0 % LSD

Condition	Effectif	Moyenne MC	Ecart-type MC	Groupe homogène
CIRUS 22	12	48.3068	0.0572276	X
Contrôle (RT)	12	48.3409	0.0572276	XX
CIRUS 24	12	48.4066	0.0572276	XXX
WC 40	12	48.4861	0.0572276	XX
CIRUS 25	12	48.5241	0.0572276	X

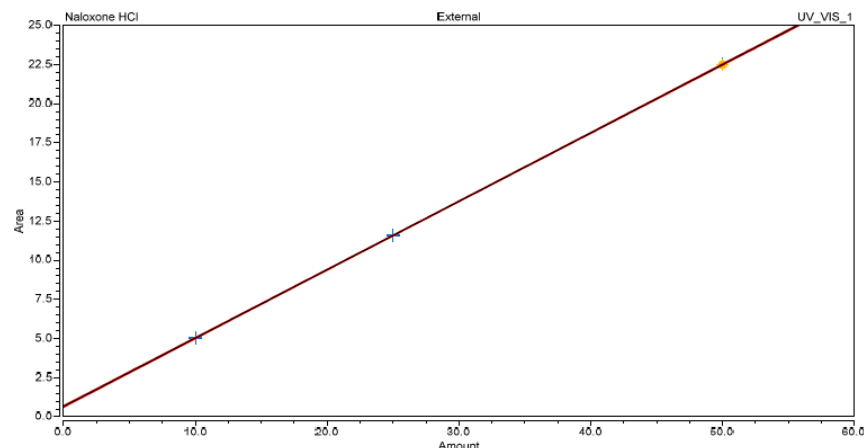
Contraste	Sig.	Différence	+/- limites
CIRUS 22 - CIRUS 24		-0.0998333	0.162557
CIRUS 22 - CIRUS 25	*	-0.217333	0.162557
CIRUS 22 - Contrôle (RT)		-0.0341667	0.162557
CIRUS 22 - WC 40	*	-0.179333	0.162557
CIRUS 24 - CIRUS 25		-0.1175	0.162557
CIRUS 24 - Contrôle (RT)		0.0656667	0.162557
CIRUS 24 - WC 40		-0.0795	0.162557
CIRUS 25 - Contrôle (RT)	*	0.183167	0.162557
CIRUS 25 - WC 40		0.038	0.162557
Contrôle (RT) - WC 40		-0.145167	0.162557

* indique une différence statistiquement significative.

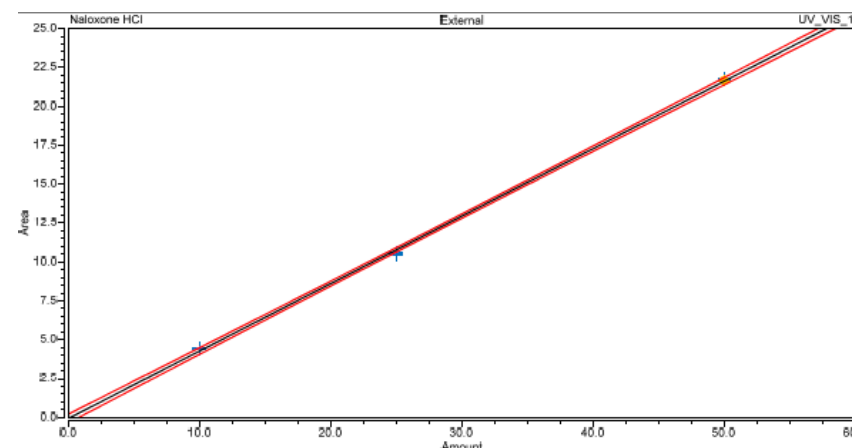
Comme 2 valeurs des probabilités sont inférieures à 0.05, ces facteurs ont un effet statistiquement significatif sur Concentration au niveau de confiance de 95.0%.

Une étoile a été placée à côté de 3 paires, indiquant que ces paires ont des différences statistiquement significatives au niveau de confiance de 95.0%. La méthode actuellement utilisée pour discriminer entre les moyennes est la procédure des différences significatives minimales de Fisher (LSD). Avec cette méthode, il y a 5.0% de risque de dire que chaque paire de moyennes est significativement différente lorsque la vraie différence est égale à 0.

Annexe 27 Détermination quantitative de la naloxone à J14 et J28



Droite d'étalonnage de la naloxone (J14)



Droite d'étalonnage de la naloxone (J28)

La courbe d'étalonnage doit être acceptable si le r^2 est > 0.99 , si le coefficient de variation des facteurs de réponse (RSD de la courbe) est $< 2\%$ et si le RSD du QC et des échantillons sont $< 2\%$. L'IC95% de la concentration réelle de la solution du contrôle qualité (QC) doit se trouver entre 95 et 105% de la concentration nominale.

	J14	J28
Nombre de points d'étalonnage	9	9
R²	0.9999910424	0.9992621707
CV = RSD courbe (%)	0.1877	0.1877s
QC	Pesée : 50.00 mg	Pesée : 50.04 mg
Concentration théorique	40.0 µg/mL :±5% [38.0-42.0]	40.0 mg /mL :±5% [38.0-42.0]
40 µg/mL	39.10 µg/mL Concentration mesurée	40.58 µg/mL Concentration mesurée
	39.10 µg/mL	40.48 µg/mL
	39.18 µg/mL RSD 0.2%	40.35 µg/mL RSD 0.3%
	39.03 µg/mL IC95% [39.3-39.5]	40.51 µg/mL IC95% [40.2-40.8]

Concentrations mesurées dans les ampoules de naloxone exposées

Conditions	Durée d'exposition										
	J=0	J=14					J=28				
	Température ambiante (contrôle)	Température ambiante (contrôle)	Ambulances			Worst Case (40°C continu)	Température ambiante (contrôle)	Ambulances			Worst Case (40°C continu)
			CIRUS 22	CIRUS 24	CIRUS 25			CIRUS 22	CIRUS 24	CIRUS 25	
Amp 1 Concentration [µg/mL]	422.336	420.422	424.611	420.368	413.540	420.886	411.392	406.579	408.012	412.291	420.857
	423.037	419.732	426.157	418.796	414.204	422.039	407.891	407.052	406.099	410.767	414.904
	421.090	419.795	424.192	421.160	414.181	421.677	408.224	406.693	403.241	411.720	409.780
Amp 1 Concentration moyenne ± ET (CV) [µg/mL]	422.154 ± 0.986 (0.23%)	419.983 ± 0.381 (0.09%)	424.987 ± 1.035 (0.24%)	420.108 ± 1.203 (0.29%)	413.975 ± 0.377 (0.09%)	421.534 ± 0.590 (0.14%)	409.169 ± 1.933 (0.47%)	406.774 ± 0.247 (0.06%)	405.784 ± 2.401 (0.59%)	411.593 ± 0.770 (0.19%)	415.180 ± 5.543 (1.34%)
Amp 2 Concentration [µg/mL]	410.111	421.294	423.895	416.759	415.109	417.868	409.581	405.676	400.665	409.467	411.002
	409.794	421.324	423.371	417.104	415.608	417.827	412.005	406.606	405.774	406.112	410.652
	410.059	420.984	424.964	416.097	415.494	418.133	412.646	408.440	408.333	406.813	408.488
Amp 2 Concentration moyenne ± ET (CV) [µg/mL]	409.988 ± 0.170 (0.04%)	421.201 ± 0.188 (0.04%)	424.077 ± 0.811 (0.19%)	416.653 ± 0.512 (0.12%)	415.404 ± 0.262 (0.06%)	417.943 ± 0.166 (0.04%)	411.410 ± 1.616 (0.39%)	406.907 ± 1.406 (0.35%)	404.924 ± 3.904 (0.96%)	407.464 ± 1.769 (0.43%)	410.047 ± 1.361 (0.33%)
Amp 1+2 Concentration moyenne ± ET (CV) [µg/mL]	416.071 ± 6.694 (1.61%)	420.592 ± 0.719 (0.17%)	424.532 ± 0.970 (0.23%)	418.381 ± 2.065 (0.49%)	414.689 ± 0.835 (0.20%)	419.738 ± 2.005 (0.48%)	410.290 ± 2.012 (0.49%)	406.841 ± 0.906 (0.22%)	405.354 ± 2.937 (0.72%)	409.528 ± 2.570 (0.63%)	412.614 ± 4.576 (1.11%)
Amp. : Ampoule, ET : écart-type, CV : coefficient de variation (RSD)											

Annexe 28 Extrait de l'analyse de variance selon Statgraphics® entre les concentrations mesurées de la naloxone

Analyse de variance pour Concentration - Somme des carrés de type III

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
EFFETS PRINCIPAUX					
A:Condition	209.429	4	52.3574	10.17	0.0000
B:Duree exposition	1704.84	1	1704.84	331.22	0.0000
INTERACTIONS					
AB	293.695	4	73.4237	14.26	0.0000
RESIDU	257.362	50	5.14724		
TOTAL (CORRIGE)	2465.33	59			

Tous les F sont basés sur l'erreur résiduelle quadratique moyenne.

Tests des étendues multiples pour Concentration par Condition

Méthode: 95.0 % LSD

Condition	Effectif	Moyenne MC	Ecart-type MC	Groupe homogène
CIRUS 24	12	411.867	0.654932	X
CIRUS 25	12	412.109	0.654932	X
Contrôle (RT)	12	415.441	0.654932	X
CIRUS 22	12	415.686	0.654932	X
WC 40	12	416.176	0.654932	X

Contraste	Sig.	Différence	+/- limites
CIRUS 22 - CIRUS 24	*	3.819	1.86036
CIRUS 22 - CIRUS 25	*	3.5775	1.86036
CIRUS 22 - Contrôle (RT)		0.2455	1.86036
CIRUS 22 - WC 40		-0.48975	1.86036
CIRUS 24 - CIRUS 25		-0.2415	1.86036
CIRUS 24 - Contrôle (RT)	*	-3.5735	1.86036
CIRUS 24 - WC 40	*	-4.30875	1.86036
CIRUS 25 - Contrôle (RT)	*	-3.332	1.86036
CIRUS 25 - WC 40	*	-4.06725	1.86036
Contrôle (RT) - WC 40		-0.73525	1.86036

* indique une différence statistiquement significative.

Comme 3 valeurs des probabilités sont inférieures à 0.05, ces facteurs ont un effet statistiquement significatif sur Concentration au niveau de confiance de 95.0%.

Une étoile a été placée à côté de 6 paires, indiquant que ces paires ont des différences statistiquement significatives au niveau de confiance de 95.0%.

La méthode actuellement utilisée pour discriminer entre les moyennes est la procédure des différences significatives minimales de Fisher (LSD). Avec cette méthode, il y a 5.0% de risque de dire que chaque paire de moyennes est significativement différente lorsque la vraie différence est égale à 0.