

Mise au point sur le bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur

En cas de vague de chaleur, deux complications de gravité croissante sont à craindre, le syndrome d'épuisement-déshydratation et le coup de chaleur.

- le syndrome d'épuisement-déshydratation est la conséquence de l'altération du métabolisme hydrosodé provoqué notamment par la perte sudorale ; il apparaît en quelques jours.
- le coup de chaleur résulte d'une défaillance aiguë de la thermorégulation et constitue une urgence médicale extrême car il est à la fois d'apparition très rapide (1 à 6 heures) et d'évolution fatale (en moins de 24 heures) s'il n'est pas rapidement pris en charge.

De nombreux facteurs de risque individuels parmi lesquels l'**âge extrême** (nourrisson, enfant, personne âgée), les **pathologies chroniques** et les **médicaments** qui leur sont **associés**, peuvent altérer l'adaptation de l'organisme en cas de « stress thermique ». La personne âgée est particulièrement vulnérable en situation de forte chaleur climatique en raison d'une altération de sa capacité à ressentir la soif, d'un moindre contrôle de l'homéostasie du métabolisme hydrosodé et d'une diminution de ses capacités de thermorégulation par la transpiration. L'existence d'une dépendance (à l'extrême le confinement au lit) est un facteur de risque majeur. L'isolement social accroît tous ces risques.

Les données de la littérature actuellement disponibles ne permettent pas de considérer les médicaments comme facteurs de risque déclenchant des états pathologiques induits par la chaleur lorsqu'ils sont correctement utilisés. On peut seulement expliquer et prévoir, sur la base de leurs mécanismes d'actions, des effets potentiellement délétères de certains médicaments sur l'adaptation de l'organisme à la chaleur.

C'est donc la **connaissance de l'ensemble des facteurs de risque**, y compris le traitement médicamenteux déjà en place, qui permettra de **proposer les mesures de prévention et de suivi adaptées** à mettre en oeuvre en cas de vague de chaleur pour limiter les risques de survenue de syndrome d'épuisement-déshydratation ou de coup de chaleur chez les sujets fragilisés et sous traitement médicamenteux.

L'adaptation d'un traitement médicamenteux en cours doit être envisagée au cas par cas. Toute diminution de la posologie ou tout arrêt d'un médicament, doit être un acte raisonné qui doit prendre en compte la pathologie traitée, le risque de syndrome de sevrage et le risque d'effet indésirable. Aucune règle générale et/ou systématique ne peut être proposée pour la modification des schémas posologiques.

1- LES RISQUES INDUITS PAR LES MEDICAMENTS SUR L'ADAPTATION DE L'ORGANISME A LA CHALEUR

L'analyse des épisodes précédents de canicule dans différentes régions du Monde permet de montrer que **les médicaments**, parmi l'ensemble des facteurs individuels, **ne sont pas les facteurs déclenchant du coup de chaleur**. Ils sont effectivement présents parmi les éléments recensés et communs à beaucoup de sujets atteints de coup de chaleur ou de syndrome d'épuisement-déshydratation, mais **il n'a pu être établi de relation causale entre la consommation de médicaments et la survenue d'un coup de chaleur**.

Cependant, **certains médicaments**, en interagissant avec les mécanismes adaptatifs de l'organisme sollicités en cas de température extérieure élevée, **pourraient contribuer à l'aggravation des états pathologiques graves** induits par une trop longue ou une trop forte exposition à la chaleur (syndrome d'épuisement-déshydratation ou coup de chaleur).

❖ Les données de la littérature

Deux revues récentes (Basu¹ et Besancenot², 2002) font référence aux résultats d'une étude cas-témoin ancienne (Kilbourne³, 1982) qui n'a pas montré d'augmentation significative du risque de décès par coup de chaleur lorsqu'un ou plusieurs médicaments étaient présents y compris les neuroleptiques, les anticholinergiques, les diurétiques, les sympathomimétiques, les hormones thyroïdiennes et les hypnotiques. Le rôle des médicaments a été évoqué et discuté dans de nombreux articles. Toutefois, il n'a pas été possible d'établir de relation de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un coup de chaleur.

Dans les suites de l'épisode de canicule survenu en France en août 2003, l'InVS a réalisé deux études cas-témoins afin d'identifier les facteurs de risque de décès chez les personnes âgées selon leur lieu de résidence (domicile ou institution)⁴. Ces études n'étaient pas construites pour étudier spécifiquement le facteur de risque « médicament ». Elles montrent qu'un certain nombre de pathologies (en particulier les escarres et la dénutrition) et quelques traitements médicamenteux sont liés au décès, mais ne permettent pas de conclure à l'existence d'un lien de causalité entre la prise d'un médicament et le décès. Plus récemment, l'étude rétrospective de Misset⁵ a confirmé ces résultats : bien qu'il soit possible que la prise de diurétiques, neuroleptiques ou antidépresseurs favorisent la survenue d'un coup de chaleur, cette étude multivariée n'a pas montré de lien entre décès par coup de chaleur et la prise de ces médicaments.

Le médicament doit plutôt être considéré comme un marqueur de l'état clinique initial des patients victimes d'un coup de chaleur ou décédés lors d'un épisode de canicule. En effet, la plupart de ces patients apparaissent porteurs d'une pathologie chronique et d'un traitement médicamenteux associé.

❖ Les médicaments à prendre en considération dans l'analyse des facteurs de risque

D'un point de vue théorique et **sur la base de leurs mécanismes d'action** (propriétés pharmacodynamiques et profil pharmacocinétique), **un certain nombre de médicaments doivent être pris en considération dans l'analyse des facteurs de risque chez les sujets susceptibles d'une moindre adaptation à la chaleur**.

¹ Basu R, Samet JM. Relation between elevated ambient temperature and mortality : a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 2002; 24(2) : 190-202

² Besancenot JP. Vagues de chaleur et mortalité dans les grandes agglomérations urbaines. *Environnement Risques et Santé* 2002 ; 1(4) : 229-240

³ Kilbourne EM, Choi K, Jones TS, Thacker SB. Risk factors for heatstroke : a case-control study. *JAMA* 1982; 247 (24) : 3332-3336

⁴ Etude des facteurs de décès des personnes âgées résidant à domicile durant la vague de chaleur d'août 2003. Institut de veille sanitaire : juillet 2004

Etude des facteurs de décès des personnes âgées résidant en institution durant la vague de chaleur d'août 2003. Institut de veille sanitaire : avril 2005

⁵ Misset B, De Jonghe B, et al. Mortality of patients with heatstroke admitted to intensive care units during the 2003 heat wave in France. A national multi-center risk factor study. *Crit Care Med* 2006, Vol. 34, N°4.

En effet, des médicaments peuvent contribuer à l'aggravation du syndrome d'épuisement et du coup de chaleur. De plus, certains médicaments peuvent provoquer à eux seuls des hyperthermies dans des conditions normales de températures. Enfin, des médicaments peuvent aussi indirectement aggraver les effets de la chaleur.

➤ **Les médicaments susceptibles d'aggraver le syndrome d'épuisement-déshydratation et le coup de chaleur :**

- Les médicaments provoquant des troubles de l'hydratation et des troubles électrolytiques, notamment :
 - les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse (furosémide)
- Les médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale, notamment :
 - tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comprenant les AINS classiques ou « conventionnels », les salicylés à des doses supérieures à 500 mg/j et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2
 - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
 - les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
 - certains antibiotiques (notamment les sulfamides)
 - certains antiviraux (notamment l'indinavir)
- Les médicaments ayant un profil cinétique pouvant être affecté par la déshydratation (par modification de leur distribution ou de leur élimination), notamment :
 - les sels de lithium
 - les anti-arythmiques
 - la digoxine
 - les anti-épileptiques
 - certains antidiabétiques oraux (biguanides et sulfamides hypoglycémiant)
 - les hypocholestérolémiant (statines et fibrates)
- Les médicaments pouvant empêcher la perte calorique de l'organisme par une action à différents niveaux :
 - *les médicaments pouvant perturber la thermorégulation centrale : neuroleptiques et agonistes sérotoninergiques ;*
 - *les médicaments pouvant perturber la thermorégulation périphérique :*
 - les médicaments à propriétés anticholinergiques par limitation de la sudation, notamment :
 - les antidépresseurs tricycliques
 - les antihistaminiques H1 de première génération
 - certains antiparkinsoniens (trihexyphénidyle, trospatépine, bipéridène...)
 - certains antispasmodiques (tiémonium, dihexyvérine...), en particulier ceux à visée urinaire (oxybutinine, toltérodine, trospium ...)
 - les neuroleptiques, y compris les antipsychotiques dits atypiques
 - le disopyramide (anti-arythmique)
 - le pizotifène (antimigraineux)
 - les vasoconstricteurs périphériques par limitation de la réponse vasodilatatrice, notamment :
 - les agonistes et amines sympathomimétiques utilisés :
 - ➔ dans le traitement de la congestion nasale par voie systémique (pseudoéphédrine, néosynéphrine, phénylpropanolamine ...)
 - ➔ dans le traitement de l'hypotension orthostatique (étiléfrine, heptaminol, midodrine ...)
 - certains antimigraineux (dérivés de l'ergot de seigle, triptans)
 - les médicaments pouvant limiter l'augmentation du débit cardiaque réactionnelle à une augmentation du débit sanguin cutané, notamment :

- par déplétion : les diurétiques,
 - par dépression du myocarde : les bêta-bloquants.
- *les hormones thyroïdiennes par augmentation du métabolisme basal induisant la production endogène de chaleur.*

➤ **Les médicaments pouvant induire une hyperthermie**

Deux situations sont bien connues pour favoriser les dysrégulations thermiques, que ce soit dans des conditions normales de température ou en période de canicule. A ce titre, l'utilisation des produits suivants doit être intégrée dans l'analyse des facteurs de risque, bien qu'ils n'aient jamais été retenus comme facteurs déclenchant de coup de chaleur en cas de vague de chaleur :

- le syndrome malin des neuroleptiques : tous les neuroleptiques sont concernés.
- le syndrome sérotoninergique :
Les agonistes sérotoninergiques et assimilés sont en particulier : les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ainsi que d'autres antidépresseurs (les tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, la venlafaxine, le minalcipran, la duloxetine), les triptans et la buspirone. Le risque de syndrome sérotoninergique est lié le plus souvent à l'association de ces produits.

➤ **Les médicaments pouvant indirectement aggraver les effets de la chaleur**

- Les médicaments pouvant abaisser la pression artérielle et donc induire une hypoperfusion de certains organes (SNC), notamment tous les médicaments anti-hypertenseurs et les anti-angineux.
- Tous les médicaments agissant sur la vigilance, pouvant altérer les facultés à se défendre contre la chaleur.

Par ailleurs, l'usage de certaines drogues, en particulier les substances amphétaminiques et la cocaïne, ainsi que l'alcoolisme chronique sont aussi des facteurs de risque pouvant aggraver les conséquences de la chaleur.

Tableau récapitulatif

❖ MEDICAMENTS SUSCEPTIBLES D'AGGRAVER LE SYNDROME D'EPUISEMENT-DESHYDRATATION ET LE COUP DE CHALEUR			
Médicaments provoquant des troubles de l'hydratation et des troubles électrolytiques		Diurétiques , en particulier les diurétiques de l'anse (furosémide)	
Médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale		AINS (comprenant les salicylés > 500 mg/j, les AINS classiques et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2) IEC Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II Sulfamides Indinavir	
Médicaments ayant un profil cinétique pouvant être affecté par la déshydratation		Sels de lithium Anti-arythmiques Digoxine Anti-épileptiques Biguanides et sulfamides hypoglycémiants Statines et fibrates	
Médicaments pouvant empêcher la perte calorique	Au niveau central	Neuroleptiques Agonistes sérotoninergiques	
	Au niveau périphérique	Médicaments à propriétés anticholinergiques	- antidépresseurs tricycliques - antihistaminiques de première génération - certains antiparkinsoniens - certains antispasmodiques, en particulier ceux de la sphère urinaire - neuroleptiques - disopyramide - pizotifène
		Vasoconstricteurs	- agonistes et amines sympathomimétiques - certains antimigraineux (dérivés de l'ergot de seigle, triptans)
		Médicaments limitant l'augmentation du débit cardiaque	- bêta-bloquants - diurétiques
	Par modification du métabolisme basal	Hormones thyroïdiennes	
❖ MEDICAMENTS POUVANT INDUIRE UNE HYPERTHERMIE (dans des conditions normales de température ou en cas de vague de chaleur)			
Neuroleptiques Agonistes sérotoninergiques			
❖ MEDICAMENTS POUVANT AGGRAVER LES EFFETS DE LA CHALEUR			
Médicaments pouvant abaisser la pression artérielle		Tous les antihypertenseurs Les anti-angineux	
Médicaments altérant la vigilance			

2- LES RECOMMANDATIONS

En cas de vague de chaleur, les mesures préventives les plus importantes et les plus immédiates à mettre en place reposent sur :

- La surveillance de l'état général des patients aux plans clinique et biologique tenant compte de l'ensemble des facteurs de risque,
- et sur un ensemble de mesures hygiéno-diététiques, notamment le rafraîchissement, l'aération et l'hydratation.

En aucun cas il n'est justifié d'envisager d'emblée et systématiquement une diminution ou un arrêt des médicaments pouvant interagir avec l'adaptation de l'organisme à la chaleur.

Il est nécessaire de procéder à une **évaluation clinique de l'état d'hydratation** des personnes à risque avant de prendre toute décision thérapeutique, **complétée** notamment par :

- une évaluation des apports hydriques ;
- le recueil du poids, de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle du patient ;
- un bilan ionogramme complet avec créatininémie et évaluation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault

L'évaluation clinique de l'état d'hydratation devra être renforcée chez les personnes particulièrement fragiles, présentant une pathologie chronique et dont le traitement est susceptible d'aggraver les effets de la chaleur. D'une manière générale, en cas de persistance de la vague de chaleur, l'état d'hydratation devra être régulièrement contrôlé chez toutes les personnes à risque.

En cas de vague de chaleur, il est recommandé aux professionnels de santé qui sont amenés à prendre en charge des patients présentant des facteurs de risque de :

- dresser la liste des médicaments pris par le patient, qu'ils soient sur prescription ou en automédication ;
- identifier les médicaments pouvant altérer l'adaptation de l'organisme à la chaleur, en consultant la liste figurant sur le présent document et en se reportant avec attention aux mentions légales des médicaments (RCP) qui comportent les informations nécessaires pour procéder à cette évaluation ;
- réévaluer l'intérêt de chacun des médicaments en termes de bénéfice-risque individuel et supprimer tout médicament qui apparaît soit inadapté, soit non indispensable, en tenant compte de la pathologie traitée, de l'état pathologique, du risque de syndrome de sevrage et d'effets indésirables ; en particulier faire très attention chez le sujet âgé à l'association de médicaments néphrotoxiques ;
- éviter la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, particulièrement néphrotoxiques en cas de déshydratation ;
- en cas de fièvre, éviter aussi la prescription de paracétamol en raison de son inefficacité pour traiter le coup de chaleur et d'une possible aggravation de l'atteinte hépatique souvent présente ;
- en cas de prescription de diurétique, vérifier que les apports hydriques et sodés sont adaptés ;
- recommander au patient de ne prendre aucun médicament sans avis médical, y compris les médicaments délivrés sans ordonnance.

C'est au terme de cette réévaluation qu'une adaptation particulière du traitement, si elle est justifiée, peut être envisagée en considérant que toutes les mesures générales de correction de l'environnement immédiat et de l'accès à une bonne hydratation sont correctement suivies.

Mise au point sur la conservation des médicaments en cas de vague de chaleur

Avant toute autorisation de mise sur le marché (AMM), tous les médicaments sont soumis à des essais de stabilité dans des conditions standardisées et internationalement reconnues. La durée et les conditions de conservation des médicaments sont fixées en fonction des résultats de ces essais de stabilité.

Les conditions particulières de conservation figurent sur le conditionnement des médicaments : médicaments à conserver entre +2 et +8 °C ou médicaments à conserver à une température inférieure à 25 ou à 30°C. Certains médicaments peuvent ne pas avoir de mentions particulières de conservation. En absence de mention spécifique, c'est la conservation à température ambiante qui prévaut (la température ambiante s'entend pour un climat continental).

En cas d'exposition à la chaleur, soit lors d'une période de canicule, soit lors de transport dans des conditions où la température n'est pas contrôlée ou maîtrisée, les recommandations suivantes peuvent être faites :

> Cas des médicaments comportant des mentions particulières de conservation :

✓ Médicaments à conserver entre +2 et +8° C

La conservation de ces médicaments s'effectue généralement dans des réfrigérateurs ou dans des chambres froides. La canicule sera donc sans conséquence sur leur stabilité si les conditions de conservation sont bien respectées et que le médicament est sorti du réfrigérateur quelques minutes avant son utilisation.

En cas de température extérieure élevée, il est recommandé de les utiliser assez rapidement une fois sortis du réfrigérateur.

✓ Médicaments à conserver à une température inférieure à 25 ou à 30°C

Ces conditions de conservation imposent une limite supérieure de tolérance pour la température à laquelle les médicaments peuvent être exposés. Toutefois, le dépassement ponctuel (quelques jours à quelques semaines) de ces températures n'a pas de conséquence sur la stabilité ou la qualité de ces médicaments. En effet, pour pouvoir bénéficier de ces conditions de conservation, il aura été démontré qu'après exposition de plusieurs semaines à une température constante régulée et contrôlée de 40°C, les médicaments ne se dégradent pas. Ainsi, quelques jours d'exposition du médicament à des températures supérieures à 30°C seront sans effet sur la qualité du médicament. En effet, lors d'une canicule, les températures ambiantes ne se situent pas constamment à 40°C, et par ailleurs la température atteinte au cœur du médicament reste inférieure dans la majorité des cas à la température ambiante grâce à la limitation des échanges thermiques qu'apportent l'emballage et le lieu de stockage qui sont généralement clos. Ainsi, les médicaments stockés dans des conditions normales au domicile des patients ou dans les pharmacies sont exposés, lors de canicule, à des conditions de stress thermique inférieures aux températures des épreuves de stabilité.

> Cas des médicaments conservés à température ambiante (ne comportant aucune mention particulière de conservation) :

Ces médicaments ne craignent pas une exposition aux températures élevées, telles qu'observées pendant les périodes de canicule. En effet, pour ces médicaments, il a pu être démontré dans les essais de stabilité, qu'ils ne se dégradent pas lorsqu'ils sont exposés à des températures de 40°C pendant 6 mois.

Ainsi, et pour les mêmes raisons qu'exposées ci-dessus, ces médicaments ne craignent pas les températures qui peuvent être atteintes dans les sites de stockage en cas de canicule.

Ces recommandations sont valides pour des conditions de conservation habituelles des médicaments (armoires à pharmacie, entrepôt normalement ventilé).

> Cas particuliers :

Formes pharmaceutiques particulières :

Certaines formes pharmaceutiques (suppositoires, ovules, crèmes, ...) sont assez sensibles aux élévations de température. Dans ce cas, ce n'est pas le principe actif qui est sensible à la chaleur, mais la forme pharmaceutique. Il est alors relativement facile de juger du maintien de la qualité de ces médicaments après exposition à la chaleur puisque c'est l'aspect du produit à l'ouverture (aspect normal et régulier, suppositoire non fondu ...) qui indiquera la stabilité de ces médicaments. Tout produit dont l'apparence extérieure aura été visiblement modifiée ne devrait pas être consommé, dans la mesure où cette altération de l'aspect extérieur pourrait être un indicateur d'une modification des propriétés de la forme pharmaceutique.

Médicaments utilisés dans des conditions particulières :

1- transport par les particuliers

Lorsque les particuliers transportent leurs médicaments, les même précautions de conservation doivent s'appliquer. Ainsi,

- les médicaments à conserver entre +2 et +8° C doivent être transportés dans des conditions qui respectent la chaîne du froid (emballage isotherme réfrigéré), mais sans provoquer de congélation du produit.
- les médicaments à conserver à une température inférieure à 25 ou à 30°C, de même que les médicaments à conserver à température ambiante, ne doivent pas être exposés trop longtemps à des températures élevées telles que celles fréquemment relevées dans les coffres ou les habitacles de voitures exposées en plein soleil. Il est conseillé, par mesure de prudence, de les transporter dans un emballage isotherme non réfrigéré.

2- utilisation dans les véhicules sanitaires d'urgence

Lors de stockage/conservation/transport et utilisation dans des véhicules sanitaires **la température peut dépasser les 40°C**. Ce dépassement est particulièrement à risque pour les médicaments en solution (les échanges thermiques avec l'air ambiant et la montée en température sont beaucoup plus rapides pour une solution que pour une forme solide) et les médicaments pour lesquels les conditions de conservation imposent une température ne devant pas dépasser 25°C. Compte tenu de la relative fragilité de ces produits, il est à craindre qu'une exposition non contrôlée à une température élevée et pour un temps d'exposition plus ou moins variable, entraîne une dégradation potentielle conduisant à une perte probable d'activité, voire à la formation de produits de dégradation qui pourraient être potentiellement toxiques. Aussi, à titre de précaution, il est recommandé, lors des périodes de fortes chaleurs, d'adopter des conditions optimisées de conservation de ces produits (par exemple disposer d'emballages isothermes qui réduiraient les échanges thermiques) et/ou, lorsque il n'est pas possible de garantir leur conservation dans les conditions optimales, de procéder de façon régulière au remplacement des produits ainsi exposés.

L'Afssaps a élaboré ces mises au point à partir des évaluations d'un groupe multidisciplinaire d'experts :

D. Armengaud, Ph. Bourrier, A. Castot, C. Caulin, D. Daube, C. Deguines, P. Demolis, G. Deray, M. Dettelleux, N. Deye, J. Doucet, A. Gayot, Ch. Jacquot, JP. Lépine, C.Lorente, L. Merle, JJ. Monsuez, F. Piette, O. Réveillaud, C. Rey-Quinio, A. Rouleau, A. Sawaya, C. Théry, JH. Trouvin, D. Vesque, P. Vexiau, D. Vittecoq, M. Ziegler