

## FICHE 4.4 : MEDICAMENTS ET CHALEUR

Cette fiche envisage d'une part les médicaments pouvant interagir avec les mécanismes adaptatifs de l'organisme sollicités en cas de température extérieure élevée, d'autre part les aspects liés à la conservation des médicaments en cas de forte chaleur

### 4.4.1. Les risques induits par les médicaments sur l'adaptation de l'organisme à la chaleur

Si les données de la littérature actuellement disponibles ne permettent pas d'établir la responsabilité des médicaments dans la survenue d'états pathologiques observés pendant les vagues de chaleur, il n'en demeure pas moins que les médicaments, par le biais de leurs mécanismes d'action ou par celui des effets indésirables qu'ils entraînent, pourraient être responsables de l'aggravation de symptômes liés aux températures extrêmes.

En effet, certaines classes de médicaments peuvent interagir avec les mécanismes adaptatifs de l'organisme sollicités en cas de température extérieure élevée. Ainsi, des médicaments 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 - également appelé syndrome « d'épuisement-déshydratation - ou coup de chaleur). De plus, des médicaments pourraient provoquer à eux seuls des hyperthermies dans des conditions normales de températures.

Aussi, l'impact des médicaments en période de chaleur extrême doit être considérée dans une approche globale qui prendra en compte l'ensemble des facteurs de risque individuels parmi lesquels l'âge avancé, les pathologies sous-jacentes, la diminution ou la perte d'autonomie qui peuvent altérer l'adaptation de l'organisme en cas de stress thermique.

En cas de vague de chaleur, avant d'envisager toute adaptation de traitement, il est indispensable de s'assurer que les mesures hygiéno-diététiques appropriées ont été mises en œuvre.

Le but de cette fiche est d'une part de rappeler les risques induits par les médicaments sur l'adaptation de l'organisme à la chaleur d'autre part de présenter des recommandations en cas de vague de 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 (métabolisme, excrétion) pouvant être affecté par la déshydratation (par modification de la distribution ou de l'élimination), notamment
  - les sels de lithium
  - les anti-arythmiques
  - la digoxine
  - les anti-épileptiques
  - certains antidiabétiques oraux (biguanides et sulfamides hypoglycémiants)
  - les hypocholestérolémiants (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 anticholinergiques par limitation de la sudation, notamment
      - les antidépresseurs tricycliques
      - les antihistaminiques H1 de première génération
      - certains antiparkinsoniens (trihexyphénidyle, tropatépine, 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 ...)
      - certains antimigraineux (dérivés de l'ergot de seigle, triptans)
    - les médicaments altérant l'augmentation du débit cardiaque (limitation de l'augmentation du débit cardiaque réactionnelle à l'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 hyperthermisants**

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 déclenchants 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 imipraminiques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, la venlafaxine), les triptans et la buspironne. 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 (Système nerveux central), 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

<b>MEDICAMENTS SUSCEPTIBLES D'AGGRAVER LE SYNDROME D'ÉPUISEMENT-DESHYDRATATION ET LE COUP DE CHALEUR</b>			
<b>Médicaments provoquant des troubles de l'hydratation et des troubles électrolytiques</b>		Diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse (furosémide)	
<b>Médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale</b>		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	
<b>Médicaments ayant un profil cinétique pouvant être affecté par la déshydratation</b>		Sels de lithium Anti-arythmiques Digoxine Anti-épileptiques Biguanides et sulfamides hypoglycémiants Statines et fibrates	
<b>Médicaments pouvant empêcher la perte calorique</b>	<b>Au niveau central</b>	Neuroleptiques Agonistes sérotoninergiques	
	<b>Au niveau périphérique</b>	<b>Médicaments anticholinergiques</b>	- antidépresseurs tricycliques - antihistaminiques de première génération - certains antiparkinsoniens - certains antispasmodiques, en particulier ceux de la sphère urinaire - neuroleptiques - disopyramide - pizotifène
		<b>Vasoconstricteurs</b>	- agonistes et amines sympathomimétiques - certains antimigraineux (dérivés de l'ergot de seigle, triptans)
		<b>Médicaments diminuant le débit cardiaque</b>	- bêta-bloquants - diurétiques
	<b>Par modification du métabolisme basal</b>	Hormones thyroïdiennes	
<b>MEDICAMENTS HYPERTHERMISANTS (dans des conditions normales de température ou en cas de vague de chaleur)</b>			
Neuroleptiques Agonistes sérotoninergiques			
<b>MEDICAMENTS POUVANT AGGRAVER LES EFFETS DE LA CHALEUR</b>			
<b>Médicaments pouvant abaisser la pression artérielle</b>		Tous les antihypertenseurs Les anti-angineux	
<b>Médicaments altérant la vigilance</b>			

## Les recommandations pour les professionnels de santé

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 au plan 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 par :

- une évaluation des apports hydriques,
- le recueil du poids, de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle du patient ;
- en cas de prescription de diurétique, vérifier que les apports hydriques et sodés sont adaptés en particulier chez le sujet âgé

**complétée** si besoin par :

- un bilan ionogramme complet avec la créatininémie et évaluation de la clairance de la créatinine.

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 (Résumé des caractéristiques du produit (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, 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 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 ;
- 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, 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. Toute diminution de la posologie ou tout arrêt d'un médicament doit être un acte raisonné ; aucune règle générale et/ou systématique ne peut être proposée pour la modification des schémas posologiques.

#### **4.4.2. Conservation des médicaments en période de forte 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°C et +8°C » ou « médicaments à conserver à une température inférieure à 25°C 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 phase 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 six 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 (armoire 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 doit 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**

#### **Transport par les particuliers**

Lorsque les particuliers transportent leurs médicaments, les mêmes 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.

#### **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, lorsqu'il n'est pas possible de garantir leur conservation dans les conditions optimales, de procéder de façon régulière au remplacement des produits ainsi exposés.