

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

### MESSAGES CLES

- Les principales populations vulnérables en situation de forte chaleur sont les personnes âgées, les nourrissons et les enfants, les personnes atteintes d'une pathologie chronique nécessitant un traitement médicamenteux, en particulier lorsqu'elle est sévère, et les personnes dépendantes. L'isolement social accroît encore leur fragilité.
- En cas de vague de chaleur, les médicaments à prendre en considération sont ceux susceptibles :
  - d'aggraver un syndrome d'épuisement-déshydratation ou un coup de chaleur par :
    - troubles de l'hydratation et/ou troubles électrolytiques,
    - altération de la fonction rénale,
    - profil cinétique susceptible d'être affecté par la déshydratation,
    - perturbation de la thermorégulation centrale ou périphérique ;
  - d'induire une hyperthermie ;
  - d'aggraver indirectement les effets de la chaleur (voir tableaux annexes 1 et 2).
- L'adaptation d'un traitement médicamenteux en cours doit être considérée au cas par cas. En aucun cas il n'est justifié d'envisager systématiquement une diminution ou un arrêt des médicaments pouvant interagir avec l'adaptation de l'organisme à la chaleur.
- Il est recommandé aux professionnels de santé de :
  1. procéder à une **évaluation complète de l'état d'hydratation** (clinique, apports hydriques, poids, fréquence cardiaque, tension artérielle, bilan ionogramme complet avec créatininémie et clairance de la créatinine) avant de prendre toute décision thérapeutique ;
  2. **contrôler régulièrement l'état d'hydratation et les facteurs de risque** ;
  3. dresser la **liste des médicaments pris par le patient** et identifier ceux qui pourraient altérer l'adaptation de l'organisme à la chaleur (voir tableaux) ;
  4. **réévaluer l'intérêt de chacun des médicaments** et supprimer tout médicament qui apparaît soit inadapté, soit non indispensable ; en particulier ceux susceptibles d'altérer la fonction rénale ;
  5. **éviter la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens** (aspirine, AINS classiques, inhibiteurs de la COX-2), particulièrement néphrotoxiques en cas de déshydratation ;
  6. en cas de fièvre, **éviter la prescription de paracétamol** (inefficacité pour traiter le coup de chaleur et possible aggravation de l'atteinte hépatique souvent présente) ;
  7. en cas de prescription de **diurétique**, **vérifier que les apports hydriques et sodés** sont adaptés ;
  8. recommander au patient de **ne prendre aucun médicament sans avis médical**, y compris les médicaments délivrés sans ordonnance.

## 1- Complications liées à une défaillance de la thermorégulation

En cas de vague de chaleur, deux complications 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 provoquée notamment par la perte sudorale ; il apparaît en quelques jours. Les signes cliniques sont peu spécifiques, il s'agit de céphalées, nausées et vomissements, vertiges, pertes de connaissance, faiblesse musculaire accompagnée de crampes, hypotension, tachycardie et dyspnée.
- 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. Il associe une hyperthermie majeure et brutale (> 40°C) à des troubles neurologiques graves (délire, hallucinations, convulsions, coma). A ces signes peuvent s'ajouter un arrêt de la sudation, une hyperventilation, une tachycardie et une hypotension artérielle.

De **nombreux facteurs de risque** individuels parmi lesquels l'**âge extrême** (nourrisson, enfant, personne âgée), les **pathologies chroniques**, en particulier lorsqu'elles sont sévères, et les **médicaments** qui leur sont **associés**, peuvent altérer l'adaptation de l'organisme en cas de forte chaleur. La personne âgée est particulièrement vulnérable en raison d'une altération de la capacité à percevoir la soif, d'un risque d'altération du métabolisme hydrosodé et de la fonction rénale et d'une diminution des 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 potentialise tous ces facteurs de risque.

Sur la base de leurs propriétés pharmacologiques, **certains médicaments pourraient contribuer à l'aggravation des états pathologiques graves induits par 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 œuvre en cas de vague de chaleur.

## 2- Données de la littérature sur les risques induits par les médicaments sur l'adaptation de l'organisme à la chaleur

Le rôle des médicaments parmi les facteurs de risque de coup de chaleur ou de syndrome d'épuisement-déshydratation est évoqué dans de nombreux articles<sup>1,2,3,4,5</sup>. Toutefois, la littérature contient peu d'études spécifiques sur l'interaction entre les conditions climatiques et les traitements médicamenteux.

Des études épidémiologiques sur les facteurs de risque de décès<sup>6,7</sup>, conduites à la suite de l'épisode caniculaire survenu en France en août 2003, montrent que des traitements médicamenteux pourraient favoriser la survenue d'un coup de chaleur, mais ne permettent pas de conclure à l'existence d'un lien de causalité entre la prise d'un médicament et le décès.

Deux études ont été réalisées à partir des données de l'Assurance maladie. Une étude française cas-témoin rétrospective<sup>8</sup> dans la population des 70-100 ans décédés pendant la vague de chaleur de

<sup>1</sup> Kilbourne EM, Choi K, et al. Risk factors for heatstroke: a case-control study. JAMA (1982); 247: 3332-3336

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

<sup>3</sup> Besancenot JP. Vagues de chaleur et mortalité dans les grandes agglomérations urbaines. Environnement Risques et Santé (2002) 1: 229-240

<sup>4</sup> Martinez M, Devenport L et al. Drug-associated heat stroke. South Med J (2002) 95: 799-802

<sup>5</sup> Cusak L, de Crespigny C et Athanasos P. Heatwaves and their impact on people with alcohol, drug and mental health conditions : a discussion paper on clinical practice considerations. JAN (2011) 67: 915-922

<sup>6</sup> Institut de veille sanitaire. Etude des facteurs de décès des personnes âgées résidant à domicile durant la vague de chaleur d'août 2003 (2004) ; Etude des facteurs de décès des personnes âgées résidant en institution durant la vague de chaleur d'août 2003 (2005)

<sup>7</sup> 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 multiple-center risk factor study. Crit Care Med (2006) 34: 1087-1092.

<sup>8</sup> Nordon C, Martin-Latry K et al. Risk of death related to psychotropic drug use in older people during the european 2003 heatwave : a population-based case-control study. Am J Geriatr Psychiatry (2009) 17: 1059-1067

2003 comparés à ceux décédés pendant les jours précédant cette vague de chaleur, montre que la prise d'un psychotrope, en particulier antidépresseur ou neuroleptique, est associée à une augmentation du risque de décès chez le sujet âgé pendant une vague de chaleur. Une étude épidémiologique<sup>9</sup> sur la consommation de psychotropes chez les personnes âgées de 75 ans et plus pendant la canicule de 2003 révèle des taux de décès et des risques relatifs de décès plus élevés chez les consommateurs de psychotropes, notamment neuroleptiques, en particulier en association à un diurétique.

Une étude rétrospective a été réalisée par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse<sup>10</sup> sur les effets indésirables graves observés chez des sujets de plus de 70 ans et recensés dans la base nationale de pharmacovigilance. Elle compare les étés 2003 et 2006 au cours desquels est survenue une vague de chaleur aux étés de référence 2004 et 2005. Les effets indésirables graves liés à la chaleur sont significativement plus fréquents en 2003 et 2006 comparés à la période de référence. L'augmentation des décès associés à un médicament, observée pendant l'été 2003, n'est pas retrouvée pendant l'été 2006. Cette différence pourrait être la conséquence de la prise de conscience générale des risques liés à la chaleur et de la mise en place de mesures sanitaires suite à l'épisode caniculaire de 2003<sup>11</sup>. Les médicaments les plus souvent imputés dans ces effets indésirables graves sont : les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antidépresseurs sérotoninergiques, les inhibiteurs de la pompe à proton, la digoxine, les benzodiazépines, les hypoglycémifiants oraux, les sartans, les antagonistes calciques et les  $\beta$ -bloquants<sup>10</sup>.

### 3- Médicaments à prendre en considération dans l'analyse des facteurs de risque

D'un point de vue théorique, sur la base de leurs propriétés pharmacodynamiques et de leur 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.

En effet, certains médicaments, en interagissant avec les mécanismes adaptatifs de l'organisme sollicités en cas de température extérieure élevée, peuvent contribuer à l'aggravation du syndrome d'épuisement et du coup de chaleur. Certains médicaments peuvent provoquer à eux seuls des hyperthermies dans des conditions normales de température, d'autres peuvent indirectement aggraver les effets de la chaleur.

#### ***Médicaments susceptibles d'aggraver le syndrome d'épuisement-déshydratation et le coup de chaleur***

- Médicaments provoquant des troubles de l'hydratation et/ou électrolytiques, notamment :
  - diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide)
- 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 coxibs
  - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)
  - antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)
  - aliskirène
  - anti-aldostérones
  - certains antibiotiques (notamment les sulfamides)
  - certains antiviraux (notamment l'indinavir)
  - certains antidiabétiques (gliptines et agonistes du récepteur GLP-1)
  - en règle générale tous les médicaments connus pour leur néphrotoxicité (par exemple les aminosides, la ciclosporine, le tacrolimus, les produits de contraste iodé...)

<sup>9</sup> Galula G, Surroca M et al. Consommation de psychotropes chez les personnes âgées décédées lors de la canicule d'août 2003 en Ile-de-France. La Revue du Praticien - Médecine Générale (2006) 20: 729-733

<sup>10</sup> Sommet A, Durrieu G et al. A comparative study of adverse drug reactions during two heat waves that occurred in France in 2003 and 2006. Pharmacoepidemiology and Drug Safety (2012) 21: 285-288.

<sup>11</sup> Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Numéro thématique – Été 2006 : premier épisode caniculaire majeur après la catastrophe de 2003. (2007) n°22-23.

- Médicaments ayant un profil cinétique susceptible d'être affecté par la déshydratation (modification de leur distribution ou de leur élimination), notamment :

- sels de lithium
- anti-arythmiques
- digoxine
- anti-épileptiques
- certains hypoglycémisants oraux (biguanides et sulfamides hypoglycémisants)
- hypocholestérolémisants (statines et fibrates)

Par ailleurs, la pharmacocinétique des dispositifs transdermiques peut être modifiée en raison de la vasodilatation sous-cutanée, et de l'hyperhidrose susceptible d'entraîner un décollement.

- Médicaments susceptibles d'empêcher la perte calorifique de l'organisme :

- *En perturbant la thermorégulation centrale :*
  - o neuroleptiques et médicaments sérotoninergiques
- *En perturbant la thermorégulation périphérique :*
  - o Médicaments à propriétés atropiniques, par limitation de la sudation, notamment :
    - antidépresseurs imipraminiques
    - antihistaminiques H1 de première génération
    - antiparkinsoniens atropiniques (trihexyphénidyle, tropatépine, bipéridène...)
    - certains antispasmodiques, en particulier ceux à visée urinaire (oxybutynine, toltérodine, trospium ...), ou à visée digestive (tiémonium, dihexyvérine, scopolamine...)
    - neuroleptiques, y compris les antipsychotiques dits atypiques
    - scopolamine
    - disopyramide (anti-arythmique)
    - atropine et collyres atropiniques
    - certains bronchodilatateurs (ipratropium, tiotropium)
    - néfopam (antalgique)
    - mémantine (anti-Alzheimer)
    - pizotifène (antimigraineux faiblement atropinique)
  - o Vasoconstricteurs périphériques, par limitation de la réponse vasodilatatrice, notamment :
    - agonistes «  $\alpha$ -adrénergiques » 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 ...)
    - antimigraineux sérotoninergiques (dérivés de l'ergot de seigle, triptans)
  - o Médicaments susceptibles de 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
- *En augmentant le métabolisme basal induisant la production endogène de chaleur :*
  - o Hormones thyroïdiennes, en particulier quand le traitement n'est pas équilibré

### **Médicaments susceptibles d'induire une hyperthermie**

Bien qu'ils n'aient jamais été retenus comme facteurs déclenchant d'un coup de chaleur en cas de vague de chaleur, les médicaments connus pour favoriser des dysrégulations thermiques quelles que soient les conditions de température :

- le syndrome malin des neuroleptiques peut survenir avec tous les neuroleptiques ou après un arrêt brutal d'antiparkinsoniens (L-Dopa, inhibiteur de la COMT, agonistes dopaminergiques)
- le syndrome sérotoninergique est lié aux agonistes sérotoninergiques et assimilés, le plus souvent en association, en particulier : antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ainsi que d'autres antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs de la monoamine oxydase sélectifs,

venlafaxine, minalcipran, duloxetine), lithium, triptans, linézolide, buspirone et médicaments opioïdes (dextromorphan, oxycodone, tramadol, ...).

#### **Médicaments susceptibles d'aggraver indirectement les effets de la chaleur**

- Médicaments susceptibles d'abaisser la pression artérielle et induire une hypoperfusion de certains organes (SNC), notamment : tous les médicaments anti-hypertenseurs et les anti-angoreux.
- Médicaments agissant sur la vigilance (psychotropes en général), pouvant altérer les facultés de défense contre la chaleur.

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

#### **4- 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 en tenant compte de l'ensemble des facteurs de risque ;
- 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.**

**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 :**

- procéder à une **évaluation clinique de l'état d'hydratation** 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,
  - un bilan ionogramme complet avec créatininémie et évaluation de la clairance de la créatinine ;
- **contrôler régulièrement l'état d'hydratation et les facteurs de risque** du patient en cas de persistance de la vague de chaleur ;
- 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 qui peuvent altérer la fonction rénale ;
- **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 d'un 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.

**Aucune règle générale et/ou systématique ne peut être proposée pour la modification des schémas posologiques. C'est au terme de ces évaluations qu'une adaptation particulière du traitement, si elle est justifiée, peut être envisagée en prenant en compte la pathologie traitée, le risque de syndrome de sevrage et le risque d'effet indésirable, et en s'assurant que toutes les mesures générales de correction de l'environnement immédiat et de l'accès à une bonne hydratation sont correctement suivies.**

Le médicament doit également être considéré comme un marqueur de l'état clinique du patient. En effet, la plupart des patients victimes d'un coup de chaleur ou décédés lors d'un épisode de canicule souffrent d'une pathologie chronique associée à un traitement médicamenteux.

Enfin, il est recommandé de prendre en compte les règles de conservation des médicaments en cas de vague de chaleur (voir annexe 3).

**L'ANSM rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être notifié au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) référent (coordonnées disponibles sur le site de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) ou dans le dictionnaire Vidal®). En cas de doute, le CRPV peut également apporter des informations sur les risques liés aux médicaments en cas de vague de chaleur.**

*Nous remercions particulièrement pour cette mise à jour :*

*J.L. Montastruc, J. Doucet, D. Hillaire-Buys, O. Réveillaud, D. Vittecoq*

*La mise au point initiale a été élaborée avec un groupe multidisciplinaire d'experts :*

*D. Armengaud, Ph. Bourrier, C. Caulin, D. Daube, G. Deray, M. Dettleux, N. Deye, J. Doucet, A. Gayot, Ch. Jacquot, J.P. Lépine, C. Lorente, L. Merle, JJ. Monsuez, J.L. Montastruc, F. Piette, O. Réveillaud, C. Théry, D. Vesque, P. Vexiau, D. Vittecoq, M. Ziegler*

*Avec le concours d'experts internes de l'ANSM : C. Deguines, P. Demolis, C. Rey-Quinio, A. Sawaya*

*La coordination scientifique a été assurée par Marie-Laure Veyries*

## Annexe 1

### Tableau récapitulatif - Entrée en fonction du profil de risque

<b>❖ MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES D'AGGRAVER LE SYNDROME D'ÉPUISEMENT-DESHYDRATATION ET LE COUP DE CHALEUR</b>		
<b>Médicaments provoquant des troubles de l'hydratation et/ou 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) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) Sulfamides Indinavir Aliskirène Anti-aldostérone Gliptines et agonistes des récepteurs GLP-1 En règle générale tous les médicaments connus pour leur néphrotoxicité (par exemple les aminosides, la ciclosporine, le tacrolimus, les produits de contraste iodé...)	
<b>Médicaments ayant un profil cinétique pouvant être affecté par la déshydratation</b>	Sels de lithium Anti-arythmiques Digoxine Anti-épileptiques Biguanides et sulfamides hypoglycémiantes Statines et fibrates	
<b>Médicaments pouvant empêcher la perte calorique</b>	<b>Au niveau central</b>	Neuroleptiques Médicaments sérotoninergiques (antidépresseurs imipraminiques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), triptans, certains opiacés (dextrométorphane, tramadol))
	<b>Au niveau périphérique</b>	Médicaments à propriétés atropiniques <ul style="list-style-type: none"> <li>- antidépresseurs imipraminiques</li> <li>- antihistaminiques de première génération</li> <li>- antiparkinsoniens atropiniques</li> <li>- certains antispasmodiques (en particulier ceux de la sphère urinaire)</li> <li>- neuroleptiques</li> <li>- disopyramide</li> <li>- pizotifène</li> <li>- certains bronchodilatateurs (tiotropium, ...)</li> <li>- atropine – collyres atropiniques</li> <li>- néfopam</li> <li>- mémantine</li> <li>-scopolamine</li> </ul>
		Vasoconstricteurs <ul style="list-style-type: none"> <li>- agonistes et amines sympathomimétiques</li> <li>- certains antimigraineux (dérivés de l'ergot de seigle, triptans)</li> </ul>
		Médicaments limitant l'augmentation du débit cardiaque <ul style="list-style-type: none"> <li>- bêta-bloquants</li> <li>- diurétiques</li> </ul>
<b>Par modification du métabolisme basal</b>	Hormones thyroïdiennes	
<b>❖ MÉDICAMENTS POUVANT INDUIRE UNE HYPERTHERMIE (dans des conditions normales de température ou en cas de vague de chaleur)</b>		
Neuroleptiques Agonistes sérotoninergiques		
<b>❖ MÉDICAMENTS POUVANT AGGRAVER LES EFFETS DE LA CHALEUR</b>		
<b>Médicaments pouvant abaisser la pression artérielle</b>	Antihypertenseurs et anti-angoreux	
<b>Médicaments altérant la vigilance</b>		

## Annexe 2

### Tableau récapitulatif (non exhaustif) - Entrée par classe thérapeutique

AINS - ANTALGIE	<i>Risques</i>
Salicylés > 500 mg/j, AINS classiques, Inhibiteurs de la COX-2	Altération de la fonction rénale
Certains opiacés (dextrométorphane, tramadol)	Diminution de la perte calorique Les médicaments opioïdes peuvent induire une hyperthermie
Néfopam	
Certains antispasmodiques, en particulier de la sphère urinaire	
ALLERGOLOGIE	
Antihistaminiques de première génération	Diminution de la perte calorique (propriétés atropiniques)
ANTIBIOTIQUES	
Notamment sulfamides, aminosides, linézolide, association sulfaméthoxazole+triméthoprime	Altération de la fonction rénale
ANTIVIRAUX	
Notamment indinavir, tenofovir, atazanavir	Altération de la fonction rénale
CARDIOLOGIE	
Diurétiques : de l'anse en particulier (furosémide) anti-aldostérone	Troubles de l'hydratation et/ou troubles électrolytiques Altération de la fonction rénale
Antihypertenseurs : IEC ARA II aliskirène	Altération de la fonction rénale et aggravation des effets de la chaleur, hyperkaliémie
Antiarythmiques : tous disopyramide	Profil cinétique affecté par la déshydratation Diminution de la perte calorique (propriétés atropiniques)
Digitaliques : digoxine	Profil cinétique affecté par la déshydratation
Hypolipémiants : statines et fibrates	Profil cinétique affecté par la déshydratation
Bêta-bloquants	Limitation de l'augmentation du débit cardiaque
Anti-angineux	Aggravation des effets de la chaleur (abaissement pression artérielle)
ENDOCRINOLOGIE	
Biguanides et sulfamides hypoglycémiantes	Profil cinétique affecté par la déshydratation
Hormones thyroïdiennes	Diminution de la perte calorique par modification du métabolisme basal
Gliptines et agonistes récepteur GLP-1 (liraglutide, exenatine)	Altération de la fonction rénale
GASTRO-ENTEROLOGIE	
Scopolamine	Diminution de la perte calorique
IMMUNOSUPPRESSEURS	
Ciclosporine, tacrolimus	Altération de la fonction rénale
NEUROLOGIE	
Anti-épileptiques	Profil cinétique affecté par la déshydratation
Antiparkinsoniens : Atropiniques (trihexyphénidyle, tropatépine ...) L-Dopa, ICOMT, agonistes dopaminergiques	Diminution de la perte calorique Hyperthermie en cas d'arrêt brutal
Antimigraineux : triptans pizotifène dérivés de l'ergot de seigle	Diminution de la perte calorique
Mémantine	Diminution de la perte calorique
PNEUMOLOGIE	
Certains bronchodilatateurs (tiotropium, ipratropium)	Diminution de la perte calorique (propriétés atropiniques)
PSYCHIATRIE	
Sels de lithium	Profil cinétique affecté par la déshydratation
Neuroleptiques	Diminution de la perte calorique, hyperthermie
Antidépresseurs imipraminiques IRS, IRSNA, IMAO sélectifs (moclobémide, sélégiline, rasagiline)	Diminution de la perte calorique (sérotoninergiques atropiniques) Hyperthermie
Benzodiazépines	Altération de la vigilance donc des facultés de défense contre la chaleur
RADIOLOGIE	
Produits de contraste iodé	Altération de la fonction rénale
... PLUS LARGEMENT	
Atropine, collyres atropiniques	Diminution de la perte calorique
Agonistes et amines sympathomimétiques	Diminution de la perte calorique (vasoconstricteurs)
Agonistes sérotoninergiques et assimilés	Hyperthermie
Médicaments altérant la vigilance	Altération les facultés de défense contre la chaleur
Médicaments néphrotoxiques	Altération de la fonction rénale



### Annexe 3

## **Conservation des médicaments en cas de vague de chaleur**

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

Les conditions de conservation figurent sur le conditionnement des médicaments :

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

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

- **Médicaments à conserver entre +2 et +8°C**

Ces médicaments sont conservés dans des réfrigérateurs ou des chambres froides, les températures élevées devraient être sans conséquence sur leur stabilité s'ils sont utilisés assez rapidement une fois sortis du réfrigérateur.

La température des réfrigérateurs doit être régulièrement contrôlée.

- **Médicaments à conserver à une température inférieure à 25 ou à 30°C**

Le dépassement ponctuel, de quelques jours à quelques semaines, de ces températures n'a pas de conséquence sur la stabilité ou la qualité de ces médicaments.

En effet, en cas de vague de chaleur, les médicaments stockés dans des conditions normales au domicile des patients ou dans les pharmacies sont exposés à des conditions de stress thermique inférieures aux températures des épreuves de stabilité (qui ont montré l'absence de dégradation après exposition de plusieurs semaines à une température constante de 40°C).

- **Médicaments sans mention particulière de conservation (conservation à température ambiante)**

Dans les conditions habituelles de conservation (armoire à pharmacie, entrepôt normalement ventilé), ces médicaments ne craignent pas une exposition aux températures élevées telles qu'observées pendant les périodes de canicule (les essais de stabilité ont montré l'absence de dégradation après exposition pendant 6 mois à une température de 40°C).

- **Cas particuliers**

**Formes pharmaceutiques particulières (suppositoires, ovules, crèmes, ...)**

Pour les formes pharmaceutiques sensibles à la chaleur, l'aspect du produit à l'ouverture permet de juger relativement facilement du maintien de la qualité après exposition à la chaleur. Tout produit dont l'apparence extérieure est visiblement modifiée ne devrait pas être utilisé, cette altération de l'aspect extérieur pourrait indiquer une modification des propriétés de la forme pharmaceutique (indépendamment de la qualité de la substance active).

**Médicaments utilisés dans des conditions particulières**

**- Transport par les particuliers**

Les mêmes précautions de conservation doivent s'appliquer.

- Médicaments à conserver entre +2 et +8°C :

Transport dans des conditions qui respectent la chaîne du froid mais sans provoquer de congélation du produit (emballage isotherme réfrigéré).

- Médicaments à conserver à une température inférieure à 25 ou à 30°C et médicaments à conserver à température ambiante :

Pas d'exposition trop prolongée 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**

Le stockage, la conservation, le transport et l'utilisation dans des véhicules sanitaires peuvent exposer les médicaments à des **températures supérieures à 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 à conserver à une température inférieure à 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.