

Canicule et Pharmacie hospitalière

Conséquences cliniques et logistiques pour la pharmacie hospitalière en Valais

N. Widmer, I. De Giorgi, J.-P. Reymond

Division de Pharmacie, Institut Central des Hôpitaux Valaisans (ICHV/ZIWS), Sion

Résumé

Suite à la canicule de l'été 2003, la Pharmacie de l'ICHV s'est efforcée de définir ses propres lignes d'action pour adapter son organisation et ses services à des épisodes de canicule. Le but de cet article est de présenter des recommandations pratiques et des moyens de mise en œuvre au niveau des services pharmaceutiques d'une pharmacie hospitalière confrontée à cette situation particulière. Il repose sur un travail ayant débuté par une recherche de littérature qui a permis d'identifier différentes variables à prendre en compte. Sur le plan logistique, certaines catégories de médicaments sensibles ont pu être identifiées et diverses améliorations dans la gestion de stock de ces produits sont proposées. Dans le domaine clinique, les variables à considérer correspondent à trois éléments à risque : certaines classes de médicaments, des patients de plus de 70 ans ou déments, ainsi que des situations à risque telles que la chirurgie élective ou la sortie d'hôpital. Ce travail a montré que la canicule constituait une problématique complexe et que le pharmacien d'hôpital se devait d'y prêter attention, également dans ses activités cliniques.

Introduction

Suite à la canicule vécue en été 2003, l'importance pour la santé publique des vagues de chaleur estivales a été particulièrement mise en évidence par la presse européenne. En France, notamment, la surmortalité des personnes âgées liée à cette canicule a été en première ligne de l'actualité. De nombreuses causes ont été évoquées, telles le manque de personnel de soin, l'incurie des services sanitaires ou l'absence de solidarité. Il en a été de même pour les causes d'ordre physiologique, telles la disparition de la sensation de soif, l'ignorance des mesures de lutte contre l'hyperthermie et la décompensation des pathologies préexistantes [1].

Dans un premier temps, les causes médicamenteuses, comme l'absence d'adaptation

posologique, n'ont toutefois été que très peu abordées [1,2], avant d'être considérées plus largement peu avant l'été 2004, à la fois dans le « Plan Canicule » français 2004 [3] et dans la Revue Prescrire [4]. D'autres concepts qui concernent la qualité des médicaments (efficacité, innocuité) exposés à des températures de stockage trop élevées n'ont, quant à eux, même pas été discutés. Seul le « Plan Canicule » français se voulait apparemment rassurant à ce sujet [3]. Tout récemment cependant, différents « guidelines » logistiques et cliniques sont apparus tant en France (AFSSAPS) [5] qu'en Suisse (OFSP) [6]. L'Institut de médecine sociale et préventive de l'Université de Bâle a notamment analysé la situation dans notre pays à la demande de la Confédération. Cette étude a, entre autres,

mis en évidence en Suisse un accroissement de la mortalité de 7% entre les mois de juin et août 2003 [7].

L'objectif du travail réalisé à la Pharmacie de l'ICHV a été, au printemps 2004 déjà, d'évaluer l'implication des grandes chaleurs sur l'utilisation du médicament en milieu hospitalier. Concrètement, il s'agit de définir, tant au niveau des services logistiques que cliniques d'une pharmacie d'hôpital, des recommandations pratiques et de proposer des moyens de mise en œuvre.

Méthode

Une revue de la littérature a été conduite à l'aide de différentes bases de données (Medline, La Re-

Zusammenfassung

Aufgrund der Hitzewelle des Sommers 2003 hat sich die Apotheke des ZIWS bemüht, eigene Richtlinien zu definieren, um Organisation und pharmazeutische Dienste an Hitze-Episoden anzupassen. Das Ziel dieses Artikels besteht darin, praktische Empfehlungen und Mittel zur Umsetzung dieser Richtlinien in einer Spitalapotheke vorzustellen. Mittels einer Literaturrecherche wurden verschiedene zu berücksichtigende Variablen identifiziert. Auf logistischer Ebene konnten empfindliche Arzneimittelkategorien bezeichnet und Verbesserungen in der Verwaltung des Lagerbestandes vorgeschlagen werden. Im klinischen Bereich beinhalten die Variablen vor allem drei Elemente: bestimmte Klassen von Arzneimitteln, Patienten über 70 Jahre oder Demenzkranke, und Risikosituationen wie elektive Chirurgie oder Austritt aus dem Krankenhaus. Diese Arbeit hat gezeigt, dass die Hitzewelle eine komplexe Problematik darstellt, und dass der Spitalapotheker diese Situation auch bei seinen klinischen Aktivitäten mitberücksichtigen muss.

vue Prescrire et International Pharmaceutical Abstract) basée sur la sélection de mots-clés figurant dans le **Tableau 1**. Cela a permis d'obtenir un état des lieux sur les données disponibles et d'identifier les variables à prendre en compte, telles que les formes galéniques sensibles ou encore les patients à risque. Basées sur ces variables, deux analyses ont ensuite été conduites. Dans le domaine logistique, l'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel de gestion Opale[®], pour déterminer dans l'assortiment de l'ICHV les médicaments sensibles. Quant au domaine clinique, une analyse ponctuelle a été effectuée, durant une journée, auprès d'une population considérée comme étant à risque (patients de plus de 70 ans parmi les patients hospitalisés dans un service de chirurgie électorale). Cette analyse a été réalisée à l'aide du dossier patient informatisé Phoenix[®] pour estimer la fréquence d'utilisation des médicaments à problème.

Tableau 1: Critères de recherche Medline, Int. Pharm. Abstract et Prescrire

Langue	Caractéristiques
Anglais	Heat waves / dog days / heat exhaustion / dehydration AND drugs/ pharmaceutical preparations / stability
Français	Vagues de chaleur / canicule / déshydratation ET médicaments/ préparations pharmaceutiques / stabilité

Etat des lieux

Domaine logistique

La date d'échéance d'un médicament est établie en fonction de la stabilité expérimentale de son principe actif à la température choisie pour sa conservation. La température ambiante considérée est selon la Ph. Helv. 9 de 15 à 25°C [8]. Ainsi, si le médicament en question vient à être conservé à une température supérieure, on peut s'attendre à ce que sa durée de vie soit réduite, proportionnellement au temps et à la température de stockage. L'OMS recommande à ce propos de tester la stabilité des médicaments destinés au marché international dans une atmosphère de classe IV (i.e. 40°C et 75% d'humidité) [9]. Toutefois, les fabricants ne sont pas tenus de suivre ces recommandations et diverses études ont récemment sensibilisé les professionnels au problème des températures excessives de stockage, observées tant dans des hélicoptères de sauvetage [10] que dans des ambulances [11]. Un document français indique notamment que le Solumedrol[®] subit une baisse de concentration et que l'Aspegic[®] devient douloureux lors d'injection, en cas de conservation à des températures supérieures à 25°C et 30°C

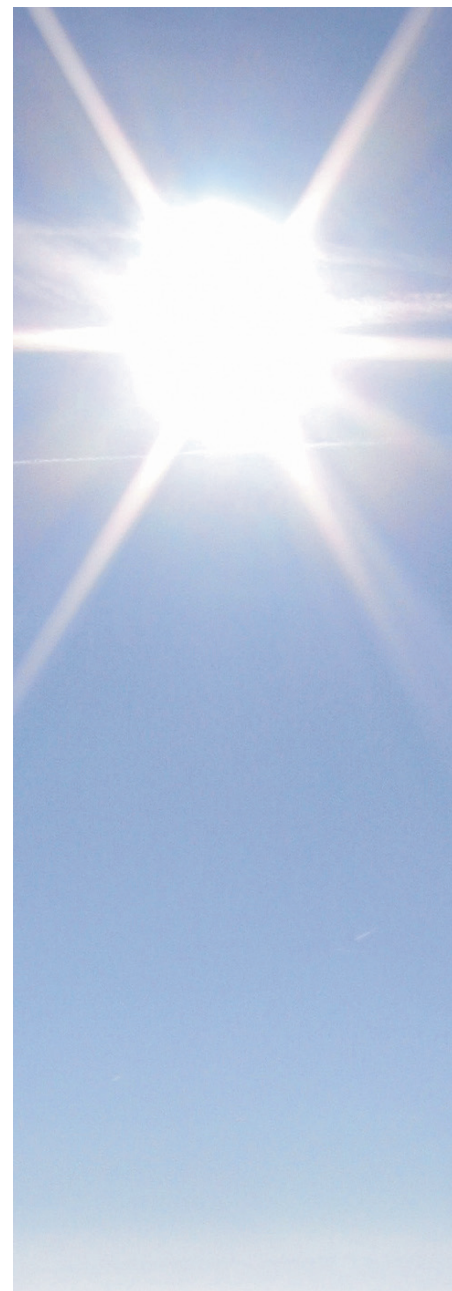
respectivement [12]. Les nutriments parentéraux constituent des médicaments tout particulièrement à risque en raison de l'instabilité notoire des émulsions. Une étude coréenne décrit d'ailleurs des cas de coalescence de nutriments parentéraux (APT) durant l'été et définit une température maximale de stockage et d'administration de 28°C [13]. De même, l'USP précise que le stockage à 40°C d'un médicament prévu pour être conservé à température ambiante ne doit pas dépasser 24 heures [14]. Il est ainsi évident que le stockage de médicaments durant des périodes prolongées à des températures supérieures à 25-30°C peut être considéré à risque. Reprenant certains points du « Plan Canicule » français 2004, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a tout récemment publié quelques directives sur la conservation des médicaments en cas de vagues de chaleur, allant sensiblement dans le sens de ce qui précède, mais en restant toutefois passablement rassurant sur les risques [5]. Enfin, il est encore à noter que la stricte stabilité chimique du principe actif n'est pas la seule variable à prendre en compte. Elle est d'ailleurs souvent en réalité bien plus longue que la validité indiquée [15]. La stabilité microbiologique, physique (goût, aspect, etc.), ainsi que la stabilité thérapeutique sont en fait aussi à considérer [15]. Pour cette dernière, il a été montré que des médicaments conservés à des températures trop élevées pouvaient voir leur biodisponibilité modifiée, et en conséquence leur efficacité [9]. En effet, même si le principe actif reste stable, les excipients peuvent s'altérer et modifier ainsi les propriétés biopharmaceutiques de la forme galénique.

Domaine clinique

La canicule 2003 a permis, en France notamment, de commencer à sensibiliser le milieu de la santé à l'importance de la gestion des thérapies médicamenteuses chez les patients polymédiqués lors de canicule. En effet, lors de déshydratation, de nombreux médicaments tels que les diurétiques, les IECA, les anti-AT2, les AINS et les antidiabétiques peuvent provoquer un déséquilibre métabolique et en particulier une atteinte rénale difficilement réversible [2,4].

De plus, la prise de certains médicaments comme les diurétiques et les anticholinergiques (modifiant les mécanismes de thermorégulation) constitue un facteur favorisant de déshydratation. Dans le cas des antipsychotiques, le fait que le coup de chaleur se caractérise par un tableau clinique en partie similaire à celui du syndrome malin des neuroleptiques représente une problématique supplémentaire [4,16].

Enfin, lors d'altération de la fonction rénale par suite de déshydratation, tous les médicaments éliminés principalement par cette voie peuvent se retrouver en concentration toxique dans l'organisme et leur posologie devrait donc être réduite jusqu'au moment d'un retour à la normale de la fonction



rénale [4]. Le Centre antipoison de Marseille a, par exemple, mis en évidence sur 10 ans, 35 cas d'intoxication au lithium dues à une déshydratation chez des patients âgés (dont 8 cas ayant nécessité une hospitalisation et 1 ayant conduit à un décès) [17]. Même si les données de littérature actuellement disponibles ne permettent pas de considérer les médicaments comme seul facteur de risque [5], une adaptation posologique de tels médicaments semble cependant vitale.

Les personnes âgées constituent une population particulièrement à risque dans ce domaine, de par leur situation physiologique, mais aussi en raison de leur consommation médicamenteuse. Une récente étude vaudoise a justement montré que les résidents des EMS se voyaient pres-

crire en moyenne 5.9 médicaments différents, et que 88% des pensionnaires consommaient des médicaments du système nerveux central (antipsychotiques et analgésiques en tête) [18]. La récente étude bâloise précédemment citée dénombre, durant la canicule 2003, 975 décès de plus que les autres années en Suisse. Elle attribue notamment 130 à 300 de ces décès à l'élévation des taux d'ozone, mais n'aborde toutefois pas la problématique médicamenteuse [7]. L'OFSP, sur la base de cette étude, vient de publier des recommandations pratiques à destination des personnes âgées (<http://www.canicule.ch/>) et mentionne tout de même brièvement l'effet aggravant de certains médicaments lors d'exposition à la chaleur [6].

Recommandations pratiques

Domaine logistique

La première mesure est évidemment le relevé quotidien de la température du moment des locaux de la pharmacie (min et max), ainsi que de celle des frigos à l'aide de thermomètres électroniques munis d'alarme. Cette mesure est en place à la pharmacie de l'ICHV depuis 1999.

Compte tenu des risques d'instabilité décrits précédemment, plusieurs variables concernant les médicaments conservés à température ambiante ont été identifiées. Les trois types de médicaments considérés comme sensibles sont décrits dans le

Tableau 2.

Le logiciel Opale® a permis de déterminer que ces produits représentaient 128 articles dans l'assortiment ICHV, soit 8% des produits en stock.

Ainsi, grâce à l'utilisation de cette gestion informatisée, diverses mesures peuvent être mises en œuvre pour les produits identifiés comme sensibles, tant au niveau des pharmacies (d'établissement ou d'unités de soins) que des transferts :

- déplacement de ces produits dans des locaux climatisés (ou tempérés) lors de canicule prolongée;
- application des mesures usuelles de préservation du frais dans les autres locaux (stores et fenêtres fermés le jour et fenêtres ouvertes la nuit);
- contrôle strict des conditions de transport inter- et intra-hospitalier.

Domaine clinique

Sur la base de la littérature, et notamment du « Plan canicule » français [3,5], les variables décrites dans le

Tableau 3 ont été prises en compte. L'analyse ponctuelle a montré que les 8 patients étudiés (i.e. âgés de plus de 70 ans) représentaient le 23% de l'ensemble des patients hospitalisés dans le service considéré (35). Le

Tableau 4 présente les résultats détaillés. 6 patients sur 8 (75%) étaient traités par des médicaments à risque d'entraîner une déshydratation ou un coup de chaleur et le 100% de ces patients recevaient des médicaments nécessitant une surveillance.

Tableau 2: Types de produits sensibles en terme logistique

Variables	Caractéristiques
Forme galénique	Préparations semi-solides (ex: suppositoires, APT)
Prix	Médicaments avec un prix d'achat supérieur à 500 CHF
Stockage, durée de vie	Produits stockés à température ambiante, mais de validité courte (< 12 mois)

Tableau 3: Variables à considérer en terme clinique

Variables	Caractéristiques
Médicaments à risque	<ul style="list-style-type: none"> • Altérant la fonction rénale : diurétiques, AINS, IECA, sulfamidés • Empêchant la perte calorique : NL, anti-ACh, agonistes 5-HT, vasoconstricteurs, hormones thyroïdiennes
Médicaments à surveiller	<ul style="list-style-type: none"> • Possédant une pharmacocinétique influencée par la déshydratation : lithium, digoxine, antiépileptiques, statines, anti-arythmiques • Aggravant les effets de la chaleur antihypertenseurs, sédatifs
Patients à risque	<ul style="list-style-type: none"> • Agés de plus de 70 ans • Présentant une démence
Situation à risque	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie élective • Sortie d'hôpital

Tableau 4: Résultats de l'étude ponctuelle en chirurgie

Patient	Service	Motif d'hospitalisation	Nbr de médicaments en cours	Médicaments à risque	Médicaments à surveiller
1	Chir générale	Douleurs abdominales	10	3	2
2	Chir générale	Cholécystite	9	4	2
3	Chir générale	Cholécystite	5	1	1
4	Chir ortho	Prothèse totale de hanche	6	1	2
5	Chir ortho	Prothèse totale de hanche	9	0	3
6	Chir ortho	Prothèse totale de genou	4	1	1
7	Chir ortho	Fracture du col du fémur	12	1	6
8	Chir ortho	Infection prothèse	8	0	3
Moyenne			8 (4-12)	1 (0-4)	3 (1-6)

Dans ce collectif de patients à risque, au total 31 médicaments sur 63 (49%) auraient nécessité une attention particulière (à risque ou à surveiller). Malgré les limites de cette analyse ponctuelle, mais compte tenu de la fréquence d'utilisation des médicaments à problème, il apparaît que des mesures doivent être prises par le pharmacien à ce niveau. Ce dernier doit, lors de canicule, pouvoir directement ou indirectement conseiller le prescripteur, par exemple, en :

- relevant dans les dossiers les patients, les situations et les médicaments à risque/à surveiller pour formuler des propositions de prise en charge;

- suivant systématiquement les fonctions rénales de ces patients;
- proposant d'instaurer une alarme dans les dossiers informatisés pour aider à déceler les situations à risque.

En plus de ces aspects, le pharmacien, dans le cadre de ses activités cliniques, doit sensibiliser l'équipe de soins à suivre la température des locaux et à prendre des mesures pour les patients à risque.

Conclusion

La canicule constitue une problématique complexe et le pharmacien d'hôpital se doit d'y prêter atten-

tion, en particulier dans ses activités cliniques. La pharmacie de l'ICHV, sur la base de ces éléments, va préparer un plan d'action à activer dans des conditions à convenir avec la direction et les hôpitaux.

Remarque

Ce travail a été réalisé par Nicolas Widmer et Isabella De Giorgi, alors assistants DESS au CHUV et aux HUG, durant leur stage en assistance pharmaceutique dans la Division de Pharmacie de l'ICHV.

Références

- [1] Chapelot D. Canicule et médicaments. *La Revue Prescrire* 2003; 23(244): 794.
- [2] Meyssonier A. Les erreurs instructives. *La Revue Prescrire* 2004; 24(248): 230.
- [3] Ministère de la Santé et de la Protection sociale. Plan Canicule. Paris, 31 mai 2004. <http://www.sante.gouv.fr/canicule/>.
- [4] Rédaction. Risques liés aux médicaments en cas de vague de chaleur. *La Revue Prescrire* 2004; 24(252): 505-511.
- [5] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mise au point sur la conservation & le bon usage des médicaments en cas de vague de chaleur. Paris, 29 avril 2005. <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/canicule/>.
- [6] Office fédéral de la santé publique. Canicule: comment se protéger? Berne. <http://www.canicule.ch/> (date d'accès: 1er juin 2005).
- [7] Grize L, Huss A, Thommen O, Schindler C, Braun-Fahrländer C. Heat wave 2003 and mortality in Switzerland. *Swiss Medical Weekly* 2005; 135: 200-205.
- [8] Swissmedic. *Pharmacopoea Helvetica*. 9 ed. Swissmedic, editor. Berne: Swissmedic; 2003. (Swissmedic editor).
- [9] Risha PG, Vervaet C, Vergote G, Van Bortel L, Remon JP. Drug formulations intended for the global market should be tested for stability under tropical climatic conditions. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2003; 59: 135-141.
- [10] Szucs P, Allegra JR, Fields LA, Grabiner FR, Lavery R, Prusik T, Tortella B. Storage temperature of medications on an air medical helicopter. *Air medical Journal* 2000; 19(1): 19-21.
- [11] Gill MA, Kislik AZ, Gore L, Chandna A. Stability of advanced life support drugs in the field. *American Journal of Health-System Pharmacists* 2004; 61: 597-602.
- [12] Nicolle I, Pangault C. Dates limites d'utilisation des médicaments. *Bulletin CRIM* 1998; 80: 1-3.
- [13] Lee MY, Yoon J-E, Kim SI, Kim I-C. Stability of Total Nutrient Admixtures in Reference to Ambient Temperatures. *Nutrition* 2003; 19(10): 886-890.
- [14] United States Pharmacopeial Convention. *The United States pharmacopeia*. 26 ed. Rockville; 2003.
- [15] Date de péremption et stabilité des médicaments. *Pharma-Flash* 2003; 30(6): 21-24.
- [16] Wilkening M, Freysz M. Coup de chaleur chez le sujet âgé. *La Presse Médicale* 1990; 19: 1770.
- [17] de Haro L, et al. Lithium medicines poisonings: ten years experience of the poison center of Marseille (abstract P74). In 6e congrès annuel de la société française de pharmacologie / 23e journées de pharmacovigilance, Rennes, 2002.
- [18] Lucas E, Martin Y, Cuttelod S, Buclin T. Prescription médicamenteuse dans les EMS vaudois. *Raisons de santé* 2004; 91: 1-129.

Adresse de contact:

Nicolas.Widmer@chuv.hospvd.ch