FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAI 2019

ACTUALITÉS

Ce mois-ci dans les Folia

FOCUS

Le nouveau rapport de consensus ADA/EASD sur la prise en charge du diabète de type 2 propose des modifications importantes sur l'échiquier thérapeutique

Le dernier rapport de consensus de l'*American Diabetes Association* (ADA) et de la *European Association for the study of diabetes* (EASD) modifie de façon importante la hiérarchie des médicaments dans le diabète de type 2. Dans le présent article, le CBIP formule quelques commentaires à propos de la justification de ces modifications et fait le point sur les informations issues des études de sécurité cardio-vasculaire.

Voyages et médicaments: principaux changements par rapport à 2018, et deux nouveaux sujets (photodermatoses liées aux médicaments; mal d'altitude)

Voyages et vaccinations (mise à jour mai 2019)

Si un voyage est prévu, il est conseillé de vérifier à temps le statut vaccinal, et de se demander si certaines vaccinations doivent être réalisées en fonction de la destination et des conditions de voyage.

Bon usage des répulsifs (mise à jour mai 2019)

L'application d'un répulsif sur la peau constitue une mesure préventive importante contre les maladies tropicales transmises par les moustiques, les mouches des sables ou les tiques.

Maladie de Lyme (mise à jour mai 2019)

La prévention et le traitement de la maladie de Lyme, contractée en Belgique, sont abordés ici.

Prévention de la malaria (mise à jour mai 2019)

Outre les mesures préventives contre les piqûres de moustiques, une prophylaxie médicamenteuse peut s'avérer nécessaire lors de certains voyages.

Diarrhée du voyageur (mise à jour mai 2019) (cet article n'est plus à jour)

La prévention médicamenteuse de la diarrhée du voyageur ne peut pas être recommandée. L'auto-traitement par des antibiotiques n'est utile que dans des cas exceptionnels, l'azithromycine étant alors l'antibiotique de premier choix.

Mal des transports (mise à jour mai 2019)

Les antihistaminiques H sédatifs et la cinnarizine peuvent être pris à titre préventif contre le mal des transports.

Produits solaires (mise à jour mai 2019)

Les produits solaires, lorsqu'ils sont utilisés correctement, peuvent aider à prévenir les coups de soleil, à ralentir le vieillissement cutané et pourraient également être susceptibles de réduire le risque de cancer de la peau.

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en médecine spécialisée

- ibuprofène IV (Ibuprofen B. Braun®)
- reslizumab (Cinqaero®)
- vortioxétine (Brintellix®)

Suppressions

- cinchocaïne + diphenhydramine + nicotinamide crème (Trihistalex®)
- enfurvitide (Fuzeon®)
- éthylmorphine + guaïfénésine (Baume Pulmonaire®)

PHARMACOVIGILANCE

Lithiases vésiculaires d'origine médicamenteuse

Avant de prescrire un médicament dont le risque de lithiases vésiculaires est bien connu, il est recommandé de vérifier la présence éventuelle d'autres facteurs de risque, pour ne pas augmenter davantage le risque. En présence de coliques biliaires, il faut envisager parmi les différentes causes, une étiologie médicamenteuse, et il faut évaluer si le médicament suspecté peut être arrêté. Cela peut même permettre, dans des cas exceptionnels, la disparition des calculs.

Actualités

Ce mois-ci dans les Folia

Le numéro des Folia de mai est toujours consacré aux médicaments utilisés dans le contexte des voyages. L'an dernier, en plus des nouvelles informations parues depuis notre précédente publication nous avons également rassemblé en un seul texte, pour un certain nombre de sujets de la rubrique "Voyages et médicaments", toutes les informations actuelles. L'objectif est que le lecteur ne doive plus consulter les différentes éditions annuelles pour récolter les informations actuelles à propos de ces sujets. Cette année, nous avons poursuivi ce travail et proposons une version actualisée pour l'ensemble des sujets qui ont déjà été abordés dans la rubrique "médicaments et voyages" des Folia. Un résumé des principales nouveautés qui valent la peine d'être mentionnées est également proposé. Notre objectif est de faciliter la recherche, dans nos publications, d'informations actuelles et cliniquement pertinentes à propos des médicaments utilisés dans le contexte des voyages.

Des changements substantiels sont proposés dans un nouveau rapport de consensus émanant d'importantes associations américaines et européennes du diabète. Ceux-ci accordent entre autres aux gliflozines et aux analogues du GLP-1 une place nettement plus importante dans la prise en charge du diabète de type 2. Toutefois, certaines critiques sont à formuler quant à la justification de ces changements. Ce numéro des Folia explique pourquoi le CBIP ne recommande pas l'application généralisée de ces changements dans la pratique.

Focus

Le nouveau rapport de consensus ADA/EASD sur la prise en charge du diabète de type 2 propose des modifications importantes sur l'échiquier thérapeutique

Le nouveau rapport de consensus de l'ADA/EASD[1] propose des modifications importantes sur l'échiquier thérapeutique dans le diabète: (1) une fois que la metformine n'est plus suffisante, les patients avec antécédents cardio-vasculaires et/ou néphropathie se voient proposer en priorité des molécules (gliflozines ou analogues du GLP-1) avec un bénéfice cardio-vasculaire et/ou rénal prouvé, et (2) lorsqu'il s'agit d'envisager un traitement injectable, l'insuline est reléguée au second plan au profit des analogues du GLP-1. Ce sont les études de sécurité cardio-vasculaire qui motivent principalement ces modifications.

Le CBIP est d'avis que:

- la formulation utilisée dans ce rapport de consensus impose au prestataire de soins une interprétation difficile. Quelles sont les molécules qui ont réellement prouvé un bénéfice cardio-vasculaire et/ou rénal?
- le design des études de sécurité cardio-vasculaire limite la portée de leurs résultats, même sur les critères d'évaluation cardio-vasculaires primaires. Sans compter que ces études sont relativement courtes (3-4 ans) et menées dans des populations sélectionnées.
- Le bénéfice sur les évènements cardio-vasculaires majeurs semble se limiter, pour les gliflozines, aux patients avec antécédents cardio-vasculaires (avec l'empagliflozine et la canagliflozine). Pour les analogues du GLP-1, ce bénéfice n'est montré que pour 2 des 5 molécules évaluées (liraglutide et albiglutide).
- Le bénéfice rénal n'est pas formellement prouvé à ce stade, pour aucune des 2 classes thérapeutiques, même si les données sont encourageantes.
- Les arguments à propos du remplacement de l'insuline par les analogues du GLP-1 comme premier médicament injectable sont, pour la plupart, recevables, mais la question de l'impact de cette mesure sur le coût du traitement doit être prise en considération.
- Il ne faut pas oublier les risques associés à ces molécules. Pour les gliflozines en particulier, le risque d'amputation et celui d'acidocétose diabétique, font toujours l'objet d'un suivi rapproché. Récemment, une notification d'effets indésirables rares mais sévères, évoque un risque de gangrène de Fournier associé à l'usage des gliflozines.[2]

L'*American Diabetes Association* (ADA) et la *European Association for the study of diabetes* (EASD) ont publié un rapport de consensus à propos de la prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2[1]. Les modifications importantes, motivées principalement par les résultats issus des études de sécurité cardio-vasculaire publiées entre 2013 et 2017, peuvent être résumées comme suit.

- Chez les patients avec antécédents cardio-vasculaires avérés, les médicaments de seconde intention (après que la metformine soit devenue insuffisante) deviennent les gliflozines (appelées aussi inhibiteurs du SGLT-2) ou les analogues du GLP1 (appelés aussi incrétinomimétiques) "qui ont prouvé un bénéfice cardio-vasculaire" (sic).
- Chez les patients avec néphropathie ou insuffisance cardiaque, les gliflozines (inhibiteurs du SGLT-2) "avec un bénéfice prouvé" (sic) sont recommandées.
- Les analogues du GLP-1 (incrétinomimétiques) deviennent les premiers médicaments injectables recommandés, avant l'insuline.

La formulation utilisée impose au prestataire de soin une interprétation difficile.

Qu'entend-on par "qui ont prouvé un bénéfice cardio-vasculaire" ?

L'interprétation des données issues des études de sécurité cardio-vasculaire reste difficile, en particulier parce que leur design est complexe. La divergence entre la FDA et l'EMA quant à la reconnaissance d'une indication formelle de prévention des évènements cardio-vasculaires pour l'empagliflozine et la canagliflozine en est une illustration. L'EMA n'a pas adopté de position claire sur la question, et le bénéfice cardio-vasculaire n'est repris dans la rubrique "Indication" des RCP pour aucune de ces molécules.

Dans le rapport de consensus ADA/EASD[1] , on précise qu'une molécule "avec bénéfice cardio-vasculaire prouvé" signifie qu'elle a, dans sa notice, l'indication de réduction des événements cardio-vasculaires. En ce qui concerne les gliflozines, *l'Agence européenne des médicaments* (EMA) n'a pas suivi la *Food and Drugs Administration* (FDA) [voir Folia de avril 2017]. Les RCP européens de l'empagliflozine et de la canagliflozine ne formulent pas clairement un bénéfice : on ne fait que renvoyer le lecteur à la section où sont présentés les résultats des études cliniques. Aucun analogue du GLP-1 n'a la prévention cardio-vasculaire dans ses indications. On mentionne également dans ce rapport de consensus, que les modifications proposées sont motivées principalement par les résultats issus des études de sécurité cardio-vasculaire.
Le CBIP a déjà maintes fois souligné ses réserves à propos du design des études de sécurité cardio-vasculaire, non conçues

initialement pour démontrer un bénéfice, mais bien pour rassurer quant à l'innocuité des nouvelles molécules dans le diabète. Un résultat issu d'études conçues avec ce design hiérarchique (d'abord on démontre la non-infériorité, et ensuite, la supériorité) n'aura jamais autant de valeur qu'un résultat issu d'études conçues d'emblée avec un design de supériorité. Une étude de non-infériorité nécessite moins de patients et des durées de suivi plus courtes. Extraire les données de ces études de non-infériorité, dans un second temps, pour réaliser une étude de supériorité, atténue de facto la puissance du résultat obtenu.

Quels sont les résultats des études de sécurité cardio-vasculaire concernant les gliflozines?

Le rapport de consensus ADA/EASD[1] a établi que le bénéfice cardio-vasculaire est prouvé pour l'empagliflozine et la canagliflozine et que les preuves sont modestement plus solides pour l'empagliflozine que pour la canagliflozine.
Le CBIP a déjà formulé des commentaires à propos de EMPA-REG[3] et CANVAS[4], études ayant évalué ces 2 molécules [voir Folia novembre 2015, février 2017, août 2017 et octobre 2017]. En dehors des réserves liées à leur design, l'empagliflozine et la canagliflozine ont en effet montré un bénéfice sur le critère primaire combiné composé des décès d'origine cardio-vasculaire, des infarctus et des AVC non fatals, dans des populations de patients diabétiques majoritairement avec antécédents cardio-vasculaires.

> Le critère d'évaluation primaire était identique entre EMPA-REG[3] et CANVAS[4] et l'analyse de la supériorité (après non-infériorité démontrée) montre un bénéfice statistiquement significatif dans les 2 cas avec des résultats similaires (réduction relative du risque pour le critère combiné de l'ordre de 14%). Ce qui différencie l'empagliflozine de la canagliflozine, et qui est mis en avant par les auteurs du consensus américano-européen, c'est le bénéfice statistiquement significatif de l'empagliflozine (et pas de la canagliflozine) sur les critères d'évaluation secondaires "décès cardio-vasculaires" et "décès totaux".

Les résultats issus de DECLARE-TIMI[5] , publiés après le rapport de consensus, avec la dapagliflozine, où moins de patients ont des antécédents cardio-vasculaires et aucun ne souffre d'insuffisance rénale, ne montrent pas de bénéfice sur ce même critère primaire combiné décrit ci-dessus [voir Folia mars 2019].
Une méta-analyse[12] a évalué l'effet des gliflozines sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires (et rénaux, voir plus loin) dans le diabète de type 2, en prévention primaire et secondaire. Les résultats montrent un bénéfice modéré des gliflozines sur le risque d'événements cardio-vasculaires majeurs, mais uniquement en prévention secondaire. Le risque combiné d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de décès cardio-vasculaires diminue également.

> - Méta-analyse ayant inclus uniquement les données des 3 études de sécurité cardio-vasculaire (EMPA-REG[3], CANVAS[4] et DECLARE-TIMI[5] ; n=34.322).
> - Les gliflozines ont réduit le nombre d'évènements cardio-vasculaires majeurs de 11% (HR=0,89 ; IC à 95% 0,83 à 0,96 ; p=0,0014). Lorsque l'on évalue l'effet en fonction de la présence ou de l'absence d'antécédents cardio-vasculaires, celui-ci n'est significatif qu'en prévention secondaire.
> - Les gliflozines ont réduit le risque combiné de décès d'origine cardio-vasculaire et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 23% (HR=0,77 ; IC à 95% 0,71 à 0,84 ; p<0,0001). Il n'y a pas d'analyse séparée pour ces 2 critères. Il est probable que le bénéfice est ici principalement guidé par le bénéfice sur l'insuffisance cardiaque en lien avec l'effet diurétique associé à ces molécules.

Il est probable que c'est parce que le bénéfice cardio-vasculaire absolu est limité qu'il n'est significatif que chez les patients à risque le plus élevé, à savoir les patients diabétiques avec antécédents cardio-vasculaires.

Quels sont les résultats des études de sécurité cardio-vasculaire concernant les analogues du GLP-1?

Les auteurs du rapport de consensus ADA/EASD mentionnent que les preuves sont "les plus solides" pour le liraglutide, qu'elles sont "favorables" pour le sémaglutide, "moins certaines" pour l'exénatide hebdomadaire et qu'il n'y a pas de preuve d'un bénéfice avec le lixisénatide. L'analyse par le CBIP des résultats de ces études diffère: outre les réserves déjà décrites liées au design, la supériorité n'est prouvée que pour le liraglutide (et l'albiglutide, étude publiée après la parution de ce consensus).

- Le critère d'évaluation primaire de ces études est toujours un critère combiné, composé au moins des décès d'origine cardio-vasculaire, des infarctus et des AVC non mortels.
- Les populations incluses sont également sélectionnées pour leur risque cardio-vasculaire élevé (majoritairement avec antécédents cardio-vasculaires et 20 à 25% d'entre eux présentent une insuffisance rénale).
- Parmi les 4 études évaluées dans ce rapport de consensus ADA/EASD, la seule qui a montré un bénéfice statistiquement significatif quant à la supériorité sur le critère d'évaluation primaire est l'étude LEADER[7] (avec le liraglutide) [voir Folia février 2017].
- Les auteurs de l'étude SUSTAIN[8] (avec le sémaglutide) mentionnent que la puissance de leur étude est insuffisante pour pouvoir démontrer la supériorité de la molécule. Malgré cette constatation importante, les résultats de l'analyse de supériorité, qui sont statistiquement significatifs mais méthodologiquement peu fiables, ont néanmoins été publiés et commentés en faveur du sémaglutide.
- L'étude EXSCEL[9] n'a pas atteint la significativité statistique pour démontrer la supériorité de l'exénatide hebdomadaire sur le critère d'évaluation primaire. C'est également le cas dans l'étude ELIXA[6] avec le lixisénatide.
- L'étude HARMONY[10] (évaluant l'albiglutide), publiée en octobre 2018 et non évaluée dans ce rapport de consensus ADA/EASD, a également montré un bénéfice statistiquement significatif quant à la supériorité sur le critère d'évaluation primaire combiné composé des décès d'origine cardio-vasculaire, des infarctus et des AVC non mortels. Curieusement, l'albiglutide a été retirée du marché en septembre 2018 par son fabricant pour des raisons commerciales.

Il n'est pas clair à ce stade de savoir si la différence de bénéfice entre les molécules de la classe sont attribuables à des différences entre les groupes étudiés, ou à des différences intrinsèques entre les molécules[11].

Y a-t-il un bénéfice rénal prouvé avec les gliflozines et/ou les analogues du GLP-1?

À ce stade, il n'y a pas de preuve formelle d'un bénéfice rénal, tant avec les gliflozines que les analogues du GLP-1. Les données qui concernent les analogues du GLP-1 sont à ce stade encore trop limitées. En ce qui concerne les gliflozines, une première méta-analyse montre un bénéfice rénal, mais sa méthodologie pose question. Une seconde méta-analyse, dont la méthodologie est correcte, montre une aggravation très modérée à court terme de la fonction rénale, mais une amélioration, très modérée également, de cette fonction rénale pour les suivis à plus de 2 ans. Ces données sont certainement rassurantes quant à la sécurité rénale de l'usage des gliflozines. Des études où l'on évalue l'efficacité rénale en tant que critère d'évaluation primaire sont nécessaires pour préciser les choses. Le recul est actuellement encore trop court pour pouvoir tirer des conclusions à propos de l'effet de ces molécules sur la néphropathie diabétique, complication chronique et d'évolution lente.

Dans l'ensemble des études de sécurité cardio-vasculaire publiées à ce jour, l'analyse sur des critères d'évaluation rénaux, est toujours une analyse secondaire, uniquement génératrice d'hypothèses. Aucune preuve ne peut être déduite de ces résultats. En ce qui concerne les gliflozines, le bénéfice sur ce critère secondaire qui se répète dans les 3 études réalisées, est prometteur. Avec les analogues du GLP-1, il n'y a eu des évaluations sur des critères rénaux qu'avec le liraglutide et le sémaglutide et ces analyses montrent également un bénéfice.
La méta-analyse[12] décrite ci-dessus, ayant évalué les gliflozines sur des critères d'évaluation cardio-vasculaires et rénaux en prévention primaire et secondaire dans le diabète de type 2, montre un bénéfice important des gliflozines sur la progression de la néphropathie.
Le CBIP est d'avis que le choix de sélectionner uniquement les données issues des 3 études de sécurité cardio-vasculaire, à l'exclusion de toutes les autres, pour évaluer l'effet rénal des gliflozines, pose question et ne permet pas de conclure de façon formelle à un bénéfice rénal des gliflozines.

- Il semble curieux de se limiter aux études de sécurité cardio-vasculaire, en particulier lorsqu'il s'agit d'évaluer le bénéfice rénal des gliflozines. Lorsque l'on se penche sur la méthodologie de sélection des études pour cette méta-analyse, des 175 citations initialement identifiées, 109 sont exclues du simple fait qu'elles ne sont pas des études de sécurité cardio-vasculaire. Il est manifeste que le but principal des auteurs de la méta-analyse était de n'inclure que ces études de sécurité cardio-vasculaire, mais les motivations en faveur de cette option (et les limitations que cela génère à propos de l'évaluation de critères d'évaluation rénaux) ne sont pas décrites dans l'article.
- Les gliflozines ont réduit le risque de progression de la maladie rénale de 45% (HR=0,55 ; IC à 95% 0,48 à 0,64 ; p<0,0001).

Une autre méta-analyse[13] s'est penchée de façon plus spécifique sur l'effet néphroprotecteur des gliflozines dans le diabète de type 2. Les critères d'inclusion sont plus en lien avec la question de recherche et 25 RCT ont été incluses (dont les 3 études de sécurité

cardio-vasculaire décrites ci-dessus, comptant pour 78,5 % du total des patients). Les résultats de cette méta-analyse sont certainement rassurants quant à la sécurité rénale de l'usage des gliflozines.

- Méta-analyse de 25 RCTs (n=43721). Le critère d'évaluation primaire est la progression de la fonction rénale (eGFR). Elle se détériore légèrement dans les analyses à court terme (1 à 6 semaines et 12 à 52 semaines) pour s'améliorer légèrement dans les analyses à long terme (72 à 104 semaines et plus de 188 semaines). Chez les patients qui présentent déjà une insuffisance rénale au moment de l'inclusion, l'amélioration ne survient qu'à partir d'un suivi de 188 semaines et plus. Les différences moyennes pondérées par rapport au placebo (tant positives que négatives) sont de l'ordre de 5 ml/min/1.73m^2.
- Parmi les critères d'évaluation secondaires, on retrouve un composé de divers événements en lien avec la néphropathie qui regroupe : la réduction soutenue de 40% de l'eGFR, la nécessité de recourir à la dialyse et les décès pour cause rénale. Seules 3 études sont incluses dans la méta-analyse pour ce critère combiné, et il s'agit des 3 études de sécurité cardio-vasculaire décrites ci-dessus. Comme attendu, les gliflozines montrent un bénéfice sur ce critère, avec un résultat tout à fait similaire à celui de la méta-analyse de Zelniker (RR=0,57 ; IC à 95% de 0,49 à 0,66).
- La mortalité toutes causes est un autre critère d'évaluation secondaire dans cette méta-analyse. Les gliflozines sont associées à une réduction significative pour ce critère (RR= 0,84 ;ICà95% de 0,75 à 0,94).

Remplacer l'insuline par les analogues du GLP-1 en tant que premier choix d'une médication injectable?

Certains arguments développés dans le consensus à propos du remplacement de l'insuline par les analogues du GLP-1 sont solides. Un profil favorable sur le risque d'hypoglycémies et de prise de poids, pour un contrôle glycémique similaire sont des avantages. Les arguments concernant l'observance thérapeutique sont plus mitigés. Les données de sécurité doivent rester un point d'attention. La question de l'impact de cette mesure sur le coût du traitement doit également être prise en considération.

Le premier argument développé dans le rapport de consensus ADA/EASD concerne le contrôle glycémique, qui est similaire à celui obtenu avec les insulines.
Le second argument concerne le risque d'hypoglycémies et de prise de poids, qui sont les principaux désavantages de l'insulinothérapie. En comparaison, les analogues du GLP-1 ne provoquent pas d'hypoglycémies et font perdre du poids.
Le troisième argument concerne l'observance du traitement. Le passage à un traitement injectable est toujours une étape difficile dans le diabète. Les formes hebdomadaires, disponibles pour certains analogues du GLP-1, pourraient présenter un avantage. Néanmoins, la tolérance clinique des analogues du GLP-1, surtout en début de traitement, est moins bonne que celle des insulines. Le CBIP est d'avis que le coût des analogues du GLP-1, clairement plus élevé que celui des insulines (en particulier les insulines humaines), doit également être un paramètre à prendre en compte.

Sources spécifiques

1 Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018 ; 61:2461-98. https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5.

2 FDA MedWatch - SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2) Inhibitors for Diabetes: Drug Safety Communication - Regarding Rare Occurrences of a Serious Infection of the Genital Area

3 B. Zinman, C. Wanner , J. Lachin et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128 (doi: 10.1056/NEJMoa1504720)

4 Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-57. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611925?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov

5 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019 ; 380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.

6 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225

7 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outocmes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016 ;375 :311-22 (doi: 10.1056/NEJMoa1603827)

8 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.

9 Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377:1228-1239 DOI: 10.1056/NEJMoa1612917.

10 Hernandez AF, Green JB, Anmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2018; 392: 1519–29. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X.

11 Mafham M, Preiss D. HARMONY or discord in cardiovascular outcome trials of GLP-1 receptor agonists? Lancet 2018 ;392(10157):1489-90. doi:10.1016/S0140-6736(18)32348-1. Epub 2018 Oct 2.

12 Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials. Circulation 2019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.

13 Wang C, Zhou Y, Kong Z, et al. The renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors versus placebo in patients with type 2 diabetes with or without prevalent kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2019;21:1018–26. Doi: 10.1111/dom.13620

Focus

Voyages et médicaments: principaux changements par rapport à 2018, et deux nouveaux sujets (photodermatoses liées aux médicaments; mal d'altitude)

Dans les Folia de mai 2018, plusieurs articles avaient été publiés sous la rubrique "Voyages et médicaments". Vous pouvez en consulter la version actualisée (mise à jour conformément à la situation de mai 2019) en cliquant sur les liens suivants:

1. Diarrhée du voyageur
2. Maladie de Lyme
3. Mal des transports
4. Produits solaires
5. Prévention de la malaria
6. Bon usage des répulsifs
7. Voyages et vaccinations

Concernant les articles intitulés "Prévention de la malaria", "Bon usage des répulsifs" et "Voyages et vaccinations", quelques changements importants méritent d'être signalés: ils sont abordés dans le présent article.
Le présent article contient également deux sujets de la rubrique "Voyages et médicaments", qui n'avaient pas été abordés dans les Folia de mai 2018 et qui ont été mis à jour par rapport à ce qui avait été écrit à ce sujet dans les numéros précédents. Il s'agit des sujets:

* Photodermatoses liées aux médicaments
* Le mal d'altitude

Prévention de la malaria: principaux changements

Pour l'article complet, mise à jour de mai 2019, cliquez ici.

- La carte mondiale de la malaria de 2019 du Groupe d'Etude Scientifique de la Médecine des Voyages compte cinq zones, allant de "pas de risque de malaria" à "risque très élevé de malaria", chacune avec une couleur qui correspond aux mesures préventives recommandées (auparavant il y avait trois zones: A, B et C).
  - Pour les zones à "risque limité de malaria", les mesures anti-moustiques (par exemple l'utilisation de répulsifs, voir "Bonne utilisation des répulsifs") et l'*awareness* (c.-à-d. qu'en cas de fièvre, on pense à la malaria et on fait effectuer un test de malaria dans les 24 heures, et ce jusqu'à 3 mois après le retour) sont suffisantes.
  - Pour les zones à "risque modéré ou saisonnier de malaria", les mesures anti-moustiques et *awareness* sont généralement suffisantes, sauf chez les personnes présentant un risque élevé de complications liées à la malaria (jeunes enfants, personnes âgées, femmes enceintes, patients atteints d'hypo- ou d'asplénie, d'immunosuppression ou de comorbidité complexe) ou voyageant dans des conditions de voyage à risque (p.ex. nuits dans la jungle), chez lesquels la chimioprophylaxie est toutefois recommandée. Pour les zones à risque saisonnier, la chimioprophylaxie sera proposée pendant la saison des pluies.
  - Pour les zones à haut risque et très haut risque (entre autres en Afrique subsaharienne), la chimioprophylaxie est toujours indiquée en plus des mesures anti-moustiques et *awareness*.
- L'article actualisé a été complété par des recommandations pour les femmes qui allaitent[1]
  - L'utilisation par la mère d'une prophylaxie médicamenteuse contre la malaria ne protège pas l'enfant allaité.
  - Chez les femmes qui allaitent, la chloroquine, l'hydroxychloroquine et la doxycycline (pour la doxycycline du moins utilisation à court terme, c.-à-d. < 3 semaines) peuvent être utilisées. Les données avec la méfloquine sont limitées. Il n'y a pas de données avec l'atovaquone + le proguanil (d'après certaines sources à n'utiliser que lorsque l'enfant allaité pèse 5 kg ou plus).

Sources:

Sources générales
Site Web de l'Institut de Médecine Tropicale:
- https://www.itg.be/F/conseils-de-voyages > Maladies et vaccinations > Malaria (plusieurs documents)
- https://www.itg.be/F/conseils-de-voyages/votre-sante-durant-le-voyage

Sources spécifiques
1. https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/fgrossesse.pdf; Drugs in pregnancy and lactation (G. Briggs et R. Freeman; 11e édition; version en ligne); http://lecrat.fr; Lareb: geneesmiddelen bij borstvoeding (https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/)

Bon usage des répulsifs: principaux changements

Pour l'article complet, mise à jour de mai 2019, cliquez ici.

Le tableau "Quelques propriétés et instructions d'utilisation des répulsifs" a été mis à jour, notamment en ce qui concerne leur utilisation chez les enfants et les femmes enceintes.
Pour les jeunes enfants (de moins de 2 ans), des mesures préventives physiques contre les piqûres de moustiques, telles que le port de vêtements protecteurs, l'utilisation de moustiquaires, le séjour dans des chambres à l'abri des moustiques, restent les mesures essentielles. L'utilisation de répulsifs n'est recommandée que si ces mesures ne peuvent être appliquées. Généralement, par précaution, l'utilisation de répulsifs est recommandée dès l'âge de 6 mois. Cependant, s'il existe un risque réel de maladies transmises par des moustiques (comme la malaria, la dengue, etc.), les répulsifs peuvent exceptionnellement être utilisés à un plus jeune âge. Ne pas appliquer les répulsifs sur le visage et les mains. Par mesure de précaution, il est recommandé aux femmes enceintes et aux jeunes enfants de rincer les restes lorsque la protection n'est plus nécessaire.

- **Utilisation de répulsifs chez l'enfant**:
  - **DEET** (syn. N,N-Diéthyl-m-toluamide)
    - Concentration recommandée: 20-30%.
  - **Citriodiol** (syn. P-menthane-3,8-diol ou PMD)
    - Concentration recommandée: 20 à 25%.
  - **Icaridine** (syn. hydroxyethyl isobutyl piperidine carboxylate, picaridine ou saltidine)
    - Concentration recommandée: 20 à 25%.
  - **IR3535** (syn. butylacétylaminopropionate d'éthyle)
    - Concentration recommandée: 20%.
- **Utilisation de répulsifs chez les femmes enceintes**:
  - **DEET** (syn. N,N-Diéthyl-m-toluamide)
    - Une concentration de 20 à 30% peut être utilisée (probablement sans danger).
  - **Citriodiol** (syn. P-menthane-3,8-diol ou PMD)
    - Une concentration de 20 à 25% peut être utilisée (peu de données, mais probablement sans danger).
  - **Icaridine** (syn. hydroxyethyl isobutyl piperidine carboxylate, picaridine ou saltidine)
    - Une concentration de 20 à 25% peut être utilisée (peu de données, mais probablement sans danger).
  - **IR3535** (syn. butylacétylaminopropionate d'éthyle)
    - pour la prévention de la malaria: 30-35%; pour d'autres situations : 20% (peu de données, mais probablement sans danger).

Sources:

- https://www.itg.be/F/conseils-de-voyages > Maladies et vaccinations > Malaria >
> Mesures antimoustiques, ou cliquez ici
> Répulsifs, ou cliquez ici
> Enfants et prévention de la malaria, ou cliquez ici
> Avis malaria pendant un long séjour en zone tropicale, ou cliquez ici

Voyages et vaccinations: principaux changements

Pour l'article complet, mise à jour de mai 2019, cliquez ici.

- **En ce qui concerne la vaccination contre l'hépatite A,** suite à une question récente sur **l'intervalle de temps maximum entre la 1ère et la 2ème dose du vaccin monovalent**, il est précisé que la protection persiste après la 1ère dose, même si plusieurs années s'écoulent entre la 1ère et la 2ème dose, du moins chez les personnes immunocompétentes. La 2ème dose est administrée pour obtenir une protection à vie.

  Les RCP des trois vaccins monovalents contre l'hépatite A diffèrent en ce qui concerne l'intervalle de temps maximum entre la 1ère et la 2ème dose, allant de 12 mois maximum (Havrix®) à 18 mois maximum (Vaqta®) ou 36 mois maximum (Avastim®). Dans différentes recommandations (dont celles de l'Institut de Médicine Tropicale belge et les recommandations britanniques), il est cependant convenu que, du moins chez les personnes immunocompétentes, la 2ème dose de tout vaccin contre l'hépatite A peut encore être administrée jusqu'à plusieurs années après la 1ère dose. Dans l'intervalle, les personnes immunocompétentes peuvent être considérées comme protégées, et une deuxième dose leur suffit pour compléter le schéma de vaccination et obtenir une immunité à vie.

Note: les informations ci-dessus ne s'appliquent pas au vaccin combiné contre l'hépatite A + hépatite B (Twinrix®). Twinrix® ne contient que la moitié du virus de l'hépatite A inactivé, comparé au vaccin monovalent contre l'hépatite A. Ainsi par exemple, au moins 2 doses de Twinrix® doivent être administrées avant le départ afin d'être adéquatement protégé contre l'hépatite A.

- **En ce qui concerne la vaccination contre la rage.** Dans le schéma de vaccination préventive ("Rabies PrEP"), le schéma intramusculaire est équivalent au schéma intradermique (utilisation *off-label*) chez les personnes immunocompétentes. L'administration intradermique (au dixième de la dose) demande une certaine expérience, avec quelques mesures de précaution.

  - Schéma de vaccination préventive chez les personnes immunocompétentes: soit deux injections i.m. en 7 jours (schéma jours 0 - 7, donc 2 injections au total), soit via administration intradermique (utilisation *off-label*), avec un dixième de la dose (2 x 0,1 ml à 2 endroits différents le jour 0 et le jour 7, donc 4 injections au total).
  - Chez les patients atteints d'immunosuppression, un schéma avec trois injections par voie i.m. sur 28 jours est recommandé.
  - Source: https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/frabi.pdf

- **En ce qui concerne la vaccination contre l'encéphalite à tiques** (syn. méningo-encéphalite par flavivirus, *tick borne encephalitis, Frühsommer Meningo-Enzephalitis*, FSME), suite à **l'avis du *Conseil Supérieur de la Santé*** "Vaccination contre l'encéphalite à tiques (TBE)" (Avis n° 9435, 21/03/2019). Cet avis a été demandé par les autorités car en Belgique, le flavivirus (le virus responsable de l'encéphalite à tiques, transmise par les tiques) a été détecté depuis quelques années chez des animaux domestiques et sauvages, et en 2018, les deux premières infections (une possible et une probable) contractées en Belgique ont été signalées chez l'homme. L'avis mentionne:
  - *Pour la situation belge*. Aucune vaccination systématique n'est recommandée. Cependant, les mesures préventives générales contre les piqûres de tiques sont soulignées (vêtements appropriés, utilisation de répulsif …). A l'heure actuelle, la vaccination n'est en général pas non plus recommandée pour les groupes à risque professionnels (p.ex. les gardes forestiers, les gens du service des espaces verts) ou récréatifs. Cette recommandation pourra peut-être être révisée lorsque l'étude de séroprévalence TBE parmi les gardes forestiers belges sera disponible (été 2019).
  - La vaccination reste à envisager pour *les voyages comportant de nombreuses activités de plein air dans des régions à haut risque à l'étranger* (voir l'article des Folia "Voyages et vaccinations").

Photodermatoses liées aux médicaments

Certains médicaments provoquent des réactions cutanées excessives, appelées photodermatoses, suite à une exposition aux rayons UV (provenant du soleil ou d'une source artificielle). Lors d'un traitement avec des médicaments pour lesquels le risque de photodermatoses est bien connu, il est important de porter des vêtements protecteurs lorsque l'exposition aux rayons UV ne peut être évitée; les produits solaires, même avec un haut degré de protection, ne sont pas toujours efficaces. En cas de signes de photodermatoses, il est conseillé d'arrêter immédiatement le médicament suspecté. Cet article fournit une liste non exhaustive des médicaments qui provoquent des photodermatoses; les principaux sont: l'amiodarone, les quinolones, les diurétiques (thiazides et diurétiques de l'anse), les antipsychotiques phénothiaziniques, le méthotrexate, les AINS (localement, probablement surtout le kétoprofène; par voie systémique, probablement surtout le piroxicam), les sulfamidés (antibactériens, hypoglycémiants), et les tétracyclines.

Les médicaments à l'origine de photodermatoses (médicaments photosensibilisants) augmentent la sensibilité de la peau aux rayons UV (provenant du soleil ou d'une source artificielle comme les bancs solaires, les lampes halogènes fortes). Suite à une exposition aux

rayons UV, ils peuvent être responsables d'anomalies cutanées, appelées photodermatoses, qui sont plus graves que ce à quoi on pourrait s'attendre avec une exposition aux UV seuls. Les réactions sont principalement des brûlures (type de coup de soleil avec rougeur, et éventuellement formation de cloques), des réactions eczématiformes, de l'urticaire, de la pigmentation ou de l'onycholyse. Une distinction classique est faite entre les *réactions phototoxiques* (dépendantes de la dose; survenant dès le premier traitement et pouvant diminuer lorsque la dose est réduite) et les *réactions photo-allergiques* (intervention du système immunitaire; risque d'aggravation de la réaction si exposition successive ou prolongée au médicament, même lors d'une exposition minimale au soleil; s'étendant éventuellement aux zones couvertes). Parfois, un même médicament peut déclencher des réactions à la fois phototoxiques et photoallergiques.

Précautions à prendre

Les patients qui prennent des médicaments pour lesquels le risque de photodermatoses est bien connu doivent être mis en garde contre le risque lié à l'exposition aux rayons UV. Si l'exposition au soleil est inévitable, ils doivent porter des vêtements protecteurs. Les produits solaires à indice de protection solaire élevé offrent un certain degré de protection mais ne sont pas toujours suffisamment efficaces. En cas de signes de photodermatose, il est recommandé d'arrêter immédiatement le médicament suspecté.

Quels sont les médicaments à l'origine des photodermatoses?

- Les photodermatoses surviennent probablement principalement avec les médicaments suivants:
  - l'amiodarone;
  - les quinolones;
  - les diurétiques thiazidiques et les diurétiques de l'anse;
  - les antipsychotiques phénothiaziniques;
  - le méthotrexate;
  - les AINS: systémiques (probablement surtout le piroxicam) et locaux (probablement surtout le gel de kétoprofène:voir Folia juillet 2011);
  - les sulfamidés antibactériens et hypoglycémiants;
  - les tétracyclines (la doxycycine probablement plus que la minocycline).
- Les photodermatoses sont également décrites avec les médicaments suivants (liste non exhaustive): acétazolamide; acitrétine, adapalène; acide 5-aminolévulinique (à titre diagnostique; voir plus loin pour l'application locale); acide azélaïque; carbamazépine; chlorhexidine; dabrafénib; dacarbazine; diphenhydramine; fluorouracil (localement, par voie systémique); (hydroxy)chloroquine; isotrétinoïne; quinine; siméprévir; millepertuis; témozolomide; trétinoïne; vandétanib; vermurafenib; vinblastine.
- Un certain nombre de médicaments sont utilisés à des fins thérapeutiques en raison de leur effet photosensibilisant: psoralènes; vertéporfine; acide 5-aminolévulique et dérivés (localement). Après le traitement, les mesures de précaution nécessaires doivent être prises en ce qui concerne l'exposition au soleil (voir les RCP).

Note. Avec les médicaments immunosuppresseurs administrés par voie systémique, une augmentation du risque de cancer de la peau ne peut être exclue, et la protection de la peau contre le soleil et d'autres sources de rayons UV est alors particulièrement importante. Les immunosuppresseurs tacrolimus et pimécrolimus utilisés localement pourraient également augmenter le risque de tumeurs induites par les rayons UV; bien qu'aucun effet de ce type n'ait été prouvé, et en attendant des données à long terme, une bonne protection contre les rayons UV est également recommandée pour ces médicaments. En cas d'utilisation d'imiquimod (immunomodulateur appliqué localement), il est également recommandé de protéger les zones traitées contre les rayons UV.

Sources:

1. Photodermatoses d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire 2009;29:188-92, aussi discuté dans Geneesmiddelenbulletin 2010;44:37-42
2. Martindale (version en ligne, dernière consultation le 12/03/19)
3. Farmacotherapeutisch Kompas (dernière consultation le 12/03/19)

Mal d'altitude

- La plupart des cas de mal d'altitude sont dus à une montée trop rapide, sans temps suffisant pour l'acclimatation. En raison des complications pouvant mettre la vie en danger (œdème pulmonaire, œdème cérébral), il est important d'être attentif aux premiers symptômes du mal d'altitude (généralement céphalées associées entre autres à des troubles gastro-intestinaux, vertiges, fatigue…).

- En *prévention* médicamenteuse, l'acétazolamide est proposé lorsqu'il existe un risque modéré à élevé de mal d'altitude. Les paresthésies sont fréquentes mais disparaissent rapidement après diminution de la dose.
- Dans le *traitement* du mal d'altitude, la poursuite de la montée doit impérativement être évitée, et la descente est parfois vitale. Si possible, on administre de l'oxygène, de l'acétazolamide, de la dexaméthasone et/ou de la nifédipine.

- Le mal d'altitude se caractérise par des céphalées, associées à au moins un des symptômes suivants: (1) anorexie, nausées, vomissements, (2) fatigue, faiblesse, (3) vertiges. Les complications sont l'œdème pulmonaire et l'œdème cérébral qui peuvent mettre la vie en danger.
- Le mal d'altitude est causé par une adaptation insuffisante à la faible pression d'oxygène à haute altitude. La plupart des cas de mal d'altitude sont dus à une montée trop rapide, sans temps suffisant pour l'acclimatation. Le mal d'altitude survient principalement à partir de 2.500 mètres d'altitude. Il existe également des facteurs de risque individuels, les antécédents de mal d'altitude étant probablement les plus importants. Cependant, il n'est pas possible de prédire avec précision le risque que court une personne.
- Les symptômes apparaissent habituellement de 2 à 12 heures après avoir atteint > 2.500 mètres (rarement entre 1.500 et 2.500 mètres d'altitude). Des cas mortels se produisent encore, et il est donc crucial de penser au mal d'altitude lorsque des symptômes surviennent à haute altitude.

> Environ 9 à 25% des personnes non acclimatées qui atteignent une altitude de 2.000 à 3.000 mètres développent le mal d'altitude; cette incidence est de 35 à 50% en cas de montée allant jusqu'à 3.500 à 4.500 mètres. Des symptômes de mal d'altitude sévère (oedème cérébral et/ou pulmonaire) étaient fréquents (35%) chez des voyageurs belges qui avaient reçu des conseils de voyage à l'ITG et qui séjournaient à ≥ 3.000 mètres [*J Travel Med*. 2014 ;21 :403-9].

Prévention

Le mal d'altitude, y compris les cas graves, peut être évité dans la plupart des cas. Pour prévenir le mal d'altitude, il est recommandé de prendre les mesures suivantes.

- Monter lentement et prendre le temps de s'acclimater.

> Par exemple, rester d'abord quelques jours à moyenne altitude (entre 1.500 et 2.500 mètres), avec éventuellement des montées plus élevées pendant la journée, mais dormir à la basse altitude; éviter de passer de < 1.200 mètres à > 3.000 mètres en une journée; une fois au-dessus de 3.000 mètres, ne pas monter plus de 500 mètres par jour et prévoir des jours de repos supplémentaires.

- Eviter les efforts intenses les premiers jours au-dessus de 3.000 mètres.
- Le fait de séjourner à une altitude de 2.000 à 3.000 mètres dans le mois précédant le départ réduit considérablement le risque.
- Dormir dans une chambre hypoxique hypobare pendant au moins une semaine avant le départ est également efficace, contrairement à l'entraînement hypoxique normobare que proposent parfois les centres de fitness.
- Eviter les sédatifs et l'alcool (pour des raisons théoriques).
- Un apport suffisant en liquides ne réduit pas le risque de mal d'altitude, mais prévient la déshydratation, qui se produit souvent en altitude et dont les symptômes ressemblent à ceux du mal d'altitude.
- **Médicaments pour la prévention du mal d'altitude.**
  - **Acétazolamide** (utilisation *off-label*).
    - Dans les recommandations de l'Institut de Médecine Tropicale belge, l'acétazolamide est le seul médicament qualifié pour la prévention du mal d'altitude. L'acétazolamide est le seul médicament qui accélère l'acclimatation sans masquer les symptômes. Une *Cochrane Review* (2017)[1] confirme l'efficacité de l'acétazolamide par rapport au placebo: risque relatif de 0,47 (IC à 95% 0,39 à 0,56; preuve de "qualité moyenne").

> - Dans de nombreuses études incluses dans la *Cochrane Review*, l'acétazolamide a été administré à raison de 500 mg par jour et a débuté 3 à 5 jours avant la montée. Des paresthésies survenaient fréquemment (cinq fois plus qu'avec le placebo). Les études disponibles ne nous permettent pas de conclure si l'acétazolamide peut également prévenir les complications graves du mal d'altitude (œdème cérébral, œdème pulmonaire).
> - Selon la *Cochrane Review* , les avantages et les inconvénients d'autres médicaments qui sont parfois recommandés dans la prévention du mal d'altitude (p.ex. la dexaméthasone, l'ibuprofène) ne sont pas clairs en raison du nombre d'études restreint.

    - La prise préventive d'acétazolamide est recommandée en cas de risque modéré ou élevé de mal d'altitude: par exemple, en une journée, monter à ≥ 3.000 mètres; incapacité d'insérer des nuits d'acclimatation autour de 2.000 mètres; monter à plus

de 500 mètres par jour à des altitudes supérieures à 3.000 mètres.
- Posologie du traitement préventif recommandé par l'Institut de Médecine Tropicale: 125 mg d'acétazolamide deux fois par jour, commençant 1 jour avant d'atteindre 3.000 mètres et jusqu'à 2 jours après avoir atteint la hauteur finale; augmenter la dose à 2 x 250 mg par jour en cas de plaintes. L'acétazolamide est rarement administré aux enfants (posologie de 5 mg/kg par jour en 2 prises).
- Effets indésirables les plus fréquents: paresthésies; nausées; goût métallique désagréable lors de l'ingestion de boissons gazeuses; augmentation de la diurèse (il est donc préférable de prendre la dernière prise journalière vers 16 heures). Les recommandations pour l'administration pendant la grossesse ne sont pas unanimes: selon l'ouvrage de référence "*Drugs in Pregnancy and Lactation*" (Briggs), l'acétazolamide peut être administré pendant la grossesse (large expérience, pas d'indication de problèmes chez l'homme); selon Lareb (Pays-Bas) il y a trop peu d'expérience et le risque n'est pas connu.[2]

Traitement

- En cas de **léger mal d'altitude**, le repos, une hydratation suffisante et éventuellement un soulagement de la douleur (p.ex. paracétamol ou ibuprofène) sont suffisants, à condition qu'il n'y ait plus de montée jusqu'à ce que les symptômes aient disparu. Dans l'avis de l'Institut de Médecine Tropicale il est également recommandé d'administrer de l'**acétazolamide** (utilisation *off-label*) dès les premiers symptômes, surtout s'il y a une nouvelle montée par la suite, avec une posologie de 500 mg par jour en 2 doses pendant 2 à 3 jours (ou moins longtemps si on descend immédiatement à une altitude plus basse). Il convient impérativement d'éviter de monter plus haut. Si les symptômes persistent ou s'aggravent, il faut descendre d'au moins 500 mètres.
- En cas de **mal d'altitude** sévère (les symptômes d'alarme sont surtout un souffle court au repos et/ou en position couchée, des troubles de l'équilibre ou de la conscience), une descente rapide en dessous de 2.500 m est indispensable. Si possible, administrer de l'oxygène et de l'acétazolamide (500 mg par jour en 2 prises; utilisation *off-label*) et/ou un corticostéroïde: dexaméthasone (par voie orale: commencer par 8 mg, puis 4 mg toutes les 6 heures ou 32 mg en une fois en cas de situation critique) ou de la méthylprednisolone (par voie orale: 48-64 mg comme dose initiale, puis 24-32 mg toutes les 6 heures); en cas d'œdème pulmonaire, la nifédipine (2 x 30 mg par jour; libér. modifiée) peut être indiquée.
- Les recommandations sur le traitement sont principalement basées sur l'opinion d'experts et le consensus. Une*Cochrane Review* (2018) sur les interventions (non pharmacologiques et pharmacologiques) pour le traitement du mal d'altitude[3] montre que les données disponibles ne permettent pas de formuler des recommandations fondées sur des données probantes, même si certaines données suggèrent un effet favorable pour l'acétazolamide et la dexaméthasone.

Sources:

Sources générales
- https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nhoogte.pdf (21/05/2015)
- https://travelhealthpro.org.uk/factsheet/26/altitude-illness (30/08/2018)
- https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/the-pre-travel-consultation/altitude-illness (13/06/2017)

Sources spécifiques

1 Nieto Estrada VH,Molano Franco D, Medina RD, Gonzalez Garay AG,Martí-Carvajal AJ, Arevalo-Rodriguez I. Interventions for preventing high altitude illness: Part 1. Commonly-used classes of drugs. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD009761. DOI: 10.1002/14651858.CD009761.pub2.

2 Drugs in pregnancy and lactation (G. Briggs en R. Freeman; 11de editie; online versie); Lareb: geneesmiddelen bij zwangerschap (https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/)

3 Simancas-Racines D, Arevalo-Rodriguez I,OsorioD, Franco JVA, Xu Y,Hidalgo R. Interventions for treating acute high altitude illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art. No.: CD009567. DOI: 10.1002/14651858.CD009567.pub2.

Focus

Voyages et vaccinations (mise à jour mai 2019)

- Il est conseillé, lors de la planification d'un voyage, de vérifier à temps le statut vaccinal et d'examiner si certaines vaccinations doivent être effectuées en fonction de la destination et des conditions de voyage.
- Dans cet article, l'attention se porte sur:
  - les vaccinations pouvant être *indiquées* en fonction de la destination ou des conditions de voyage: vaccination contre l'hépatite A, contre l'hépatite B, contre la fièvre typhoïde, contre l'encéphalite japonaise, contre l'encéphalite à tiques, contre la rage;
  - les vaccinations *obligatoires* dans certains pays: la vaccination contre la poliomyélite, contre la fièvre jaune, contre les infections à méningocoques des groupes sérologiques A, C, W et Y.
- En outre, il est utile de vérifier un certain nombre de vaccinations de routine dans le cadre d'un voyage planifié. Une attention particulière est accordée à la vaccination contre la rougeole et contre la poliomyélite.
- La vaccination contre le choléra n'a pas de place dans la médecine des voyages.
- La vaccination avec des vaccins vivants est contre-indiquée chez les patients présentant des troubles immunitaires et les patients traités par des immunosuppresseurs ou des doses élevées de corticostéroïdes [voir aussi Folia mai 2010 et avril 2013]. En cas de traitement immunosuppresseur planifié, effectuer la vaccination avec des vaccins vivants au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur.
- Pour une carte avec la durée de validité des vaccins, cliquez ici.

1. Vaccinations pouvant être indiquées en fonction de la destination ou des conditions de voyage

1.1. Vaccination contre l'hépatite A

Qui?

- Fortement recommandée pour toutes les personnes voyageant en Afrique (y compris l'Afrique du Nord), en Amérique latine et en Asie (y compris le Moyen-Orient), quelle que soit la durée de leur voyage.
- Pour les régions à risque moyen d'hépatite A (Caraïbes, l'Est et le Sud-Est de l'Europe), la vaccination est recommandée si les conditions d'hygiène du voyage sont douteuses.

> Toute personne ayant déjà contracté la maladie dans le passé est protégée à vie et ne doit donc pas se faire vacciner. Dans le cas des personnes nées avant 1960, il est recommandé de déterminer les anticorps du virus de l'hépatite A avant la vaccination: en présence d'anticorps (ce qui est souvent le cas dans cette génération, parce que l'hépatite A était auparavant également une maladie endémique dans nos contrées), la vaccination n'est pas nécessaire.

Comment?

- Vaccin monovalent: 2 injections avec un intervalle de 6 à 36 mois (ou même plus, au moins chez les personnes immunocompétentes, voir **+ d'infos**). La vaccination offre probablement une protection à vie aux personnes immunocompétentes. L'effet protecteur est obtenu dans un délai de 2 à 4 semaines après la 1ère injection. En raison de la longue période d'incubation de l'hépatite A (2 à 4 semaines en moyenne), la 1ère dose peut encore être administrée à la dernière minute avant le départ.

> – Un schéma inachevé peut être repris là où il a été interrompu, à condition que l'intervalle de temps minimum (6 mois) entre les administrations soit respecté.
> – En ce qui concerne l'intervalle de temps maximum entre les deux injections. Les RCP des trois vaccins contre l'hépatite A diffèrent, allant de 12 mois maximum (Havrix®) à 18 mois maximum (Vaqta®) ou 36 mois maximum (Avastim®). Dans diverses recommandations (entre autres celles de l'Institut de Médecine Tropicale belge et les recommandations britanniques), il est toutefois convenu que, au moins chez les personnes immunocompétentes, la deuxième dose de tout vaccin contre l'hépatite A peut encore être administrée jusqu'à plusieurs années après la première dose. Dans la période intermédiaire, les personnes immunocompétentes peuvent être considérées comme protégées, et une deuxième dose leur suffit pour compléter le schéma de vaccination et obtenir une immunité à vie.
> – Le dosage des anticorps après la vaccination n'est indiqué qu'en cas d'immunité réduite.

- Vaccin combiné contre l'hépatite A + hépatite B (si la vaccination contre les deux est indiquée) : 2 injections à 1 mois d'intervalle, 3ème injection après 4 à 6 mois (pour une protection optimale, certainement deux doses avant le départ!).
- **Pour les spécialités** voir Répertoire (vaccins monovalents) et Répertoire (vaccin combiné)

Sources spécifiques

- https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/NHEPATI.pdf
- Carte OMS: www.who.int/ith/en > Disease Distribution Maps
- Répertoire : chapitre 12.1.1.6.

1.2. Vaccination contre l'hépatite B

Qui?

- Recommandée pour les personnes non immunisées qui voyagent fréquemment ou pour de longues périodes (plusieurs mois) en Asie, en Amérique latine et en Afrique, ainsi que pour les voyageurs ayant des comportements à risque (p.ex. piercing, contacts sexuels à risque) ou qui sont susceptibles de subir des interventions médicales.

  - La vaccination contre l'hépatite B ne peut pas donner un faux sentiment de sécurité aux personnes ayant des comportements à risque: le risque d'autres maladies sexuellement transmissibles comme le SIDA reste tout aussi réel.
  - La vaccination contre l'hépatite B est incluse dans le calendrier de vaccination de base en Belgique depuis 1999.

Comment?

- Vaccin monovalent: 2 injections à 1 mois d'intervalle, suivies d'une 3ème injection après 4 à 6 mois. De préférence trois doses avant le départ! Il existe aussi des schémas rapides.

  - Schémas rapides:
    - 3 injections à 1 mois d'intervalle, 4ème injection après 1 an, ou éventuellement
    - 3 injections à des intervalles de 1 à 2 semaines, 4ème injection après 1 an
  - Un schéma inachevé peut être repris là où il a été interrompu, à condition que l'intervalle de temps minimal entre les administrations soit respecté.
  - Chez les adultes à haut risque, le contrôle du titre d'anticorps est recommandé 1 à 2 mois après la primo-vaccination complète; si le titre d'anticorps est inférieur à 10 UI/litre, une revaccination complète est à envisager.

- Vaccin combiné contre hépatite A + hépatite B (si la vaccination contre les deux est indiquée): 2 injections à 1 mois d'intervalle, 3ème injection après 4 à 6 mois (pour une protection optimale, certainement deux doses avant le départ!).
- **Pour les spécialités:** voir Répertoire (vaccins monovalents) et Répertoire (vaccin combiné)

Sources spécifiques

- https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/FHEPATIT.pdf
- Carte OMS: www.who.int/ith/en > Disease Distribution Maps
- Répertoire, chapitre 12.1.1.7.

1.3. Vaccination contre la fièvre typhoïde

Qui?

- Recommandée pour des voyages de plus de 3 semaines vers le sous-continent indien (Inde, Pakistan, Bangladesh, Népal, Maldives, Sri Lanka).
- A envisager pour des voyages de plus de 3 semaines vers une région endémique (p.ex. pays d'Afrique du Nord ou de l'Ouest pour (1) les voyageurs d'origine étrangère qui visitent leur pays d'origine ou (2) les personnes qui voyagent dans de très mauvaises conditions d'hygiène.

Comment?

- Vaccin injectable: 1 injection au moins 14 jours avant le départ.
- Vaccin oral (vivant): 3 x 1 comprimé à des intervalles de 48 heures, 1 heure avant les repas; le dernier comprimé au moins 14 jours avant le départ.

> – Le vaccin oral (vivant): pour des raisons de diminution de l'efficacité en cas d'association à un antibiotique ou à certains antipaludéens (méfloquine, proguanil), un intervalle de 3 jours entre les prises de ces médicaments et le vaccin est conseillé.
> – Le vaccin oral (vivant) est en principe contre-indiqué pendant la grossesse (voir aussi Répertoire chapitre 12.1., rubrique "Grossesse et allaitement").

- Les deux vaccins offrent une protection d'environ 3 ans, mais la protection n'est pas complète. Des mesures générales d'hygiène sont donc extrêmement importantes.
- **Pour les spécialités**: voir Répertoire

Sources spécifiques

> – https://www.itg.be/F/conseils-de-voyages/maladies-et-vaccinations/prevention-du-typhus-abdominal
> – Répertoire, chapitre 12.1.2.8.

1.4. Vaccination contre l'encéphalite japonaise

Qui?

- Indication limitée: pour des séjours d'au moins 4 semaines dans les zones rurales endémiques d'Asie.

Comment?

- Adultes: deux injections à 4 semaines d'intervalle, suivies d'une vaccination de rappel après 12 à 24 mois; le même schéma s'applique aux enfants, mais une demi ampoule est utilisée par injection. Pour un schéma rapide chez les adultes, cliquez ici.
- **Pour les spécialités**: voir Répertoire

Commentaires

- Des mesures préventives contre les piqûres du moustique Culex à partir du coucher du soleil sont recommandées [voir aussi l'article "Bon usage des répulsifs"].

Sources spécifiques

> – https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/NJAPENC.pdf
> – https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/NJAPENC%20bijlage.pdf
> – https://www.cdc.gov/japaneseencephalitis/maps/index.html
> – Carte OMS: www.who.int/ith/en > Disease Distribution Maps
> – Répertoire, chapitre 12.1.1.14.

1.5. Vaccination contre l'encéphalite à tiques

(syn. méningo-encéphalite par flavivirus, tick borne encephalitis, Frühsommer Meningo-Enzephalitis, FSME)

Qui?

- À envisager pour les voyages avec beaucoup d'activités en plein air dans les zones à risque élevé: zones boisées allant de l'Europe centrale à certaines régions de l'Extrême-Orient; pour les zones à haut risque, cliquez ici ou ici. Le risque est saisonnier (du printemps à l'automne).

Comment?

- 2 injections à des intervalles de 1 à 3 mois, suivies d'une troisième injection après 5 à 12 mois suit la troisième injection. Au moins 2 injections avant le départ ! Il existe un schéma rapide.

  – Schéma rapide: injections le jour 0 et le jour 14, avec une troisième injection 5 à 12 mois après la deuxième injection.
  – Les vaccinations de rappel peuvent être effectuées après 3 ans et tous les 5 à 10 ans par la suite (chez les personnes âgées de plus de 60 ans, une vaccination de rappel est recommandée tous les 3 ans).

- **Pour les spécialités**: voir Répertoire

Commentaires

- Des mesures préventives contre les morsures de tiques sont indiquées (vêtements couvrants, usage de répulsifs, voir article "Bon usage des répulsifs"). Une infection par flavivirus peut être transmise par une tique infectée dès les premiers instants suivant la piqûre.

Sources spécifiques

– https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nteken.pdf
– Répertoire, chapitre 12.1.1.13.
– Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre l'encéphalite à tiques (TBE). Avis CSS n° 9435 (février 2019), via https://www.health.belgium.be/fr/avis-9435-tbe

1.6. Vaccination contre la rage

Qui?

- Recommandée chez les personnes qui voyagent régulièrement, pour de longues périodes ou dans des situations à haut risque (par ex. marche, vélo, spéléologie, etc.) vers des zones à haut risque (en particulier en Afrique et en Asie; cliquez ici).

Comment ?

- **Schéma de vaccination préventive ("Rabiës PrEP")**
  - Soit deux injections i.m. en 7 jours (schéma jour 0-7, donc 2 injections au total). Soit administration intradermique (*off-label*) avec un dixième de la dose (2 x 0,1 ml à 2 endroits différents le jour 0 et le jour 7, donc 4 injections au total). L'administration intradermique exige un certain nombre de précautions.

> - Il existe aussi un schéma accéléré pour les voyageurs en last-minute: voir https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/frabi.pdf
> - Chez les patients atteints d'immunosuppression, il est recommandé d'effectuer trois injections i.m. sur 28 jours: voir https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/frabi.pdf

- **Vaccination après exposition = prophylaxie post-exposition ("Rabiës PEP").**
  - La vaccination préventive n'offre qu'une protection partielle et, en cas de risque potentiel (morsure suspecte ou égratignure), une vaccination supplémentaire doit toujours être effectuée. Lorsqu'une vaccination préventive a été effectuée, le nombre de doses de vaccin est plus faible que lorsqu'une vaccination préventive n'a pas été effectué, et des immunoglobulines spécifiques de la rage (IGR) ne sont pas nécessaires.
  - L'Institut de Médecine Tropicale (ITG) est le centre d'expertise sur la rage en Belgique depuis juillet 2017 et est responsable de la "prophylaxie post-exposition" en cas de risque potentiel.

> Les experts de l'ITG donnent leur avis sur la nécessité d'administrer le vaccin contre la rage, éventuellement combiné avec des immunoglobulines spécifiques contre la rage, sur le schéma thérapeutique et sur le suivi du patient. Afin d'obtenir l'avis des experts de l'ITG, ce dernier fournit les coordonnées suivantes.
> • Cet avis peut être obtenu par téléphone (pendant les heures de travail) au numéro 03.247.66.66, ou via medsec@itg.be.
> • Après les heures de travail et pendant les week-ends, le service d'urgence de l'hôpital universitaire d'Anvers (UZA) peut être contacté au 03.821.30.00 (où les médecins de l'ITG et de l'UZA assurent le service de garde des maladies infectieuses).
> Pour plus d'informations sur le site Internet de l'ITG, voir https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/frabi.pdf et https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/PEP_Rabies_FR.pdf (pdf, "Post-exposition contre la rage (février 2019)")

- **Pour les spécialités**: voir Répertoire

Commentaires

- Pour la plupart des voyageurs, la vaccination contre la rage n'est pas recommandée, mais il est préférable de signaler à chaque voyageur qu'il y a un risque réel ! Il faut éviter de caresser les animaux sauvages (apprivoisés), les animaux errants ainsi que les animaux domestiques en voyage, et les animaux morts ne doivent pas être touchés. Chaque voyageur doit également savoir quoi faire en cas de morsure d'un animal potentiellement infecté.

> Laver immédiatement la plaie avec de l'eau et du savon pendant 15 minutes, puis la désinfecter à fond avec de l'iode povidone ou de l'éthanol à 60-80 %. Consulter un médecin sur place dès que possible pour envisager d'autres soins et la vaccination ("prophylaxie post-exposition") avec ou sans immunoglobulines spécifiques contre la rage.

- En ce qui concerne l'avis récent du Conseil Supérieur de la Santé "Recommandations pour le suivi de l'incidence de la rage et la prévention de la transmission à l'homme" (CSS 9432), janvier 2018): en plus des groupes de voyageurs mentionnés ci-dessus, la vaccination préventive contre la rage est également recommandée pour les personnes qui entrent en contact direct et répété avec différents animaux domestiques ou sauvages: inspecteurs de l'AFSCA, forestiers, personnes actives dans la protection des chauve-souris, vétérinaires, étudiants en médecine vétérinaire et militaires opérationnels. En Europe occidentale, les animaux importés illégalement de zones endémiques sont la principale source des cas de rage.

Sources spécifiques

- https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/frabi.pdf
- https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/PEP_Rabies_FR.pdf (février 2019)
- Carte OMS: www.who.int/ith/en > Disease Distribution Maps
- https://www.who.int/rabies/endemicity_dog_mediated_rabies_map_2016.jpg?ua=1
- https://www.health.belgium.be/fr/avis-9499-fiche-vaccination-rage
- Répertoire, chapitre 12.1.1.8.
- CBIP, projet vétérinaire: https://www.vetcompendium.be/fr/node/5315

1.7. Vaccination contre le choléra

Cette vaccination n'est pas recommandée aux voyageurs. En janvier 2018, les cliniques de voyage belges ont décidé d'arrêter d'utiliser le cachet indiquant que "la vaccination contre le choléra n'est pas recommandée" dans les carnets de vaccination, car les voyageurs ne sont pas incommodés à la frontière si ce cachet n'est pas présent [voir: https://www.itg.be/F/Article/le-cachet-concernant-la-non-indication-de-vaccin-anti-cholera-est-retire (30/01/18)].

1.8. Vaccination contre la tuberculose (BCG)

La vaccination du touriste ordinaire contre la tuberculose n'est pas indiquée. Le vaccin n'est pas disponible en Belgique.

Sources spécifiques

- https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/fTUBERCUL.pdf
- Répertoire, chapitre 12.1.2.7.

2. Vaccinations obligatoires dans certains pays

2.1. Vaccination contre la poliomyélite: **voir plus loin**

2.2. Vaccination contre la fièvre jaune

Qui?

- Obligatoire dans quelques pays: cliquez ici.
- Indiquée pour les voyages dans les zones où la fièvre jaune est endémique: zones tropicales en Afrique (cliquezici) et en Amérique du Sud (cliquez ici).

Comment?

- Une injection sous-cutanée (protection à partir du 10ème jour après la vaccination). Chez la plupart des individus, une vaccination unique provoque une immunité à vie; chez certaines personnes, une vaccination de rappel est toutefois recommandée (voir plus loin). La vaccination ne peut être effectuée que dans les centres de vaccination agréés par le gouvernement: cliquez ici.

  – Si un vaccin contre la rougeole doit également être administré, il est préférable de respecter un intervalle d'au moins 4 semaines entre les 2 vaccins.
  – En principe, le vaccin est contre-indiqué pendant la grossesse, mais les femmes enceintes peuvent quand-même être vaccinées si elles se déplacent dans des zones à haut risque (voir aussi Répertoire chapitre 12.1., rubrique "Grossesse et allaitement").

- En ce qui concerne la nécessité d'une vaccination de rappel. Le certificat de vaccination contre la fièvre jaune (injection unique) est valable à vie depuis 2016 (décision de l'OMS, 2016). Toutefois, chaque pays peut décider de recommander une vaccination de rappel. En Belgique, le seuil pour administrer une vaccination de rappel est très bas car il n'est pas certain que tout le monde soit efficacement protégé à vie après une seule vaccination. En général, une vaccination de rappel unique est recommandée pour tout voyageur qui se rend à nouveau dans une zone à haut risque (les zones rouges sur les cartes suivantes: Afrique, Amérique du Sud) si la première vaccination a eu lieu plus de 10 ans auparavant. En outre, des règles spécifiques pour des groupes bien déterminés s'appliquent en Belgique:

  – Les enfants de moins de 24 mois, les femmes enceintes et, en outre, les personnes qui ont été vaccinées à la fois avec le vaccin contre la fièvre jaune et un autre vaccin vivant (le vaccin contre la rougeole, par exemple) dans un intervalle de moins de 28 jours: dans leur cas, le certificat de vaccination est valable pendant un an et une seule vaccination de rappel avant un voyage ultérieur vers la zone endémique est nécessaire.
  – Les personnes dont l'immunité est réduite (en raison de l'infection par le VIH ou par des médicaments) et les personnes présentant un risque fortement accru de fièvre jaune (par exemple, certains travailleurs de laboratoire ou prestataires de soins): dans leurs cas, soit les anticorps neutralisants doivent être déterminés et suffisamment élevés, soit ils doivent recevoir une vaccination de rappel après 10 ans.

- **Pour les spécialités**: voir Répertoire

Sources spécifiques

– https://www.itg.be/F/Article/certificat-de-vaccination-contre-la-fievre-jaune-valable-a-vie-les-exceptions
– Vaccinatiecentra tegen gele koorts: https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nADRVACC.pdf
– Zones endémiques d'Afrique: https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/Gele-koorts-Afrika.jpg
– Zones endémiques d'Amérique du Sud: https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/Gele-Koorts-Zuid-Amerika.jpg
– Répertoire, chapitre12.1.1.12.

2.3. Vaccination contre les infections par méningocoques de sérogroupes A, C, W en Y

Qui?

- Obligatoire pour les pèlerins à La Mecque (Jajj et Umra), à partir de l'âge de 2 ans. Le vaccin doit être administré au moins 10 jours avant le voyage.

  – Une preuve de vaccination est nécessaire pour obtenir un visa.
  – Le certificat de vaccination est valable 5 ans si la personne a été vaccinée avec un vaccin conjugué et si ceci est mentionné sur le certificat. Si ceci n'est pas spécifié sur le certificat, ou si la personne est vaccinée avec un vaccin non conjugué, le certificat est valable pour une période de trois ans.

- Indiquée pour les personnes voyageant dans les pays de la ceinture de la méningite subsaharienne pendant la saison sèche (de fin décembre à fin juin), qui entrent en contact étroit avec la population locale (e.a. voyages en transports en commun, les migrants se rendant dans leur pays d'origine pour y rester avec leur famille) ou qui y restent plus de 4 semaines. La vaccination est également recommandée pour les personnes qui présentent une rate dysfonctionnelle, même si la durée de séjour dans la région à risque n'est que très courte.

Comment ?

- Vaccination unique (une injection; protection à partir du 10ème jour après la vaccination).
- Enfants de moins d'un an (utilisation du vaccin conjugué Nimenrix®): cliquezici pour détails.
- En cas de risque persistant, une vaccination de rappel est recommandée après 2 ans (vaccins non conjugués) ou après 5 ans (vaccins conjugués; après 3 ans pour les enfants qui ont reçu leur dernière dose de vaccin avant l'âge de 7 ans).
- **Pour les spécialités:** voir Répertoire

Commentaires

- Le vaccin monovalent contre les méningocoques du sérogroupe C et le vaccin contre les méningocoques du sérogroupe B n'ont pas leur place dans la médecine des voyages.

Sources spécifiques

- https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nmeningo.pdf
- Carte de la ceinture de la méningite subsaharienne: https://www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2016/map_3-11.pdf
- Répertoire chapitre 12.1.2.5.2.

3. A propos des vaccinations de routine

Dans le cadre d'un voyage planifié, il est utile de vérifier un certain nombre de vaccinations de routine. Par exemple, il peut être utile d'envisager la nécessité d'une vaccination de rappel contre le tétanos ou la diphtérie [voir Répertoire Vaccination contre le tétanos et Vaccination contre la diphtérie].
Une attention particulière est accordée ici à la vaccination contre la rougeole et contre la poliomyélite.

3.1. Vaccination contre la rougeole

Qui?

- La vaccination contre la rougeole est incluse dans le schéma de vaccination de base (1ère dose à l'âge d'un an).
  - Etant donné qu'il y a encore des flambées de rougeole dans le monde, y compris dans plusieurs pays d'Europe, une attention particulière doit être accordée à la vaccination contre la rougeole à chaque voyage.
    - En cas de voyages dans des zones à haut risque en Europe et en dehors de l'Europe, une vaccination précoce est recommandée pour les enfants de moins d'un an.
    - Vaccination doit être offert aux personnes nées après 1970 qui n'ont jamais eu la rougeole et qui n'ont pas été (complètement) vaccinées contre la rougeole.

      Une personne née avant 1970 est susceptible d'avoir eu la rougeole et est donc protégée.

Comment?

- Enfants de moins d'un an: un schéma précoce est possible à partir de l'âge de 6 mois. Une dose administrée avant l'âge d'un an ne compte pas dans le calendrier de vaccination, de sorte que l'enfant doit être revacciné à l'âge de 12 mois (au moins un mois après la vaccination provisoire).
- Vaccination des adultes qui n'ont jamais eu la rougeole et qui ne sont pas vaccinés contre la rougeole: 2 doses à 4 à 8 semaines d'intervalle; lorsque la personne a déjà reçu une dose du vaccin, une seule dose supplémentaire suffit pour la protection contre la rougeole.

  - Si un vaccin contre la fièvre jaune doit également être administré, il est préférable de respecter un intervalle d'au moins 4 semaines entre les 2 vaccins.
  - Pour les groupes cibles pour lesquels M.M.R.VaxPro® est offert gratuitement, voir les Tableaux 12a et 12b du Répertoire.

- **Pour les spécialités:** voir Répertoire

Sources spécifiques

- https://www.itg.be/F/Article/mazelenvaccinatie
- European Centre for Disease Prevention and Control. Measles. Viahttps://ecdc.europa.eu/en/measles
- Répertoire chapitre 12.1.1.1.

3.2. Vaccination contre la poliomyélite

Qui?

- La vaccination antipoliomyélitique est incluse dans le schéma de vaccination de base (seule vaccination de base obligatoire en Belgique).
- Une vaccination de rappel unique peut être envisagée lors de voyages dans des zones à haut risque (Afrique, Asie). Attention: la vaccination de rappel (parfois répétée) est obligatoire ou fortement recommandée pour les personnes voyageant plus de 4 semaines dans un pays avec un poliovirus vivant circulant. Pour la liste actuelle des pays concernés, cliquez ici (obligatoire pour l'Afghanistan, l'Indonésie, le Nigeria, le Pakistan et la Papouasie-Nouvelle-Guinée; fortement recommandée pour la RD Congo, le Kenya, le Mozambique et le Nigeria (communiqué de 24/01/19)).

Comment?

- Après une vaccination de base complète, une seule dose supplémentaire suffit, au moins 10 ans après la dernière dose (à partir de 16 ans). Cette vaccination de rappel n'est pas tant pour empêcher une personne d'attraper elle-même la poliomyélite, mais surtout pour empêcher le portage du poliovirus et de ce fait la propagation de la poliomyélite dans les pays où la couverture vaccinale est faible.
- Pour les pays pour lesquels une vaccination de rappel est obligatoire ou fortement recommandée: une dose du vaccin est administrée, même si une vaccination de rappel a déjà été effectuée dans le passé; le vaccin doit être administré entre 4 semaines et 12 mois avant de quitter ces pays.
- Pour les spécialités: voir Répertoire (vaccin contre la polio seule, vaccin combiné).

Sources spécifiques

- https://www.itg.be/F/Article/vaccin-supplementaire-polio
- www.polioeradication.org (Sélectionner: Polio today > Public Health Emergency Status)
- Répertoire chapitre 12.1.1.1.

Sources générales

- https://www.itg.be/F/Article/une-bonne-preparation-et-des-vaccinations-en-temps-opportun-pour-un-voyage-en-bonne-sante
- https://www.itg.be/F/conseils-de-voyages
- https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/ngezond.pdf
- www.who.int/ith > Vaccines

Focus

Bon usage des répulsifs (mise à jour mai 2019)

- L'application d'un répulsif (insectifuge) sur la peau constitue une mesure de prévention importante contre les maladies tropicales transmises par des moustiques et des mouches des sables ; les répulsifs ne confèrent qu'une protection modérée contre les tiques et les puces et ne protègent pas contre les mouches tsé-tsé.
- Les options bien fondées sont le DEET 20-50%, le citriodiol (PMD) 20-25%, l'icaridine 20-25% et l'IR3535 (concentration de 30-35% dans la prévention de la malaria, concentration de 20 % dans les autres situations). Pour plus de détails, nous renvoyons au tableau, qui comprend également des indications concernant l'utilisation chez l'enfant et les femmes enceintes.
- Une utilisation correcte de ces produits est importante pour une efficacité maximale et une toxicité minimale.
- Il existe de nombreux autres produits disponibles, dont l'efficacité est mal étayée.

Certaines maladies tropicales causées par des virus, des parasites ou des bactéries sont transmises par des piqûres/morsures de moustiques, de mouches ou de tiques (*arthropod-borne diseases*). Il est dès lors important de recourir à des mesures insectifuges pour prévenir ces maladies: le port de vêtements couvrants (éventuellement imprégnés de l'insecticide perméthrine), l'utilisation de moustiquaires (de préférence imprégnées des insecticides perméthrine ou deltaméthrine), ou l'application cutanée de répulsifs sur les zones non couvertes. Les répulsifs repoussent les insectes sans les tuer. L'usage de répulsifs ne change en rien la nécessité de recourir à d'autres mesures de prévention importantes telles que, dans certains cas, la prophylaxie médicamenteuse de la malaria [voir article "Prévention de la malaria"].

Quels répulsifs?

Le principe actif et le dosage (concentration exprimée en %) sont déterminants en ce qui concerne l'efficacité et la durée de protection d'un répulsif.

- Pour le DEET (concentration 20-50 %; chez les enfants et les femmes enceintes: 20-30%), le citriodiol (PMD) (20-25 %) et l'icaridine (20-25 %) appliqués localement, p.ex. en spray ou en lotion, il existe suffisamment de preuves d'un effet protecteur contre les morsures de moustiques du genre *Aedes* (vecteur de la dengue, fièvre jaune, chikungunya et Zika), *Anopheles* (vecteur de la malaria) et *Culex* (vecteur de l'encéphalite japonaise et virus West Nile).
- L'IR3535 a été moins largement étudié que les autres répulsifs. L'IR3535 20 % protège contre les moustiques du genre*Aedes* et *Culex*. Pour obtenir une durée de protection suffisamment longue contre les moustiques*Anopheles* (malaria), une concentration de 30-35% doit être utilisée. Pour les enfants < 2 ans, une concentration de 20 % est suffisante pendant la courte période où aucune autre mesure préventive (entre autres moustiquaires) n'est utilisée.
- Ces quatre répulsifs peuvent également être utilisés pour lutter contre les mouches des sables (vecteur de Leishmaniose); il ne confèrent qu'une protection modérée contre les tiques (vecteur entre autres d'encéphalite à tique et de la maladie de Lyme) et les puces; ils ne protègent pas contre les mouches tsé-tsé (vecteur de la maladie du sommeil).

Note. Les répulsifs à base d'huiles essentielles telles que la citronnelle (à ne pas confondre avec le citriodol, voir tableau), le thym, le géraniol, la menthe poivrée ou le clou de girofle, à base de vitamine B_1 ou à base de métoflurthine, qui sont disponibles par exemple sous forme de lotion, d'emplâtres ou de bracelet, ne sont pas à recommander. Pour certaines de ces préparations, un certain effet favorable temporaire contre les insectes est possible, mais on ne dispose pas de preuves suffisantes pour en recommander l'usage dans des régions endémiques. Ceci est également valable pour les répulsifs à ultrasons. La prise de suppléments en vitamine B_{12} ou d'ail n'a pas d'effet insectifuge.

Bon usage des répulsifs

Le **tableau** ci-dessous reprend quelques propriétés et instructions d'utilisation (p.ex. la fréquence d'application) de ces répulsifs. Quelques commentaires préliminaires.

- Le répulsif doit être réparti de manière uniforme sur toutes les parties du corps non couvertes. Tout contact avec les yeux, les lèvres, la bouche, les muqueuses et une peau lésée ou irritée doit être évité; les répulsifs ne peuvent pas être appliqués sur les mains. Lorsque la protection n'est plus nécessaire, il est préférable d'éliminer le répulsif avec de l'eau, certainement chez les femmes enceintes et les enfants.
- Dans des conditions chaudes et humides et par vent fort, la durée de protection est généralement plus courte et des applications plus fréquentes peuvent être nécessaires. La sueur diminue également l'efficacité du répulsif.
- Le DEET est considéré comme sûr lorsqu'il est correctement utilisé (respect de la dose, éviter le contact avec les yeux etc.). Une irritation cutanée peut toutefois survenir. Des effets toxiques sévères du DEET (entre autres convulsions, encéphalopathie) ont été décrits en cas de mauvaise utilisation (application abondante sur la peau, prise systémique, inhalation directe, contact avec les

yeux), surtout chez l'enfant. Les autres répulsifs (citriodiol, icaridine et IR3535) ont été moins étudiés mais sont considérés comme sûrs lorsqu'ils sont correctement utilisés.

- Le moment où le répulsif doit être appliqué dépend des moustiques à combattre (les moustiques *Anopheles et Culex* piquent entre le coucher et le lever du soleil, les moustiques *Aedes* piquent pendant la journée).
- En ce qui concerne les enfants et les femmes enceintes: voir tableau. Pour les jeunes enfants (de moins de 2 ans), des mesures préventives physiques contre les piqûres de moustiques telles que porter des vêtements protecteurs, utiliser des moustiquaires, séjourner dans des chambres sans moustiques, sont la pierre angulaire. L'utilisation de répulsifs n'est recommandée que si ces mesures ne peuvent être appliquées. Généralement, par précaution, l'utilisation de répulsifs est recommandée dès l'âge de 6 mois. Cependant, s'il existe un risque réel de maladies transmises par des moustiques (comme la malaria, la dengue, etc.), les répulsifs peuvent exceptionnellement être utilisés à un plus jeune âge. Ne pas appliquer les répulsifs sur le visage et les mains. Par mesure de précaution, il est recommandé aux femmes enceintes et aux jeunes enfants de rincer les restes lorsque la protection n'est plus nécessaire.
- Des données indiquent que les répulsifs à base de DEET réduisent l'effet protecteur des produits solaires (réduction d'un tiers du facteur de protection solaire ou FPS); les produits solaires n'auraient aucun effet sur l'efficacité du DEET. Par conséquent, il est recommandé de choisir un produit solaire avec un facteur de protection élevé (SPF ≥ 30), et d'appliquer d'abord le produit solaire, et seulement après que le produit solaire ait séché, le DEET.

Tableau. Quelques propriétés et instructions d'utilisation des répulsifs

Répulsif	Adultes: concentration recommandée	Quelques noms de spécialités avec concentration élevée suffisante	Fréquence de l'application	Enfants : concentration recommandée	Femmes enceintes : concentration recommandée
DEET (syn. N,N-diéthyl-méta-toluamide)	20 – 50%[1]	- Care-plus DEET® (différents dosages) ; - Mouskito Travel® (30 %) ; - Mouskito Tropical® (50%) ; - Moustimug® (20%) ; - Moustimug Tropical® (30%) ; - Moustimug Tropical Maxx® (50%) ; Parazeet Original Maximum® (50%)	- toutes les 4 à 8 heures (DEET 20-30% confère une protection pendant 4 à 6 heures ; DEET 40-50% confère une protection jusqu'à ± 8 heures) ; - en prévention de morsures de tiques: toutes les 2 à 3 heures, voir article « Maladie de Lyme »	20 – 30%	20-30% (probablement sans danger)
Citriodiol (syn. p-menthane-3,8-diol ou PMD, un extrait d'eucalyptusl); ne pas confondre avec la citronnelle	20 - 25%	- Byebugz® (30%); - Care-plus Natural® (19,2%, 30%) - Parazeet Strong® (40%)	toutes les 4 à 6 heures	20 – 25%	20 – 25% (peu de données, mais probablement sans danger)
Icaridine (syn. hydroxyéthyl isobutyl pipéridine carboxylate, picaridine ou saltidine)	20 – 25%	bv. Moskito Guard Spray® (20%)	toutes les 4 à 6 heures	20 – 25%	20 – 25% (peu de données, mais probablement sans danger)

IR3535 (syn. éthyl butylacétylaminopropionate)	dans la prévention de la malaria : 30 – 35% ; pour les autres situations : 20%	- Parazeet Kids® (20%) ; - Mouskito Repel® (20%) ; - Mouskito Repel Forte® (30%) ; - Moustimug Kids® (20%) ; - Cinq sur cinq Tropic® (35%)	toutes les 6 à 8 heures	20%	dans la prévention de la malaria : 30 – 35% ; pour les autres situations : 20% (peu de données, mais probablement sans danger)

1 Plus la concentration de DEET est élevée, plus longue est la durée d'action. Des concentrations supérieures à 50% de DEET n'augmentent pas la durée d'action de manière significative et ne sont pas recommandées.

Sources générales

– Stanczyk NM, Chen-Hussey V, Stewart SA en Logan JG. Mosquito repellents for travelers. BMJ 2015;350:h99 (doi:10.1136/bmj.h99)

– www.medecinedesvoyages.be > Maladies et vaccinations > Malaria

> Mesures antimoustiques, ou cliquez ici

> Répulsifs, ou cliquez ici

> Enfants et prévention de la malaria, ou cliquez ici

– > Avis malaria pendant un long séjour en zone tropicale, oucliquez ici https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/the-pre-travel-consultation/protection-against-mosquitoes-ticks-other-arthropods

Focus

Maladie de Lyme (mise à jour mai 2019)

La Commission belge de coordination de la politique antibiotique (BAPCOC), en concertation avec la Société Belge d'Infectiologie et de Microbiologie Clinique, a publié une recommandation sur la maladie de Lyme (syn. borréliose de Lyme ou simplement borréliose), reposant sur les données scientifiques les plus récentes. Cette recommandation a été rédigée suite à une controverse concernant la "maladie chronique de Lyme", un concept qui n'est pas clairement défini, et qui est parfois prise en charge par de longues cures d'antibiotiques, souvent avec différents antibiotiques : il n'existe aucune preuve scientifique étayant une telle approche, et l'antibiothérapie peut être à l'origine d'effets indésirables parfois graves. La recommandation (2017) est disponible sur le site Web du BABCOC. Un résumé détaillé de cette directive est paru dans lesFolia de mai 2015; ce texte est toujours d'actualité.

– La surveillance sérologique et clinique montre que le nombre de cas de maladie de Lyme est resté assez stable ces 10 dernières années.

– La prévention primaire consistant à éviter les morsures de tiques est la meilleure prophylaxie (port de vêtements protecteurs, utilisation de répulsifs). Dans la situation belge, aucune prophylaxie antibiotique n'est recommandée après une piqûre de tique.

– En cas de manifestations cliniques de la maladie de Lyme, un traitement antibiotique est toujours indiqué. Des détails sur le choix et la posologie dans les soins ambulatoires sont donnés ci-dessous.

– Pour poser le diagnostic, il est essentiel de prendre en compte le contexte clinique et épidémiologique, surtout dans les formes précoces de la maladie.

– Pour le diagnostic des formes tardives, outre les manifestations cliniques, la sérologie et l'analyse du liquide cérébrospinal (concernant la neuroborréliose) sont déterminantes.

– Chez les patients présentant des symptômes persistants attribués à la maladie de Lyme (p.ex. plus de 2 ans), il n'existe aucune preuve quant à l'utilité d'un traitement antibiotique à long terme [voir Folia mai 2016].

Focus

Prévention de la malaria (mise à jour mai 2019)

– La décision d'instaurer ou non une chimioprophylaxie en prévention de la malaria ainsi que le choix du médicament doivent se faire de manière individuelle pour chaque voyageur, en tenant compte de facteurs tels que le pays et la région de destination. Sur la carte mondiale de la malaria de 2019 du Groupe d'Etude Scientifique de la Médecine des Voyages, il y a cinq zones, allant de « pas de risque de malaria » à « risque très élevé de malaria », chacune avec une couleur qui correspond aux mesures préventives recommandées.
– La chimioprophylaxie chez les femmes enceintes ou allaitantes mérite une attention particulière.
– Le tableau indique la posologie et la durée du traitement des différents médicaments utilisés dans la prévention de la malaria (hydroxychloroquine, atovaquone + proguanil, doxycycline, méfloquine).
– Dans des cas exceptionnels, lors de voyages dans des régions à haut risque, il peut être indiqué d'avoir un traitement d'urgence à disposition ; il est alors souhaitable d'obtenir les conseils d'un spécialiste avant le départ.
– Des mesures préventives contre les piqûres de moustiques (entre autres moustiquaires et répulsifs) entre le lever et le coucher du soleil restent essentielles, même lorsqu'une prophylaxie médicamenteuse est utilisée. En ce qui concerne les répulsifs, cliquez ici.

La malaria peut mettre la vie en danger, et l'éviction des piqûres de moustiques ainsi que la chimioprophylaxie sont donc très importants lors de certains voyages. Dans des cas exceptionnels, lors de voyages dans des régions à risque, il peut également être recommandé d'avoir un traitement d'urgence à disposition ; il est alors souhaitable de consulter un spécialiste avant le départ.

Eviction des piqûres de moustiques

- Le moustique anophèle ne pique qu'entre le coucher et le lever du soleil. Les mesures suivantes contre les piqûres de moustiques sont prioritaires et efficaces: le soir, porter des vêtements clairs couvrant le plus possible les bras et les jambes; dormir sous une moustiquaire imprégnée de perméthrine ou de deltaméthrine (à moins que les fenêtres et ouvertures ne soient protégées par des moustiquaires); enduire toutes les 4 à 6 heures les parties découvertes du corps avec un insectifuge (répulsif; le mieux étudié: DEET; voir article "Bon usage des répulsifs").
- Ces mesures restent importantes, même lorsque une prophylaxie médicamenteuse est utilisée.

Chimioprophylaxie

- La chimioprophylaxie réduit fortement le risque de maladie grave due à *Plasmodium falciparum* (la variante la plus dangereuse), mais elle ne prévient ni les infections ni les accès tardifs par *P. vivax* ou *P. ovale*.
- La décision d'instaurer ou non une chimioprophylaxie et le choix du médicament doivent se faire de manière individuelle pour chaque voyageur, en tenant compte de facteurs tels que le pays et la région de destination. Sur la carte mondiale de la malaria de 2019 du Groupe d'Etude Scientifique de la Médecine des Voyages, il y a cinq zones, allant de "pas de risque de malaria" à "risque très élevé de malaria", chacune avec une couleur qui correspond aux mesures préventives recommandées (auparavant il y avait trois zones: A, B et C).
  – Pour les zones à "risque de malaria limité", les mesures anti-moustiques (par exemple l'utilisation de répulsifs, voir "Bonne utilisation des répulsifs") et *awareness* (c.-à-d. qu'en cas de fièvre, on pense à la malaria et on fait effectuer un test de malaria dans les 24 heures, et ce jusqu'à 3 mois après le retour) sont suffisantes.
  – Pour les zones à "risque de malaria modéré ou saisonnier", les mesures anti-moustiques et *awareness* sont généralement suffisantes, sauf chez les personnes présentant un risque élevé de complications liées à la malaria (jeunes enfants, personnes âgées, femmes enceintes, patients atteints d'hypo- ou d'asplénie, d'immunosuppression ou de comorbidité complexe) ou voyageant dans des conditions de voyage à risque (p.ex. nuits dans la jungle), chez lesquels la chimioprophylaxie est toutefois recommandée. Pour les zones à risque saisonnier, la chimioprophylaxie sera proposée pendant la saison des pluies.
  – Pour les zones à haut risque et très haut risque (entre autres en Afrique subsaharienne), la chimioprophylaxie est toujours indiquée en plus des mesures anti-moustiques et *awareness*.
  – Pour des avis détaillés et actualisés par pays, voir https://www.itg.be/F/conseils-de-voyages > "Choisissez un pays".
- Les **médicaments** utilisés pour la chimioprophylaxie sont les suivants.

chloroquine (plus disponible en Belgique), hydroxychloroquine, doxycycline ou l'association atovaquone + proguanil, éventuellement méfloquine. En raison de résistance, la chloroquine et l'hydroxychloroquine n'ont qu'une place très limitée. La méfloquine est de moins en moins utilisée en raison d'effets indésirables potentiels et (pour l'Indochine) en raison de la résistance. Pour la posologie et la durée du traitement, voir le tableau.

La méfloquine est de moins en moins utilisée en chimioprophylaxie, surtout lorsque la personne ne l'a jamais prise auparavant, principalement en raison des effets indésirables potentiels: insomnie et rêves anormaux (incidence > 10%); vertiges, effets indésirables psychiques (entre autres anxiété, dépression, confusion et hallucinations) (incidence 1 à 10%) et psychose, convulsions et idées suicidaires (incidence estimée à 0,01-0,02%). La méfloquine a une longue demi-vie, et des effets indésirables peuvent survenir ou persister pendant plusieurs semaines après la dernière dose. Des antécédents de troubles neuropsychiatriques constituent une contre-indication. Depuis 2014, il est obligatoire de donner une "carte d'avertissement"[2] à tous les patients qui prennent de la méfloquine. Si la méfloquine n'a jamais été utilisée auparavant, elle doit être instaurée comme test pour voir si elle est bien tolérée, et ce de préférence 2 à 4 semaines avant le départ.

- Par ailleurs, dans les zones fortement endémiques de l'Indochine (les régions frontalières de la Birmanie avec la Thaïlande et la Chine, entre la Thaïlande et le Cambodge, entre le Vietnam et le Cambodge), il faut tenir compte des pourcentages de résistance à la méfloquine supérieurs à 50%. **Femmes enceintes.** En général, il est déconseillé aux femmes enceintes d'entreprendre des voyages vers des régions où la malaria est endémique et où le risque d'infection est élevé, en particulier vers les régions où la résistance aux médicaments antimalariques plus anciens est importante. Si un voyage a tout de même lieu, une prévention maximale est recommandée, d'une part par l'utilisation de mesures préventives contre les moustiques (entre autres moustiquaires et répulsifs) et d'autre part par une chimioprophylaxie. Chez les femmes enceintes, les médicaments suivants peuvent être utilisés: chloroquine, hydroxychloroquine, méfloquine, atovaquone + proguanil. La doxycycline peut, pour des raisons impérieuses et lorsqu'aucune alternative n'est disponible, être utilisée pendant le 1er trimestre, mais elle est contre-indiquée pendant le 2ème et 3ème trimestre.[2]

En ce qui concerne la grossesse et le **choix de la prophylaxie antimalarique,** il y a lieu de tenir compte des mesures suivantes:[3]
1. *Les femmes qui sont enceintes et voyagent vers une région endémique.*
- Chloroquine, hydroxychloroquine et méfloquine: elles peuvent être utilisées quel que soit le stade de la grossesse. Aucun effet tératogène ou embryotoxique n'a été mis en évidence. Pour l'hydroxychloroquine, les données sont limitées.
- Association atovaquone + proguanil: les données disponibles n'indiquent pas de risque accru pour l'enfant à naître mais les données sont limitées, certainement pour l'atovaquone. Pour raison impérieuse et s'il n'existe pas d'alternative, cette association peut être utilisée, quel que soit le stade de la grossesse.
- Doxycycline: son utilisation pendant le 1er trimestre de la grossesse est acceptable pour des raisons impérieuses et si aucune alternative n'est disponible (aucun indice d'un effet nocif); son utilisation pendant les 2ème et 3ème trimestres est, en fonction de la source, déconseillée ou contre-indiquée, et ce en raison des effets nocifs sur le développement ultérieur des os et des dents chez le fœtus.

2. Les femmes qui tombent enceintes pendant un traitement préventif antimalarique
Aucun des médicaments antimalariques à titre préventif (chloroquine, hydroxychloroquine , méfloquine, atovaquone + proguanil, doxycycline) ne justifie d'envisager une interruption de grossesse.

- **Période d'allaitement**
  - L'utilisation par la mère d'une prophylaxie médicamenteuse contre la malaria ne protège pas l'enfant allaité.
  - Chez les femmes qui allaitent, la chloroquine, l'hydroxychloroquine, et la doxycycline (du moins utilisation à court terme, c.-à-d. < 3 semaines) peuvent être utilisées. L'expérience avec la méfloquine est limitée. Il n'y a pas d'expérience avec l'atovaquone + le proguanil (d'après certaines sources à n'utiliser que lorsque l'enfant allaité pèse 5 kg ou plus).
- Les **personnes issues de l'immigration** qui résident depuis un certain temps déjà en Belgique, sous-estiment souvent le risque de malaria lors de voyages vers leur pays d'origine : l'immunité qu'une personne immigrée a éventuellement développée antérieurement disparaît lorsqu'elle vit quelque temps (on suppose déjà après environ six mois, et certainement après une ou plusieurs années) dans un pays non endémique. Ces personnes doivent donc, comme les touristes, appliquer les mesures de protection en cas de séjour dans leur pays d'origine.
- En cas **d'apparition de fièvre jusqu'à 3 mois après un voyage en zone tropicale**, il faut toujours penser à la malaria!

Tableau 11b. Médicaments utilisés dans la prévention de la malaria[a]

	Durée de traitement	Adulte	Enfant

Sulfate d'hydroxychloroquine[b]	à partir d'une semaine avant l'arrivée jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la région endémique	400 mg **par semaine** en une prise (ou 200 mg par jour pendant 2 jours consécutifs **par semaine** pour une meilleure tolérance	à partir de 30 kg: 6,5 mg/kg **par semaine** en une prise
Association fixe atovaquone + proguanil	à partir du jour précédant l'arrivée jusqu'à 1 semaine après avoir quitté la région endémique[c]	1 compr. **par jour** (au cours du repas)	**par jour** (au cours du repas): - 5-8 kg: ½ compr. Junior - 8-10 kg: ¾ compr. Junior - 11-20 kg: ¼ compr. pour adulte ou 1 compr. Junior - 21-30 kg: ½ compr. pour adulte ou 2 compr. Junior - 31-40 kg: ¾ compr. pour adulte ou 3 compr. Junior
Doxycycline	à partir du jour précédant l'arrivée jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la région endémique	100 mg **par jour** en une prise **(contre-indiqué le 2ème et 3ème trimestres de la grossesse; emploi pendant le 1er trimestre seulement pour raison impérieuse)**	- < 8 ans: contre-indiqué - ≥ 8 ans: 1,5 mg/kg (max. 100 mg) **par jour** en une prise
Méfloquine[d]	à partir de 2 à 4 semaines avant l'arrivée jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la région endémique[e]	250 mg **par semaine** en une prise	4 à 5 mg/kg **par semaine** en une prise (préparation magistrale à base de la spécialité Lariam®) ou diviser le comprimé : 5-10 kg :1/8 compr. ; 11-20 kg :1/4 compr. ; 21-30 kg :1/2 compr.31-45 kg :3/4 compr. ; > 45 kg :1 compr.)

[a] Pour la carte mondiale de la malaria de l'Organisation Mondiale de la Santé, voir https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/MalariaWorld2019.jpg

[b] Seulement dans les régions où il n'y a pas de résistance à la chloroquine

[c] Si la prise de l'association atovaquone + proguanil ne débute que durant le séjour dans une région où la malaria est endémique ou si la prise a été interrompue, il convient de continuer à la prendre jusqu'à 4 semaines (et non pas 7 jours) après avoir quitté la région endémique.

[d] Depuis 2014, une "carte de surveillance du patient" doit être transmise à tout patient prenant de la méfloquine. Les coordonnées du médecin s'y retrouvent également, utiles en cas d'effets indésirables.

[e] Cette recommandation a pour objectif de détecter les effets indésirables de la méfloquine et d'atteindre des taux plasmatiques suffisants. Si ce délai de 2 à 4 semaines n'est plus possible, le traitement doit quand même être débuté le plus rapidement possible. Au besoin, la méfloquine peut être prise à raison d'1 comprimé par jour pendant les trois jours précédant le départ, puis 1 comprimé par semaine.

Sources générales

Site Web de l'Institut de Médecine Tropicale:

– www.medecinedesvoyages.be > Maladies et vaccinations > Malaria (paludisme) (plusieurs documents).

– https://www.itg.be/F/conseils-de-voyages/votre-sante-durant-le-voyage

Sources spécifiques

1 https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/NNOODMAL.pdf

2 Carte d'avertissement Lariam® disponible en cliquant sur le "triangle orange" en regard de la spécialité Lariam® (méfloquine) dans le Répertoire ou directe via https://www.afmps.be/sites/default/files/downloads/Lariam%20patient%20FR.pdf

3 http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nzwangerschap.pdf; Drugs in pregnancy and lactation (G. Briggs en R. Freeman; 11ème édition; version en ligne); http://lecrat.fr; Lareb: geneesmiddelen bij zwangerschap (https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/)

4 https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/FR_chap%2010%20-%20Gross%20-%20NEW%202016relu.pdf ; Drugs in pregnancy and lactation (G. Briggs en R. Freeman; 11ème édition; version en ligne); http://lecrat.fr; Lareb: geneesmiddelen bij borstvoeding (https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/)

Focus

Diarrhée du voyageur (mise à jour mai 2019) (cet article n'est plus à jour)

19/02/2026 : le présent article n'est plus à jour. Pour obtenir les dernières infos de l'Institut de médecine tropicale à ce sujet, rendez-vous sur https://artsen.wanda.be/en/a-z-index/travellers-diarrhoea/

La diarrhée du voyageur, souvent d'origine bactérienne en région tropicale, est désagréable mais ne met que rarement la vie en danger.

Prévention
– En faisant attention à ce que l'on mange et à ce que l'on boit et en respectant une hygiène élémentaire des mains, on diminue le risque d'infections.
– Une prophylaxie antibiotique est toujours à déconseiller.
– L'usage préventif de probiotiques n'est pas suffisamment étayé.
– Il est préférable d'arrêter l'utilisation chronique d'IPP lors de voyages en pays tropical.

Traitement
– La priorité est donnée à **la compensation de la perte hydrique**.
En cas de diarrhée accompagnée de symptômes d'alarme (c.-à-d. (1) selles liquides au moins trois fois sur 24 heures et (2) soit fièvre > 38,5°C, soit une diarrhée mucopurulente soit une diarrhée sanguinolente, soit de fortes crampes abdominales), des antibiotiques peuvent être utilisés en auto-traitement dans certaines circonstances, mais un usage restrictif est recommandé pour éviter l'apparition et la propagation de germes multirésistants. La prescription d'un antibiotique pour l'auto-traitement de la diarrhée du voyageur doit en principe être limitée aux voyageurs qui effectuent un voyage d'au moins 16 jours en Asie ou en Afrique. Font exception à cette règle des 16 jours, les voyageurs du sous-continent indien. Dans certains groupes à risque les voyageurs doivent toujours être munis d'antibiotiques à utiliser en cas d'urgence pendant le voyage (indépendamment de la destination et de la durée du voyage). L'azithromycine (1 g en une seule prise chez l'adulte) est toujours l'antibiotique de premier choix. Si les symptômes ne s'améliorent pas dans les 48 heures, il faut faire appel à une aide médicale. Le lopéramide est contre-indiqué dans ce type de diarrhée.
– Dans la **diarrhée incommodante sans symptômes d'alarme**, les antibiotiques n'ont pas de place; le lopéramide peut alors être envisagé comme traitement de confort.
– Les preuves de l'utilisation thérapeutique des probiotiques sont insuffisantes.

La diarrhée du voyageur est un problème fréquent et désagréable, mais ne mettant que rarement la vie en danger. Il s'agit le plus souvent (contrairement aux gastro-entérites le plus souvent d'origine virale dans nos régions) d'une infection bactérienne, plus rarement d'une infection virale ou parasitaire.

Prévention

- En faisant attention à ce qu'ils mangent et à ce qu'ils boivent, les voyageurs peuvent limiter l'ingestion de micro-organismes pathogènes et diminuer le risque de diarrhée sévère. Une hygiène élémentaire des mains diminue également le risque d'infections. Pour plus de détails, nous renvoyons aux "Sources générales".
- L'administration préventive de probiotiques n'est pas recommandée, les preuves d'efficacité étant insuffisantes[1]
- Une prophylaxie antibiotique est toujours à déconseiller.
- L'Institut de Médecine Tropicale (IMT) conseille de limiter l'usage d'IPP, ou de l'éviter si possible, en cas de voyages en région tropicale. Étant donné qu'ils augmentent le pH gastrique, les IPP sont en effet associés à un risque accru d'infections gastro-intestinales [voir aussi les Folia de novembre 2016].

Traitement

Diarrhée accompagnée de symptômes d'alarme (dysentérie aiguë)

Dans la diarrhée accompagnée de symptômes d'alarme (dysenterie aiguë), il s'agit de (1) selles liquides au moins trois fois sur 24 heures et (2), soit de la fièvre > 38,5°C, soit une diarrhée mucopurulente, soit une diarrhée sanguinolente, soit de fortes crampes abdominales.

- La **compensation de la perte hydrique** reste prioritaire. Pour les nourrissons et les jeunes enfants, les personnes âgées et les

personnes atteintes de maladies chroniques comme le diabète, la prévention de la déshydratation par une solution de réhydratation orale est préférable; pour les autres personnes, tout liquide non infecté est adéquat (par exemple soupe, thé, jus de fruits, éventuellement accompagné de biscuits salés ou de chips).

Informations dans le Répertoire à propos de la réhydratation:
– Les solutions de réhydratation orale peuvent être préparées à partir de sachets de poudre disponibles en pharmacie. Ils contiennent un mélange d'hydrates de carbone et de sels, qui doit être ajouté à une quantité déterminée d'eau.
– En prévention de la déshydratation en cas de diarrhée (nourrissons et jeunes enfants, personnes âgées, personnes atteintes d'une affection chronique comme le diabète), ces solutions de réhydratation orale peuvent être indiquées. Pour la prévention de la déshydratation chez les nourrissons de moins d'un an, 10 ml/kg de solution de réhydratation orale peuvent être administrés par épisode de défécation liquide ; chez les enfants de plus d'un an et chez l'adulte, une telle prévention est généralement inutile et il est conseillé de boire souvent (soupe, thé, ...).
– Dans le traitement de la déshydratation modérée (perte de 5% du poids corporel en eau), 50 à 75 ml/kg sont administrés par petites quantités régulières sur une période de 4 à 6 heures. Après réhydratation, l'alimentation normale peut être reprise, et tant que la diarrhée persiste, 10 ml/kg peuvent être administrés par épisode de défécation liquide.
– En cas de déshydratation sévère (perte > 5% du poids corporel en eau), ou en cas d'échec de la réhydratation orale, une réhydratation parentérale peut être nécessaire, ce qui est plus souvent le cas chez les nourrissons.

- Des **antibiotiques** peuvent être utilisés en auto-traitement dans certaines circonstances, mais une utilisation restrictive est recommandée car c'est un facteur de risque pour développer le portage et la propagation de germes multirésistants. Si les symptômes ne s'améliorent pas dans les 48 heures, il faut faire appel à une aide médicale (éventuellement plus tôt chez les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées).

  Les recommandations du « Groupe d'étude Scientifique de Médecine du Voyage de Belgique » (en collaboration avec l'Institut de Médecine Tropicale (IMT) et nombre d'autres cliniques de voyage) concernant l'usage des antibiotiques dans l'auto-traitement de la diarrhée du voyageur, ont été modifiées en 2016, dans le but de parvenir à un usage plus restrictif des antibiotiques. L'appel à un usage plus limité des antibiotiques en cas de diarrhée du voyageur s'explique par les preuves de plus en plus nombreuses que l'(auto-)traitement antibiotique de la diarrhée du voyageur constitue un facteur de risque important pour le portage et la propagation de bactéries multirésistantes telles que *Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) [voir l'étude COMBAT néerlandaise publiée en 2016[2,3]].

  – La prescription d'un antibiotique pour l'auto-traitement de la diarrhée du voyageur doit en principe être limitée aux voyageurs suivants.
    - Les voyageurs qui effectuent un voyage d'au moins 16 jours en Asie ou en Afrique.
    - Les voyageurs du sous-continent indien, même lors de voyages courts.

      Le sous-continent indien est la région en Asie du Sud où se situent l'Inde, le Bangladesh, le Pakistan, le Sri Lanka, ainsi que des parties du Népal, du Bhoutan, du Myanmar et de la Chine.

    - Les voyageurs qui appartiennent aux groupes à risque suivants (indépendamment de la destination et de la durée du voyage):
      – les voyageurs aventureux (longue durée, altitude élevée, dans la jungle);
      – les patients immunodéprimés (p.ex. hémopathies malignes, traitement immunosuppresseur...);
      – les patients présentant une comorbidité (p.ex. diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque);
      – les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans;
      – les femmes enceintes.
  – L'antibiotique de premier choix est toujours l'azithromycine. La posologie chez l'adulte (y compris chez la femme enceinte, et ce durant toute la période de grossesse, et chez les femmes qui allaitent[4-6]) est de 1 g en une seule prise; chez l'enfant, la posologie est de 10 mg/kg une fois par jour, pendant 3 jours. L'usage de quinolones en cas d'auto-traitement de la diarrhée du voyageur est donc abandonné.

    - La diarrhée du voyageur n'est pas mentionnée comme indication dans le RCP des spécialités belges à base d'azithromycine.
    - L'abandon des quinolones s'explique entre autres par des données qui suggèrent qu'un usage préalable de quinolones rend les patients plus sensibles aux infections invasives par *Salmonella* et *Campylobacter*.

- Le lopéramide est contre-indiqué en cas de dysenterie aiguë. D'autres médicaments antidiarrhéiques ne sont pas recommandés : leur utilité n'a pas été prouvée et ils sont parfois à l'origine de retards dans l'instauration d'un traitement adéquat.

- L'usage thérapeutique de probiotiques n'est pas conseillé en raison du manque de preuves quant à leur efficacité.

Diarrhée incommodante sans symptômes d'alarme

Dans la diarrhée incommodante sans symptômes d'alarme, il s'agit d'une diarrhée aqueuse fréquente sans fièvre notable et sans la présence de sang dans les selles.

- La principale mesure consiste à **compenser la perte hydrique**: voir plus haut.
- Les **antibiotiques** n'ont **pas** de place.
- Comme traitement de confort, le **lopéramide** peut être envisagé.

> En ce qui concerne le lopéramide, la posologie conseillée par l'IMT est de 2 mg après chaque selle molle, jusqu'à maximum 8 mg par jour chez l'adulte (cette posologie est donc plus faible que celle mentionnée dans les RCP). Le lopéramide peut être utilisé pendant trois jours maximum. Chez les enfants, l'usage du lopéramide doit être très restrictif ; il est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans et à déconseiller chez les enfants de moins de 6 ans.
> L'expérience avec le lopéramide en période de grossesse est limitée. Vu sa faible résorption, Briggs[4] et Lareb[7] considèrent que le risque pour le fœtus est probablement minime. Chez les femmes allaitantes, les quelques données disponibles ne révèlent pas d'effets néfastes chez le nourrisson (Briggs[4], Lareb[8])

- L'usage thérapeutique de probiotiques n'est pas conseillé en raison du manque de preuves quant à leur efficacité[1].

Note. Dans de rares cas, la diarrhée peut être due à une infection par *Entamoeba histolytica* (dysentérie amibienne) ou par *Giardia lambilia* (giardiase). En ce qui concerne la dysenterie amibienne, l'auto-traitement (métronidazole, suivi de paromycine) peut être utile pour les voyageurs aventuriers ou ceux qui font de longs voyages [pour plus de détails, nous renvoyons aux "Sources générales].

Sources générales

Site Web de l'Institut de Médecine Tropicale

– www.medecinedesvoyages.be > Destinées aux experts > Consensus meeting > 2016 (terme de recherche: "diarrhea").

– www.medecinedesvoyages.be > Maladies et vaccinations > Diarrhée du voyageur > Informations générales (ou cliquerici).

Sources spécifiques

1 Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, DuPont HL et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. Journal of Travel Medicine 2017;24:S63-S80 (doi:10.1093/jtm/tax026)

2 Arcilla MS et al. Import and spread of extended-spectrum β-lactamaseproducing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Infect Dis 2017;17(1):78-85 (doi: 10.1016/S1473-3099(16)30319-X)

3 International travel and antimicrobial resistance. Drug and Therapeutics Bulletin 2017;55(3):5 (doi:10.1136/dtb.2017.1.0447).

4 Briggs GG and Freeman RK. A Reference Guide To Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation. 11ème édition (version électronique

5 https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC_Macroliden_en

6 https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/#TOC_Macroliden_en1

7 https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC_Antidiarrhoica

8 https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/#TOC_Antidiarrhoica1

Focus

Mal des transports (mise à jour mai 2019)

Chez les personnes très sensibles au mal des transports, un traitement médicamenteux préventif peut être envisagé. Les antihistaminiques H_1 sédatifs diménhydrinate, méclozine ou diphenhydramine, et le dérivé de la pipérazine cinnarizine constituent généralement le traitement de premier choix, mais leur utilité est limitée par les effets sédatifs et anticholinergiques. Les antihistaminiques H_1 "peu sédatifs" ainsi que la dompéridone et le métoclopramide sont inefficaces.
L'utilisation de médicaments contre le mal des transports est déconseillée chez les enfants de moins de 2 ans.
Pour les médicaments ayant l'indication "mal des transports" dans le RCP (cinnarizine, diménhydrinate, méclozine), la posologie est mentionnée dans le Tableau.

Le mal des transports se caractérise par des nausées, des vomissements, de la pâleur, des vertiges, de la somnolence, de la transpiration et de la salivation. La sensibilité au mal des transports diminue lors de voyages fréquents et réguliers, et diminue aussi avec l'âge (incidence la plus élevée entre l'âge de 2 et 12 ans).

Mesures préventives non médicamenteuses

Les mesures préventives non médicamenteuses comprennent entre autres: choisir le moyen de transport le plus stable (à l'avant de la voiture (bus), entre les ailes de l'avion, au milieu du navire), modérer la consommation de nourriture et d'alcool, respirer suffisamment d'air frais.

Traitement médicamenteux préventif

Chez les personnes très sensibles au mal des transports, un traitement médicamenteux préventif peut être envisagé. En Belgique, les médicaments proposés dans le mal des transports sont disponibles en vente libre, et il est important de bien informer les patients des risques. L'utilisation simultanée de plusieurs préparations contre le mal des transports est déconseillée.

- Les **antihistaminiques H_1 sédatifs** diménhydrinate, méclozine et diphenhydramine constituent généralement le traitement de premier choix. En Belgique, les spécialités à base de diménhydrinate et de méclozine ont l'indication "mal des transports" dans les RCP, alors que la diphenhydramine ne l'a pas. L'utilité des antihistaminiques H_1 sédatifs est souvent limitée par leurs effets anticholinergiques (entre autres sécheresse buccale et oculaire, troubles de l'accommodation, rétention urinaire) et leurs effets sédatifs. Une stimulation paradoxale, avec entre autres de l'insomnie et de la nervosité, peut survenir chez l'enfant. Le choix de l'antihistaminique H_1 est déterminé entre autres en fonction de la durée d'action (voir Tableau) et des effets sédatifs (encore plus prononcés avec la diphenhydramine et le diménhydrinate). La prudence s'impose chez les enfants et les personnes âgées qui sont plus sensibles aux effets indésirables des antihistaminiques H_1 ; il faut certainement les éviter chez les enfants de moins de deux ans. Les effets sédatifs et anticholinergiques sont renforcés lors de la prise d'autres médicaments ayant un effet sédatif (ainsi que d'alcool!) ou un effet anticholinergique.
- La **cinnarizine**, un dérivé de la pipérazine aux propriétés antihistaminiques H_1, est également proposée comme premier choix dans le mal des transports (la spécialité Stugeron® a le mal des transports comme indication dans le RCP). Il n'est pas prouvé que la cinnarizine soit plus efficace que les antihistaminiques H_1 sédatifs. La cinnarizine présente les effets indésirables anticholinergiques et sédatifs des antihistaminiques H_1 sédatifs et peut dans de rares cas provoquer des symptômes extrapyramidaux.
- La **bromhydrate de scopolamine** (syn. hyoscine), un anticholinergique, est parfois utilisée sous forme de dispositif transdermique pour le mal des transports, mais ce n'est pas un premier choix. Il convient de tenir compte de ses effets indésirables anticholinergiques prononcés (en particulier risque de confusion et d'hallucinations chez les personnes âgées), ainsi que des contre-indications qui en résultent (entre autres glaucome à angle fermé, prostatisme). Un dispositif transdermique à base de scopolamine n'est pas disponible en Belgique, mais est commercialisé à l'étranger (p.ex. Scopoderm TTS® aux Pays-Bas et en France). Les dispositifs transdermiques à base de scopolamine sont contre-indiqués avant l'âge de 18 ans ; ils doivent être appliqués de 6 à 15 heures avant le voyage et ont une longue durée d'action (environ 72 heures).
- Les **antihistaminiques H_1 peu sédatifs** et les **gastroprocinétiques** métoclopramide et dompéridone ne sont pas efficaces en cas de mal des transports.

Tableau. Posologie des médicaments utilisés dans le mal des transports ayant l'indication "mal des transports" dans les RCP (source: RCP)

	Durée d'action	Moment de l'administration	Posologie adulte	Posologie enfant

Cinnarizine (Stugeron® compr. 25 mg, gouttes 75 mg/ml (1 ml = 25 gouttes)	6 heures	au moins ½ heure avant le départ	1 comprimé ou 8 gouttes	à utiliser à partir de l'âge de 6 ans • *6 – 12 ans: ½ comprimé ou 4 gouttes* • *≥ 13 ans: 1 comprimé ou 8 gouttes*
Diménhydrinate (R Calm Dimenhydrinate® compr. 50 mg)	4 heures	1 heure avant le départ	1 comprimé (max. 4 comprimés par 24 heures)	à utiliser à partir de l'âge de 2 ans • *2 – 8 jaar: ¼ comprimé (max. 1 comprimé par 24 heures)* • *8 – 12 jaar: ½ comprimé (max. 2 comprimés par 24 heures)*
Méclozine (Agyrax® (temporairement indisponible depuis mars 2018), Postafene® (retiré du marché en janvier 2019, compr. 25 mg)	24 heures	1 heure avant le départ	1 à 2 comprimés	à utiliser à partir de l'âge de 12 ans • *> 12 ans: 1 à 2 comprimés*

Sources générales

– www.medecinedesvoyages.be > Destinées aux experts > MEDASSO (version 2016-2017, chapitre 9) ou cliquez ici

– https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/reisziekte

– Martindale – The Complete Drug Reference, version électronique (dernière consultation le 19/03/2018)

Focus

Produits solaires (mise à jour mai 2019)

– Les produits solaires, s'ils protègent suffisamment contre les UVA et les UVB, et lorsqu'ils sont combinés avec les mesures générales (entre autres limiter l'exposition au soleil pendant les heures de midi en été), peuvent prévenir les coups de soleil et éventuellement ralentir le vieillissement cutané, et (bien qu'il n'existe pas de preuves scientifiques solides) réduire le risque de cancer de la peau.
– Il convient de choisir des produits solaires avec une protection suffisante contre les UVA et les UVB : (1) SPF ≥ 15 pour un adulte (plus élevé chez les enfants et les personnes à la peau claire, et en cas d'exposition importante !) et (2) le symbole UVA (encerclé) doit être mentionné sur l'emballage. Il est important d'appliquer le produit solaire en quantité suffisante et suffisamment fréquemment, de préférence 15 à 30 minutes avant l'exposition au soleil. Les produits solaires ne bloquent jamais complètement les rayons UV, et leur utilisation ne peut pas être une raison pour prolonger l'exposition au soleil.
– Si le répulsif DEET doit également être appliqué, il est recommandé d'appliquer d'abord le produit solaire, puis le DEET.

Une exposition "saine" au soleil est souhaitable, entre autres pour assurer une synthèse adéquate de vitamine D. Un certain nombre de changements dans le comportement de la population occidentale (p. ex., des voyages plus fréquents vers des régions ensoleillées, l'idée erronée selon laquelle la peau bronzée est un signe de bonne santé) font que bien plus de personnes s'exposent de nos jours de façon répétée et prolongée au soleil. Une telle exposition a cependant des conséquences néfastes.

- Apparition de coups de soleil et de rougeurs de la peau (érythème): surtout provoqués par les rayons UVB (longueur d'onde de 290-320 nm).
- Vieillissement prématuré de la peau: surtout provoqué par les rayons UVA (longueur d'onde de 320-400 nm).
- Apparition de cancers de la peau et de cataracte, et dépression du système immunitaire: provoqués tant par les rayons UVA que UVB.

Limiter l'exposition au soleil durant les heures de midi en été, et porter à ces moments-là des vêtements protecteurs sont des mesures de précaution importantes. Les produits solaires qui protègent suffisamment contre les rayons UVA et UVB peuvent aider à prévenir les coups de soleil et pourraient ralentir le vieillissement de la peau. Bien que l'on ne dispose pas de preuves définitives démontrant qu'elles diminuent le risque de cancer de la peau, ce manque de preuves ne doit pas être une raison de ne pas utiliser de produits solaires.

Une *Cochrane Review* de 2016 a sélectionné une seule étude : dans cette étude de faible qualité, l'utilisation régulière de produits solaires n'avait aucun effet sur l'incidence du cancer de la peau (carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde).[1]

Degré de protection et étiquetage des produits solaires

- Dans l'Union européenne, les produits solaires sont disponibles en tant que "cosmétiques" (c.-à-d. qu'ils ne sont pas autorisés en tant que "médicaments"). Quatre degrés de protection sont prévus: "faible protection", "protection moyenne", "haute protection" et "très haute protection" (voir Tableau 1).
  – Le degré de protection anti-UVB est exprimé par l'indice protecteur ou la valeur "SPF" (*Sun Protecting Factor*): il s'agit du rapport entre le temps pour voir apparaître un érythème minimal sur une peau protégée par un produit solaire, et le temps pour voir apparaître un érythème équivalent sur une peau non protégée, ceci étant constaté dans des conditions de laboratoire.

    Il existe une linéarité avec le SPF en ce qui concerne la protection solaire contre les coups de soleil (un produit avec un SPF de 30 protège deux fois mieux contre les coups de soleil qu'un produit avec un SPF de 15), mais il n'est pas établi que ce soit également le cas pour la protection contre les autres effets nocifs des rayons du soleil. Le pourcentage de rayons UV absorbés ne diffère pas tant que cela avec l'augmentation du SPF (93 % avec SPF=15 et 97 % avec SPF=30) et le bénéfice attendu en termes de rayons UV encore absorbables diminue avec des valeurs de SPF plus élevées. Pour les peaux adultes normales, une valeur SPF de 15 à 25 sera généralement suffisante.

  – Le symbole UVA (encerclé) sur l'étiquette signifie que l'indice de protection anti-UVA correspond à au moins 1/3 de l'indice de protection anti-UVB. On admet qu'un tel rapport est nécessaire pour une protection optimale.
- Aux Etats-Unis, tous les produits solaires sont autorisés en tant que "médicaments". L'étiquetage des produits solaires aux Etats-Unis diffère de celui de l'Union européenne.

Le label "Broad Spectrum SPF [*value*]" indique que la protection contre les UVA est proportionnelle à la protection contre les UVB, c'est-à-dire que plus la valeur du SPF est élevée, plus la protection contre les UVA et les UVB est élevée. Les produits étiquetés "Broad Spectrum" + SPF ≥ 15 peuvent affirmer qu'ils "réduisent le risque de cancer de la peau et de vieillissement prématuré lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec d'autres mesures de protection solaire". Les produits ne portant pas le label "Broad Spectrum" et avec un SPF compris entre 2 et 14 peuvent uniquement affirmer qu'ils peuvent "réduire le risque de coups de soleil".[2]

Tableau 1. Etiquetage des produits solaires dans l'Union européenne

Degré de protection	Indice de protection anti-UVB (SPF)	Indice de protection anti-UVA
Faible protection	6 ou 10	UVA (encerclé)
Protection moyenne	15 ou 20 ou 25	UVA (encerclé)
Haute protection	30 ou 50	UVA (encerclé)
Très haute protection	50+	UVA (encerclé)

Choix du produit solaire

- Il convient de toujours choisir un produit avec protection contre les rayons UVA et UVB.
- Le choix d'un produit solaire tiendra compte notamment:
  - du type de peau: les peaux claires qui brûlent rapidement, ont besoin d'un produit à protection plus élevée que les peaux mates;
  - de l'âge: les enfants ont toujours besoin au moins d'un produit à "haute protection" ; on évitera l'exposition directe au soleil des bébés et des jeunes enfants;
  - du degré d'exposition: en cas d'exposition extrême, par exemple sous les tropiques ou à haute altitude, ou en cas d'exposition importante, par exemple, sur la plage ou en cas d'activité extérieure de longue durée, il est nécessaire d'opter pour une protection plus élevée qu'en cas d'exposition modérée en fin d'après-midi par exemple. La réflexion des rayons UV par la neige et l'eau augmente également le degré d'exposition.
- On évitera de préférence les produits solaires contenant des parfums, étant donné le risque de photodermatoses.

Comment utiliser correctement les produits solaires ?

- Il est important d'appliquer les produits solaires en quantité suffisante (2 mg/cm², soit environ 6 cuillères à café de lotion ou environ 36 g pour la protection du corps entier d'un adulte moyen), de préférence 15 à 30 minutes avant l'exposition au soleil. Si la quantité appliquée est moindre, la protection diminue fortement.
- L'application des produits solaires (y compris les produits " waterproof ") doit être renouvelée toutes les deux heures, surtout par exemple après avoir nagé, ou en cas de travaux au soleil, de transpiration ou de frottement avec les vêtements. Jusqu'à 90% des rayons UV traversent les nuages légers; la protection est donc également indiquée les jours d'été légèrement nuageux.
- Les produits solaires ne bloquent jamais complètement les rayons UV, et leur usage ne doit pas être une raison pour prolonger l'exposition au soleil.
- Certaines données indiquent que les répulsifs à base de DEET diminuent l'effet protecteur des produits solaires (diminution d'un tiers de la valeur du SPF); les produits solaires n'auraient pas d'effet sur l'efficacité de DEET. Par conséquent, il est recommandé d'opter pour un produit solaire avec un facteur de protection élevé (SPF ≥ 30), et d'appliquer d'abord le produit solaire et d'attendre qu'il ait séché pour appliquer ensuite le DEET.
- Une peau bronzée (par le soleil ou le banc solaire) ne protège que très peu contre les rayons UVB (comparable à un SPF de 2 ou 3) et pas du tout contre les rayons UVA. Une peau bronzée doit donc elle aussi être protégée.

Remarques supplémentaires

- Les rayons UV d'un banc solaire sont au moins aussi nocifs pour la peau que ceux du soleil. L'utilisation de produits solaires sous le banc solaire peut donner un faux sentiment de sécurité. Les séances de bronzage sur un banc solaire sont déconseillées.
- Selon l'emballage, les produits solaires peuvent être conservés au maximum 1 an après ouverture. Cependant, l'organisation de consommateurs "Test Achats" a constaté que les crèmes solaires testées avaient conservé leur protection contre les UVA et les UVB, même après deux ans. Test Achats recommande de décider, sur base de facteurs tels que l'odeur et l'apparence, si la crème solaire peut encore être utilisée plus d'un an après son ouverture ; si après l'avoir appliqué, on attrape néanmoins rapidement un coup de soleil, il est préférable de ne plus l'utiliser.[3] [N.d.l.r.: noter que les produits solaires doivent toutefois être tenus à l'abri du soleil, pour éviter la dégradation des filtres solaires et la formation de métabolites nocifs par les UV. Sinon, ces produits ne peuvent plus être utilisés, même si la date de péremption n'est pas encore atteinte.]

Sources générales

– www.soleilmalin.be ("Soleil Malin" est une initiative de DETIC, COMEOS, du SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement et du CRIOC. Avec le soutien de la RTBF.)

– Commission Recommendation of 22 september 2006 on the efficacy of sunscreen products and the claims made relating thereto (notified under document number C(2006) 4089) (2006/647/EC). *Official Journal of the European Union* (L 265, blz. /39-43, – nummer van 26/09/2006). Via http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:265:0039:0043:en:PDF

– Informations de l'Organisation Mondiale de la Santé, sur www.who.int/uv

– Informations de "Cancer Research UK", sur www.sunsmart.org.uk

– Hexsel CL, Bangert SD, Hebert AA en Lim HW. Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:316-23

Sources spécifiques

1 Sánchez G, Nova J, Rodriguez-Hernandez AE, Medina RD, Solorzano-Restrepo C, Gonzalez J, Olmos M, Godfrey K, Arevalo-Rodriguez I. Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 7. Art. No.: CD011161. DOI: 10.1002/14651858.CD011161.pub2

2 https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingOver-the-CounterMedicines/ucm258468.htm

3 www.test-achats.be/action/espace-presse/communiques-de-presse/2017/zonnecreme

Nouveautés médicaments

Informations récentes avril 2019

Nouveautés en médecine spécialisée
- ibuprofène par voie intraveineuse
- reslizumab
- vortioxétine

Suppressions
- cinchocaïne + diphenhydramine + nicotinamide crème
- enfurvitide
- éthylmorphine + guaïfénésine

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

Nouveautés en médecine spécialisée

ibuprofène IV (Ibuprofen B. Braun®)

Positionnement et avis du CBIP. L'ibuprofène est maintenant aussi commercialisé sous forme de solution pour administration par voie intraveineuse (IV) (**Ibuprofen B. Braun®**, chapitre 9.1.1.2) dans la douleur modérée aiguë si d'autres voies d'administration ne sont pas possibles. Par rapport au paracétamol ou au kétorolac par voie intraveineuse, l'ibuprofène semble agir plus rapidement. Ses effets indésirables sont similaires au kétorolac. L'administration parentérale d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) a une place limitée, principalement dans la douleur post-opératoire et la colique néphrétique.

Indication selon le RCP L'ibuprofène par voie intraveineuse a pour indication "le traitement symptomatique à court terme de la douleur modérée aiguë chez l'adulte si l'administration par voie intraveineuse est cliniquement justifiée, lorsque les autres voies d'administration ne sont pas possibles".

Efficacité[1-7]

L'ibuprofène IV a été comparé au paracétamol IV et au kétorolac IV dans quelques petites études dans la colique néphrétique et en périopératoire. Dans ces indications, l'ibuprofène a agi plus rapidement que le paracétamol et le kétorolac. Parmi ces études, certaines ont montré que la supériorité de l'ibuprofène se maintenait dans le temps (jusqu'à 12h). En périopératoire, l'ibuprofène a permis de diminuer le recours à une médication de secours par rapport au paracétamol et au kétorolac.

Innocuité

- Les contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses attendus sont ceux des AINS (voir chapitre 9.1.). En particulier, la prudence est conseillée chez les personnes âgées et en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (réduction de la dose); l'ibuprofène IV est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère. Il faut veiller à une hydratation correcte du patient.[8]
- Dans les études comparatives avec le kétorolac, le taux d'effets indésirables était similaire.[1,2]

Posologie. 600 mg IV toutes les 6 à 8 heures.

Coût. 3,7 € pour un flacon de 600mg, non remboursé (situation au 1er avril 2019).

reslizumab (Cinqaero®)

Positionnement et avis du CBIP. Le reslizumab (Cinqaero®, ▼ chapitre 4.1.10) est, comme le mépolizumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'interleukine-5. Le reslizumab est, comme le mépolizumab et le benralizumab, utilisé dans l'asthme sévère persistant avec un taux élevé d'éosinophiles chez les adultes qui ne répondent pas à un traitement d'entretien classique à doses élevées. Chez des patients présentant un asthme à éosinophiles sévère, il ne présente qu'une efficacité modeste sur les exacerbations de l'asthme et n'a pas été comparé aux autres traitements dans cette indication. Son profil d'effets indésirables est encore mal connu et un risque de cancers n'est pas exclu. Compte tenu des incertitudes concernant son efficacité et sa sécurité à long terme et de son coût très élevé, la place du reslizumab dans le traitement de l'asthme semble être très limitée.

Innocuité

- L'effet indésirable le plus fréquent est une augmentation transitoire des CPK. Des myalgies et réactions d'hypersensibilité jusqu'au choc anaphylactique peuvent survenir. Des cancers ont été décrits, principalement cutanés, déjà après 6 mois de traitement; un lien de causalité n'est à ce jour ni exclu ni prouvé. On ne dispose pas de données au-delà de 52 semaines de suivi. La *Food and Drug Administration* américaine (FDA) estime que le rapportage des effets indésirables avec le reslizumab manque de rigueur et de précision, avec comme conséquence une possible sous-estimation des effets indésirables.
- Il n'y a pas d'adaptation de posologie à prévoir en cas d'insuffisance rénale ou hépatique ni chez les personnes âgées.
- Le risque d'interactions médicamenteuses semble limité. [9-12]

Coût. Environ 1000€/mois remboursé en

vortioxétine (Brintellix®)

Positionnement et avis du CBIP. La vortioxétine (**Brintellix®▼** chapitre 10.3.5.) est un antidépresseur au mécanisme d'action "multimodal". Il ne présente pas de plus-value démontrée par rapport aux autres antidépresseurs, et son profil de sécurité à long terme n'est pas connu. En cas de dépression modérée à sévère , les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) ou les antidépresseurs tricycliques (ATC) sont le premier choix médicamenteux (voir aussi Folia juillet 2018). Si la première option n'est pas suffisamment efficace ou est mal tolérée, des alternatives mieux étudiées que la vortioxétine sont à envisager. Son coût, entièrement à charge du patient (au 1er avril 2019), est nettement plus élevé que la majorité des antidépresseurs.

La vortioxétine est un nouvel antidépresseur dont le mécanisme d'action n'est pas précisément connu. Il modulerait l'activité des récepteurs de la sérotonine et inhiberait son transporteur. Il modulerait aussi l'activité d'autres neurotransmetteurs. Il présente une activité principalement sérotoninergique, ce qui l'apparente aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS).

Indication selon le RCP: "traitement des épisodes dépressifs majeurs de l'adulte".

Efficacité

- La vortioxétine est globalement plus efficace que le placebo dans des études majoritairement à court terme (6-8 semaines).
- Elle n'a pas été comparée directement aux ISRS ou aux ATC, qui sont recommandés en première intention dans la dépression majeure. Des comparaisons directes et indirectes ne montrent pas de plus-value par rapport aux antidépresseurs utilisés habituellement.

- La vortioxétine a été comparée directement à l'agomélatine et semble plus efficace et mieux tolérée. Elle a aussi comparée à la venlafaxine et a été démontrée non-inférieure.[13]
- Des comparaisons indirectes ont été faites avec la venlafaxine, le citalopram, l'escitalopram, la duloxétine, le bupropion et la sertraline, sans différence démontrée sur le taux de rémissions. [13,14]
- Une revue systématique de 2017 (*Cochrane Review*) a trouvé 7 études versus Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de Noradrénaline (ISRN) qui n'ont pas montré de différence sur le taux de réponse, de rémission ou le taux d'arrêt de traitement. La vortioxétine était moins efficace que la duloxétine mais mieux tolérée. Ces preuves sont de très faible qualité. [15,16]
- Une étude versus placebo et duloxétine a montré une amélioration non cliniquement pertinente sur un score cognitif : sur un score de départ de 43, la vortioxétine n'a amélioré le score que de 1,7 point versus placebo et 0,5 point par rapport à la duloxétine.[13,17]

- La *Haute Autorité de Santé* française (HAS) a conclu à une absence d'amélioration du service médical rendu[19]
- Le *National Institute for Health and Care Excellence* britannique (NICE) positionne la vortioxétine comme alternative possible après l'échec de 2 autres antidépresseurs. [14]

Innocuité

- Le profil d'effets indésirables de la vortioxétine est similaire à celui des ISRS. Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux (très fréquents) et neuropsychiques. Les études ne donnent pas d'indications sur la sécurité à long terme. Les patients à haut risque suicidaire ont été exclus des essais cliniques, le risque suicidaire n'est donc pas connu pour cette molécule (voir aussi Répertoire 10.3.].

Les arrêts de traitement sont dans les études de 20 à 40% respectivement à 8 et 24 semaines, principalement en raison de nausées.
Des comparaisons indirectes avec la sertraline, la venlafaxine et le bupropion montrent moins d'arrêt de traitement pour effets indésirables avec la vortioxétine.

- Il existe un risque d'addition d'effets sérotoninergiques en cas de prise simultanée, entre-autres, de ISRS, triptans ou tramadol (voir Répertoire Intro 6.2.4. Syndrome sérotoninergique). L'association avec des IMAO ou des inhibiteurs sélectifs de la MOA-A est contre-indiquée.
- La prudence est conseillée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, et chez les personnes âgées.
- La vortioxétine est principalement métabolisée par le CYP2D6. De plus faibles doses sont à prévoir en cas de prise concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 (voir Répertoire Tableau Ic).
- La vortioxétine a une longue demi-vie d'élimination (66h) qui peut compliquer la prise en charge d'effets indésirables éventuels ou le passage vers un autre antidépresseur. [19]
- Selon le RCP, la vortioxétine peut être arrêtée brutalement (voir aussi Folia avril 2019 "Arrêt des antidépresseurs"). [20]

Posologie. 10 mg 1x p.j.

Coût. 40€/mois pour la posologie conseillée, non remboursé (situation au 1er avril 2019).

Suppressions

cinchocaïne + diphenhydramine + nicotinamide crème (Trihistalex®)

La spécialité **Trihistalex®** (chapitre 15.3.) est retirée du marché. Il s'agissait d'une association à base d'antihistaminique utilisée comme antiprurigineux pour application cutanée. D'une manière générale, l'usage d'antiprurigineux à usage cutané est déconseillée en raison d'un risque de réaction allergique ou phototoxique. En cas de prurit, il convient de traiter la cause initiale.

enfurvitide (Fuzeon®)

L'enfurvitide (**Fuzeon®**, chapitre 11.4.3.3.) est un inhibiteur de fusion utilisé dans le traitement de l'infection à VIH. Il a été retiré du marché en avril 2019.

éthylmorphine + guaïfénésine (Baume Pulmonaire®)

La spécialité à base d'un antitussif et d'un expectorant **Baume Pulmonaire®** (chapitre 4.2.3) est retirée du marché. Dans la toux, une médication n'est pas nécessaire. Les antitussifs et expectorants ne sont pas efficaces et peuvent présenter des effets indésirables graves. Leur emploi est déconseillé et ils sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans (voir aussi Répertoire 4.2).

Sources spécifiques

1 M. Forouzanfar et al. Comparison of Intravenous Ibuprofen with Intravenous Ketorolac in Renal Colic Pain Management; A Clinical Trial. Anesth Pain Med. 2019 February; 9(1):e86963.

2 Uribe AA et al. Comparing the Efficacy of IV Ibuprofen and Ketorolac in the Management of Postoperative Pain Following Arthroscopic Knee Surgery. A Randomized Double-Blind Active Comparator Pilot Study. Front. Surg. 5:59. doi: 10.3389/fsurg.2018.00059

3 Cenker E. et al. Intravenous paracetamol vs ibuprofen in renal colic: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. Urolithiasis. 2018 Aug;46(4):369-373. doi: 10.1007/s00240-017-0997-7.

4 Çelik EC. The comparison of single-dose preemptive intravenous ibuprofen and paracetamol on postoperative pain scores and opioid consumption after open septorhinoplasty: a randomized controlled study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018 Sep;275(9):2259-2263. doi: 10.1007/s00405-018-5065-6.

5 Viswanath A. Does Pre-Emptive Administration of Intravenous Ibuprofen (Caldolor) or Intravenous Acetaminophen (Ofirmev) Reduce Postoperative Pain and Subsequent Narcotic Consumption After Third Molar Surgery? J Oral Maxillofac Surg. 2019 Feb;77(2):262-270. doi: 10.1016/j.joms.2018.09.010.

6 Ciftci B. et al. Comparison of Intravenous Ibuprofen and Paracetamol for Postoperative Pain Management after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. A Randomized Controlled Study. Obesity Surgery March 2019, Volume 29, Issue 3, pp 765–770

7 Erdogan Kayhan et al. Comparison of intravenous ibuprofen and acetaminophen for postoperative multimodal pain management in bariatric surgery: A randomized controlled trial. J Clin Anesth. 2018 Nov;50:5-11. doi: 10.1016/j.jclinane.2018.06.030.

8 Ibuprofen B. Braun ®, RCP

9 Anti-IL-5 therapies for asthma DTB 2017;55:135

10 Reslizumab (Cinqaero®) dans l'asthme sévère : un "mab" de plus, avec une efficacité trop modeste. La Revue Prescrire, décembre 2017 ; 37 : 893-5

11 Cinqaero®, RCP

12 Cinqaero®, EPAR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cinqaero-epar-public-assessment-report_en.pdf

13 What role for ▼vortioxetine? DTB 2016;54:30-33

14 Vortioxetine for treating major depressive episodes, NICE 2015,www.nice.org.uk/guidance/ta367

15 ▼ Vortioxetine for acute depression in adults DTB 2017;55:99.

16 Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, Breilmann J, Barbui C., Vortioxetine for depression in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7. Art. No.: CD011520. DOI: 10.1002/14651858.CD011520.pub2.

17 Vortioxetine May Have Specific Cognitive-Enhancing Effects in Depression. Peter Roy-Byrne, MD reviewing Mahableshwarkar AR et al. Neuropsychopharmacology 2015 Apr 1

18 Commercialisation effective, La Revue Prescrire, mei 2016, 36 (391), 341

19 Vortioxétine (Brintellix®), un antidépresseur proche des IRS, sans progrès. La Revue Prescrire, septembre 2015, 35 (383), 646-7

20 Brintellix®, RCP

Pharmacovigilance

Lithiases vésiculaires d'origine médicamenteuse

Les lithiases vésiculaires sont souvent asymptomatiques; des coliques biliaires surviennent parfois. Elles peuvent dans de rares cas entraîner des complications parfois graves telles que cholécystites, angiocholites et pancréatites aiguës. Les principaux facteurs de risque sont des facteurs génétiques, l'âge, le sexe féminin et les grossesses (en lien e.a. avec le taux d'œstrogènes), une perte rapide de poids, un régime hypocalorique, l'obésité, les inflammations de l'intestin, les affections à l'origine d'une hémolyse et la cirrhose. Certains médicaments peuvent aussi être parfois à l'origine de lithiases vésiculaires.
La Revue Prescrire[1] a récemment fait le point sur les lithiases vésiculaires d'origine médicamenteuse. Le Tableau reprend la liste des médicaments qui peuvent provoquer des lithiases vésiculaires (liste non-exhaustive).
Une relation causale entre lithiase vésiculaire et médicament n'est pas toujours facile à établir vu la fréquence élevée de cette affection dans la population, l'absence fréquente de symptômes et le délai parfois long entre le début de la prise du médicament et l'apparition de la lithiase vésiculaire ou de ses complications.

> Des données européennes montrent une fréquence élevée de lithiases vésiculaires: elles sont visibles à l'échographie chez 5 à 11% des adultes entre 40 et 49 ans et chez 14 à 25% des adultes de plus de 50 ans.

Plusieurs mécanismes, parfois associés, peuvent être à l'origine des lithiases vésiculaires d'origine médicamenteuse:

- précipitation du médicament dans la vésicule biliaire et inclusion du médicament dans les calculs;
- modification de la composition de la bile (p.ex. par augmentation de la sécrétion de cholestérol, diminution de la concentration de sels biliaires ou augmentation de la concentration de bilirubine);
- diminution des contractions vésiculaires.

Le mécanisme n'est cependant souvent pas connu.
Avant de prescrire un médicament pour lequel le risque de lithiases vésiculaires est bien connu, il est recommandé de vérifier la présence éventuelle d'autres facteurs de risque, pour ne pas augmenter davantage le risque. En présence de coliques biliaires, il faut envisager parmi les différentes causes, une étiologie médicamenteuse, et il faut évaluer si le médicament suspecté peut être arrêté. Cela peut même permettre, dans des cas exceptionnels, la disparition des calculs.

Tableau. Les principaux médicaments incriminés dans des lithiases vésiculaires (liste non-exhaustive; source: La Revue Prescrire[1])

- antiinfectieux:
  - ceftriaxone (précipitation dans la bile)
  - voriconazole
  - rilpivirine et, moins fréquent, éfavirenz
  - atazanavir
- analogues de la somatostatine : lanréotide, octréotide (diminution des contractions vésiculaires)
- oestrogènes (augmentation de la sécrétion de cholestérol):
  - traitement hormonal substitutif
  - contraceptifs oraux (surtout si > 50 µg oestrogènes par jour)
- progestagènes: implant à base de levonorgestrel; médroxyprogestérone (diminution des contractions vésiculaires et augmentation de la concentration en cholestérol)
- hypocholestérolémiants:
  - fibrates (augmentation de la sécrétion de cholestérol)
  - ézétémibe
- autres:
  - dipyridamole (inclusion dans les calculs)
  - agomélatine
  - déférasirox
  - fébuxostat
  - liraglutide, surtout en cas de perte de poids importante.

Sources spécifiques

1 Lithiases vésiculaires d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire 2018; 38 (418): 586-589

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.